

ВЛИЯНИЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ МОДУЛЯТОРОВ ФУНКЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ АГЕНТОВ НА МАРКЕРЫ ГАЛОГЕНИРУЮЩЕГО СТРЕССА В КРОВИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Иванов В.А.¹, Костевич В.А.^{1,2}, Горбунов Н.П.^{1,2}, Соколов А.В.^{1,2}, Галкина Н.В.¹,
Гусев С.А.¹, Островский Е.М.¹, Панасенко О.М.¹

¹ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА, Москва, Россия

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

В азурофильных гранулах нейтрофилов содержится фермент – миелопероксидаза (МПО), способный катализировать окисление галогенидов с образованием гипогалоидных кислот, так называемых активных форм галогенов (АФГ). АФГ способны модифицировать многие биологически важные молекулы, повреждать клетки и ткани организма-хозяина, что приводит к развитию галогенирующего стресса (ГС). Известно, что ГС играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, сопряженных с инфекцией и воспалением. Одно из таких заболеваний – сахарный диабет 2 типа (СД2Т). В литературе есть указания на то, что МПО, провоцируя эндотелиальную дисфункцию, служит одним из важных связующих звеньев между воспалением, окислительным/галогенирующим стрессом и сердечно-сосудистыми осложнениями при СД2Т. Об участии ГС в развитии осложнений СД2Т говорит и тот факт, что нейтрофилы крови пациентов с СД2Т генерируют больше АФГ по сравнению с клетками здоровых доноров. В этой связи актуальным становится поиск средств, способных минимизировать ГС и модулировать реакцию нейтрофилов при воспалении у больных СД2Т. Цель работы – исследовать влияние модуляторов функции нейтрофилов и противовоспалительных агентов естественного происхождения на маркеры галогенирующего стресса в крови больных СД2Т в экспериментах *ex vivo*.

В кровь больных СД2Т и здоровых доноров, взятую с использованием ЭДТА в качестве антикоагулянта, добавляли лактоферрин (ЛФ, 1 мг/мл), церулоплазмин (ЦП, 0,03 мг/мл), полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК: эйкозапентаеновую 0,03 мг/мл и докозагексаеновую 0,03 мг/мл), витамин D₃ (5 нг/мл) или его метаболит 25-гидрокси-D₃ (45 нг/мл), инкубировали 2 ч при 37 °С, затем добавляли активатор нейтрофилов форбол-12-миристат-13-ацетат (ФМА, 100 нМ), в контрольные пробы добавляли аликвоту его растворителя – ДМСО и продолжали инкубировать еще 30 мин. В плазме крови методом ИФА определяли содержание МПО, а также хлорированные ЧСА (ЧСА-Cl), ЦП (ЦП-Cl) и липопротеины низкой плотности (ЛНП-Cl).

Показано, что ПНЖК, витамин D₃ и 25-гидрокси-D₃ достоверно не влияли на содержание маркеров ГС, определяемых в крови здоровых доноров и больных СД2Т. ЛФ не влиял на содержание маркеров ГС ни у здоровых доноров, ни у больных СД2Т. Однако он достоверно снижал маркеры ГС после добавления в кровь ФМА, как у здоровых доноров (МПО – на 61%, ЧСА-Cl – на 65%, ЦП-Cl – 58%, ЛНП-Cl – 57%), так и у больных СД2Т (МПО – на 53%, ЧСА-Cl – на 53%, ЦП-Cl – 53%, ЛНП-Cl – 53%). ЦП только в крови больных СД2Т после добавления ФМА снижал ЧСА-Cl на 49%, ЦП-Cl на 38%, ЛНП-Cl на 31%. Таким образом, ЛФ, обладающий антимикробной, антивирусной, противогрибковой активностью, увеличивающий жизнеспособность нейтрофилов в очаге воспаления, оказался эффективным сдерживающим фактором ГС в условиях активации лейкоцитов в крови здоровых доноров и больных СД2Т. Обнаруженный эффект ЦП, вероятнее всего, обусловлен его описанной ранее способностью ингибировать галогенирующую активность МПО. Работа поддержана грантом РНФ № 20-15-00390.