

УДК 616.211-002.193-085.27:577.112:577.27:578.546.4

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-59-67>

Влияние иделалисиба на продукцию цитокинов мононуклеарными клетками крови пациентов с аллергическим ринитом

Макаревич В.В.¹, Кадушкин А.Г.¹, Таганович А.Д.¹, Миронова Т.В.¹, Колесникова Т.С.¹, Назаренко Е.М.¹, Левандовская О.В.², Шиловский И.П.³, Хайтов М.Р.^{3,4}, Дядичкина О.В.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет (БГМУ)
Беларусь, 220083, г. Минск, пр. Дзержинского, 83

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (МНПЦ ХТиГ)
Беларусь, 220087, г. Минск, ул. Семашко, 8

³ Государственный научный центр (ГНЦ) «Институт иммунологии»
Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить способность ингибитора фосфатидилинозитол-3-киназы δ (иделалисиба) подавлять продукцию цитокинов мононуклеарными клетками (МН-клетками) крови пациентов с аллергическим ринитом.

Материалы и методы. Мононуклеарные клетки пациентов с аллергическим ринитом ($n = 17$) инкубировали с иделалисибом (0,5 мкМ) и рекомбинантными белками для индукции 2-го типа иммунного ответа (ИО). Секрецию цитокинов МН-клетками определяли методом иммуноферментного анализа. Внутриклеточную продукцию цитокинов в Т-хелперах (CD4+) и цитотоксических (CD8+) Т-лимфоцитах крови анализировали методом проточной цитометрии.

Результаты. Иделалисиб существенно супрессировал секрецию интерлейкинов (ИЛ) 4, 8, 9, 13, 17А, интерферона γ, фактора некроза опухоли α МН-клетками крови пациентов с аллергическим ринитом, подвергшимся воздействию рекомбинантных белков (ИЛ-2, ИЛ-25, ИЛ-33, тимического стромального лимфопоэтина), индуцирующих ИО 2-го типа. Данный препарат также значительно подавлял внутриклеточную продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17А CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами крови, активированными по ИО 2-го типа.

Заключение. Полученные данные обосновывают необходимость интенсификации клинических исследований с применением иделалисиба для лечения аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, интерлейкин 25, интерлейкин 33, тимический стромальный лимфопоэтин, фосфатидилинозитол-3-киназа δ, иделалисиб

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках совместного задания Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Российского научного фонда (договор № М23РНФ-021, государственная регистрация № 20230281).

Соответствие принципам этики. Перед забором крови все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике БГМУ (протокол № 1 от 31.08.2023).

Для цитирования: Макаревич В.В., Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Миронова Т.В., Колесникова Т.С., Назаренко Е.М., Левандовская О.В., Шиловский И.П., Хайтов М.Р., Дядичкина О.В. Влияние иделалисиба на продукцию цитокинов мононуклеарными клетками крови пациентов с аллергическим ринитом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):59–67. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-59-67>.

Effect of Idelalisib on cytokine production by blood mononuclear cells in patients with allergic rhinitis

Makarevich V.V.¹, Kadushkin A.G.¹, Tahanovich A.D.¹, Mironova T.V.¹, Kolesnikova T.S.¹, Nazarenko E.M.¹, Levandovskaya O.V.², Shilovskiy I.P.³, Khaitov M.R.^{3,4}, Dziadzichkina O.V.¹

¹ Belarusian State Medical University (BSMU)
83 Dzerzhinsky Ave., 220083 Minsk, Belarus

² Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (MSPC STH)
8 Semashko Str., 220087 Minsk, Belarus

³ State Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical and Biological Agency (SRC Institute of Immunology)
24 Kashirskoe High Rd., 115522 Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov RNRMU)
1 Ostrovityanov Str., 117513 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the ability of phosphatidylinositol 3-kinase δ inhibitor (idelalisib) to suppress cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with allergic rhinitis.

Materials and methods. PBMCs of AR patients ($n = 17$) were incubated with idelalisib (0.5 μ M) and recombinant proteins for induction of type 2 immune response (IR). Secretion of cytokines by PBMCs was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Intracellular production of cytokines in blood T-helper cells (CD4+) and cytotoxic (CD8+) T-lymphocytes was analyzed by flow cytometry.

Results. Idelalisib significantly inhibited the secretion of interleukins (IL) 4, 8, 9, 13, 17A, interferon γ , and tumor necrosis factor α by PBMCs from patients with allergic rhinitis exposed to recombinant proteins (IL-2, IL-25, IL-33, and thymic stromal lymphopoietin) inducing type 2 IR. This drug also significantly suppressed the intracellular production of IL-4, IL-5, IL-13, and IL-17A by blood CD4+ and CD8+ T lymphocytes activated by type 2 IR.

Conclusion. The obtained data justify the need to conduct further clinical trials using idelalisib for the treatment of allergic rhinitis.

Keywords: allergic rhinitis, interleukin 25, interleukin 33, thymic stromal lymphopoietin, phosphatidylinositol 3-kinase δ , idelalisib

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was carried out as part of a joint assignment of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research and the Russian Science Foundation (Contract No. M23RNF-021, state registration No. 20230281).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the decision of the Biomedical Ethics Committee of Belarusian State Medical University (Minutes No. 1 dated August 31, 2023). Before blood sampling, all subjects gave written voluntary consent to participate in the study.

For citation: Makarevich V.V., Kadushkin A.G., Tahanovich A.D., Mironova T.V., Kolesnikova T.S., Nazarenko E.M., Levandovskaya O.V., Shilovskiy I.P., Khaitov M.R., Dziadzichkina O.V. Effect of Idelalisib on cytokine production by blood mononuclear cells in patients with allergic rhinitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):59–67. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-59-67>.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит встречается у 10–30% населения в разных регионах мира и характеризуется воспалением слизистой оболочки носа, которое развивается вследствие опосредованной иммуноглобулином (Ig) Е реакции гиперчувствительности на различные аллергены. Использование доступных на сегодняшний день методов лечения не позволяет добиться полного облегчения симптомов аллергического ринита [1]. К тому же около 11% пациентов при лечении данного заболевания сталкиваются с побочными эффектами лекарственных средств [2]. Поэтому актуальными остаются исследования, направленные на поиск альтернативных подходов к лечению аллергического ринита.

Под воздействием аллергенов эпителиальные клетки слизистой оболочки носа секретируют цитокины, такие как тимический стромальный лимфопоэтин (ТСЛП), интерлейкины (ИЛ) 25 и 33, которые, попадая в системный кровоток, активируют дендритные клетки, врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2-клетки) и Т-хелперы 2-го типа (Th2-лимфоциты). Эти клетки, в свою очередь,рабатывают ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и другие медиаторы, что приводит к привлечению эозинофилов в слизистую оболочку носа, их активации и дегрануляции, синтезу IgE В-лимфоцитами и гиперпродукции слизи эпителием [3].

Полагают, что центральное значение в продукции вышеупомянутых цитокинов может играть фосфатидилинозитол-3-киназа (ФИЗК) δ. Результаты экспериментальных исследований указывают на то, что сигнальные пути, опосредованные данным ферментом, вовлечены в воспалительный процесс при аллергическом рините [4, 5]. При этом использование ингибитора ФИЗКδ в сочетании с ингибитором сериновой протеиназы 4-(2-аминоэтил) бензолсульфонилфторид гидрохлоридом приводило к ослаблению иммунного ответа (ИО) 2-го типа у мышей, сенсибилизованных к аллергенам тараканов [6]. Результаты I фазы клинических испытаний идедалисиба (ингибитора ФИЗКδ) для лечения аллергического ринита продемонстрировали его способность снижать тяжесть симптомов заболевания, концентрацию CCL17 и CCL22 в плазме крови и процент *ex vivo* активированных (с помощью аллергена пыльцы злаковых трав) базофилов крови [4]. Однако способность ингибиторов ФИЗКδ угнетать продукцию провоспалительных цитокинов клетками крови у пациентов с аллергическим ринитом ранее не изучалась.

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка способности идедалисиба (ин-

гибитора ФИЗКδ) подавлять продукцию провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками (МН-клетками) крови пациентов с аллергическим ринитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

В исследовании приняли участие 17 пациентов в возрасте от 18 до 23 лет с установленным (не менее 1 года до включения в исследование) диагнозом аллергического ринита (таблица). Подавляющее (10; 58,8%) число больных страдали круглогодичным аллергическим ринитом, тогда как меньшая часть (7; 41,2%) пациентов – сезонной формой аллергического ринита.

Таблица

Характеристика пациентов с аллергическим ринитом, принявших участие в исследовании	
Показатель	Пациенты, n = 17
Возраст, лет, $M \pm m$	20,0 ± 0,3
Пол, м/ж	8/9
ИМТ, кг/м ² , $M \pm m$	21,5 ± 0,7
Форма аллергического ринита (КАР/САР)	10/7
Продолжительность заболевания, лет, $M \pm m$	12,5 ± 1,1
Количество баллов по опроснику SNOT-22, $M \pm m$	42,9 ± 4,4
Количество баллов по опроснику TTNS, $M \pm m$	7,3 ± 0,4
Применяемые препараты, n (%)	Пероральные антигистаминные препараты
	Эндоназальные антигистаминные препараты
	Интрааназальные кортикостероиды
	Антагонисты лейкотриеновых рецепторов
	Эндоназальный физраствор
Деконгестанты	15 (88,24%)
	5 (29,41%)
	6 (35,29%)
	1 (5,88%)
	6 (35,29%)
	4 (23,53%)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; КАР – круглогодичный аллергический ринит; САР – сезонный аллергический ринит; TTNS (англ. total nasal symptom score) – тест для суммарной оценки назальных симптомов; SNOT-22 – тест для оценки качества жизни и терапевтических результатов лечения пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух.

Из исследования исключались пациенты с анатомическими аномалиями носовой перегородки, имеющие сопутствующие заболевания (бронхиальную астму, туберкулез, сахарный диабет, хронический риносинусит, артериальную гипертензию, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания), иные сопутствующие заболевания, требующие приема лекарственных препаратов; иммунодефицитные состояния, в том числе обусловленные ВИЧ; или нарушения свертывающей системы крови; прошедшие курс аллерген-специфической иммунотерапии; перенесшие инфекционные заболевания дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта либо при-

нимавшие антибиотики в течение последних 6 нед до начала исследования, беременные женщины. Пациенты воздерживались от приема антигистаминных препаратов за 3 дня до исследования, от приема пероральных и назальных кортикоステроидов – за 2 нед до начала исследования. Пациенты также избегали употребления пищевых добавок за 1 нед до включения в исследование.

Выделение и инкубация мононуклеарных клеток периферической крови

Мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной крови пациентов путем центрифугирования в градиенте плотности 1,077 с использованием раствора Lymphosep (Biowest, Франция). Клетки ресуспенсировали в концентрации 1×10^6 /мл в культуральной среде RPMI 1640 (Capricorn Scientific, Эбсдорфергрунд, Германия), обогащенной 10%-й фетальной бычьей сывороткой (ФБС, Capricorn Scientific, регион сбора – Южная Америка), 2 мМ глутамина, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Capricorn Scientific, Германия).

Затем 2×10^5 МН-клеток помещали в лунки 96-луночного планшета и культивировали в присутствии или отсутствии 0,5 мкМ иделалисиба (ингибитор p110 δ ФИЗК) (Cayman Chemicals, США). В последующем для индукции 2-го типа ИО клетки активировали путем добавления рекомбинантных белков, произведенных компанией Biolegend (США): ИЛ-2 (20 Ед/мл), ИЛ-25 (50 нг/мл), ИЛ-33 (50 нг/мл) и ТСЛП (50 нг/мл). По истечении 3 сут инкубации клеток супернатанты собирали и хранили при температуре -80°C . В них методом иммуноферментного анализа, согласно инструкции производителя, определяли концентрацию ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерферона (ИФН) γ (АО «Вектор Бест», Россия); ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-17А (Biolegend, США).

Оценка внутриклеточной продукции цитокинов Т-лимфоцитами крови

Мононуклеарные клетки периферической крови в количестве $0,8 \times 10^6$ помещали в лунки 24-луночного планшета и культивировали в присутствии или отсутствии иделалисиба и рекомбинантных белков (в аналогичных концентрациях, как описано выше). Для накопления цитокинов внутри клетки (предотвращения их секреции за пределы клетки) в последние 16 ч инкубации вносили 10 мкг/мл брефельдина А (Biolegend, США). Общее время инкубации клеток с рекомбинантными белками составляло 3 сут.

В чистые пробирки переносили $0,4 \times 10^6$ клеток и дважды отмывали с использованием промывочного буфера (фосфатно-солевой буфер, содержащий

ФБС и азид натрия, Biolegend, США). Добавляли коктейль моноклональных антител к поверхностным антигенам (CD45, CD3, CD4, CD8, Biolegend, США; Exbio, Чехия), после чего клетки инкубировали в течение 20 мин в темноте при комнатной температуре. Затем клетки отмывали с использованием промывочного буфера (условия центрифугирования: 500г, 5 мин). После фиксации лейкоцитов (с этой целью применяли фиксирующий буфер, Biolegend, США) клетки пермеабилизировали с использованием пермеабилизирующего буфера (Biolegend, США) и добавляли моноклональные антитела к ИЛ-4 APC, ИЛ-5 PE, ИЛ-13 APC, ИЛ-17А PE (Biolegend, США, BD Biosciences, США) на 20 мин в темноте при комнатной температуре. В своих экспериментах мы также использовали нестимулированный и изотипический виды контроля для обеспечения правильной компенсации флуоресценции и подтверждения специфичности антител.

Далее вносили 3 мл отмывочного буфера, и пробирки центрифугировали при 500г в течение 5 мин. После удаления супернатанта в пробирки помещали 500 мкл 1%-го раствора параформальдегида в фосфатно-солевом буфере. Клетки анализировали не позднее 24 ч на проточном цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter). В дальнейшем результаты исследования оценивали с использованием программного обеспечения CytExpert 2.3 (Beckman Coulter). Образцы анализировали путем гейтования лимфоцитов с использованием антител к CD45 и сигнала от бокового светорассеивания. Т-хелперы идентифицировали как CD45 $^{+}$ CD3 $^{+}$ CD4 $^{+}$ события, а цитотоксические Т-лимфоциты – как клетки CD45 $^{+}$ CD3 $^{+}$ CD8 $^{+}$. Затем анализировали внутриклеточный синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17А Т-хелперами и цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета статистического анализа данных GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, США). Результаты исследования представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего $M \pm m$ от общего числа наблюдений с нормальным распределением данных, что подтверждалось построением гистограмм распределения и определением критерия Шапиро – Уилка. Оценка результатов исследования проводилась методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным попарным сравнением показателей с помощью критерия Тьюки. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного исследования показали повышение секреции ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-17А, ФНО α и ИФН γ при индукции ИО 2-го типа (ИО2) при добавлении в культуральную среду ИЛ-2, ИЛ-25, ИЛ-33 и ТСЛП (рис. 1). Анализ внутриклеточной продукции цитокинов CD4+ и CD8+ Т-лимфо-

цитами крови продемонстрировал повышение выработки ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 обеими субпопуляциями Т-лимфоцитов, а также ИЛ-17А цитотоксическими Т-лимфоцитами крови пациентов с аллергическим ринитом под действием комбинации рекомбинантных белков ИЛ-2, ИЛ-25, ИЛ-33 и ТСЛП (по сравнению с клетками, культивировавшие которых проводилось без рекомбинантных белков) (рис. 2).

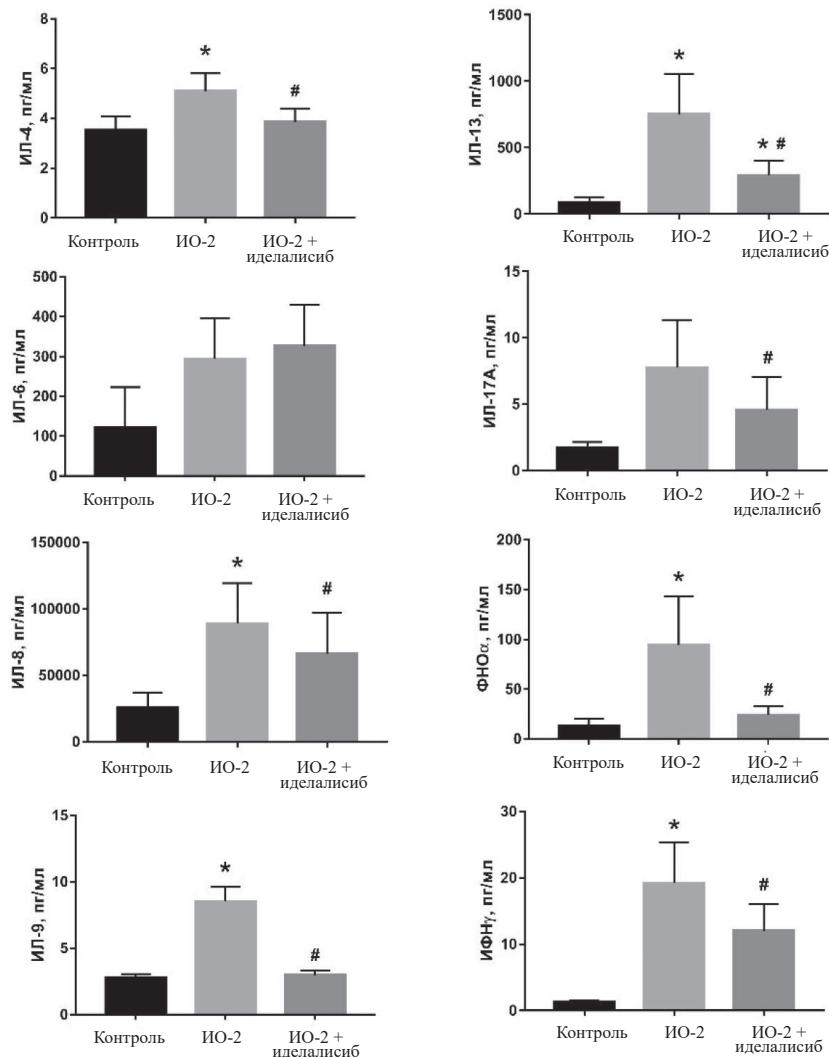


Рис. 1. Влияние идеалисиба на продукцию цитокинов ИЛ-4 (a), ИЛ-6 (b), ИЛ-8 (c), ИЛ-9 (d), ИЛ-13 (e), ИЛ-17А (f), ФНО α (g) и ИФН γ (h) мононуклеарными клетками крови пациентов с аллергическим ринитом: $M \pm m$, $n = 6$, $p < 0,05$; * сравнение с контролем (клетками в отсутствии рекомбинантных белков); # сравнение с клетками, активированными по типу ИО2 (без идеалисиба). Клетки периферической крови инкубировали с идеалисибом (0,5 мКМ), а затем с рекомбинантными белками для индукции ИО2. Уровень секреции цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа

Далее мы оценили способность ингибитора p110 δ фосфатидилинозитол-3-киназы влиять на продукцию медиаторов воспаления МН-клетками крови пациентов с аллергическим ринитом (см. рис. 1, 2). Оказалось, что идеалисиб способен подавлять секрецию ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-

17А, ФНО α и ИФН γ МН-клетками при индукции ИО 2-го типа. Кроме того, идеалисиб при стимуляции ИО2 ингибировал продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-17А Т-хеллерами и цитотоксическими Т-лимфоцитами крови пациентов с аллергическим ринитом.

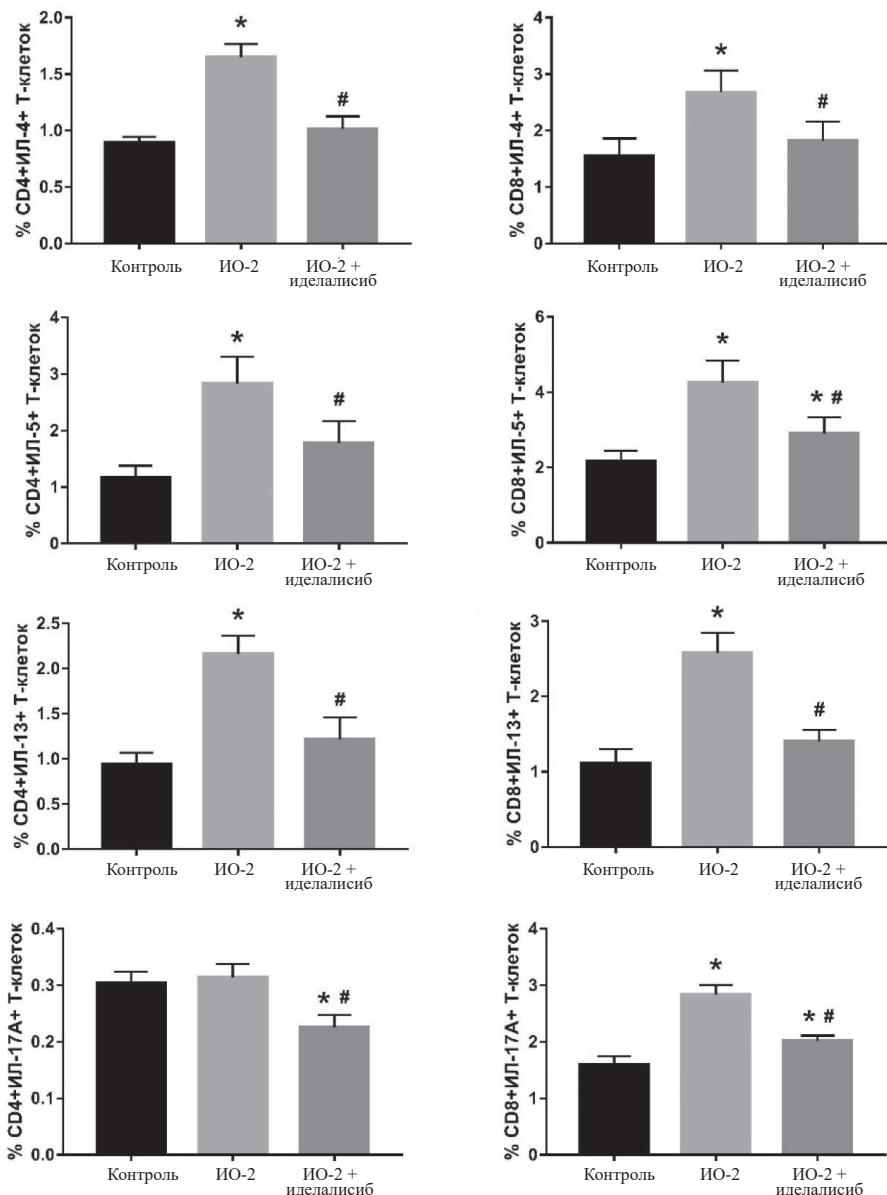


Рис. 2. Влияние иделалисиба на внутриклеточную продукцию цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-17А Т-хеллерами (CD4+) и цитотоксическими (CD8+) Т-лимфоцитами крови пациентов с аллергическим ринитом: $M \pm m$, $n = 5-6$, $p < 0,05$; * сравнение с контролем (клетками в отсутствии рекомбинантных белков); # сравнение с клетками, активированными по типу ИО2 (без иделалисиба). Клетки периферической крови инкубировали с иделалисибом (0,5 мкМ), а затем с рекомбинантными белками для индукции ИО2. Уровень ИЛ-4 Т-лимфоцитами крови определяли методом проточной цитометрии

ОБСУЖДЕНИЕ

ФИЗК представляют собой группу ферментов, участвующих в передаче сигнала внутрь клетки посредством продукции вторичных посредников. Под действием ФИЗК образуется фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат, который фосфорилирует (активирует) киназу Akt. Последний фермент активирует множество эффекторных молекул, контролирующих рост, метаболизм, жизнеспособность и хемотаксис клеток. При этом в клетках лейкоцитарного ряда преимущественно обнаруживается изоформа p110 δ

ФИЗК [7], которая вовлечена в активацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, продукцию ими цитокинов, миграцию в очаг воспаления [8]. Показано, что экспрессия фосфорибосомного белка S6, отражающего активность ФИЗК, возрастила в эпителиальных клетках бронхов пациентов с астмой после воздействия аллергена, что свидетельствует о значении ФИЗК в развитии аллергических заболеваний [9].

Аллергический ринит относится к заболеваниям, характеризующимся формированием ИО2. Такой ИО, как ранее было показано, развивается при воздействии ИЛ-2, ИЛ-25, ИЛ-33 и ТСЛП на эпителиальные

и иммунокомпетентные клетки и сопровождается нарастанием концентрации ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13 в сыворотке крови и смыках полости носа пациентов с аллергическим ринитом [10]. В настоящей работе иделалисиб (ингибитор p110 δ ФИЗК) снижал выработку ИЛ-4, ИЛ-9 и ИЛ-13 МН-клетками, а также подавлял внутриклеточную продукцию ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 Т-хелперами и цитотоксическими Т-лимфоцитами крови пациентов с аллергическим ринитом в условиях индукции ИО 2-го типа. Полученные данные свидетельствуют о способности иделалисиба существенно ингибировать воспалительную реакцию у пациентов с аллергическим ринитом.

В нашем исследовании мы также оценили продукцию ИЛ-8 и ИЛ-17А под действием иделалисиба в ответ на стимуляцию МН-клеток крови по ИО2. ИЛ-17А относится к группе цитокинов, вырабатываемых Т-хелперами 17-го типа, тогда как источниками ИЛ-8 являются многочисленные популяции клеток, включая альвеолярные макрофаги, Т-лимфоциты, тучные клетки, фибробласти, эпителиальные и эндотелиальные клетки, тромбоциты, нейтрофилы [11, 12]. Примечательно, что ИЛ-17А может увеличивать экспрессию ИЛ-8 в эпителиальных и эндотелиальных клетках пациентов с аллергическим ринитом, чем усиливает миграцию нейтрофилов в очаг аллергического воспаления [13, 14]. Известно, что концентрация ИЛ-8 и ИЛ-17А повышена в сыворотке крови пациентов с аллергическим ринитом по сравнению со здоровыми людьми [11, 15]. Более того, эндоназальная провокационная пробы с аллергеном у пациентов с аллергическим ринитом приводила к повышению уровня ИЛ-8 и ИЛ-17А в смыках полости носа [16, 17]. Проведенные нами эксперименты продемонстрировали ингибирующее действие иделалисиба на секрецию ИЛ-8 и ИЛ-17А МН-клетками крови пациентов с аллергическим ринитом в условиях стимуляции ИО2. Кроме того, иделалисиб снижал продукцию ИЛ-17А CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ Т-лимфоцитами крови пациентов с аллергическим ринитом. Такие результаты позволяют предположить о способности иделалисиба (за счет супрессии ИЛ-8 и ИЛ-17А) замедлять хемотаксис нейтрофилов у пациентов с аллергическим ринитом.

Цитокин ФНО α индуцирует продукцию антиген-специфических IgE, Th2-цитокинов и хемокинов, а также молекул адгезии, принимающих участие в привлечении эозинофилов в очаг аллергического воспаления. При этом дефицит ФНО α замедляет развитие аллергического ринита [18]. Сообщается о взаимосвязи полиморфного варианта локуса rs769178 гена ФНО α , а также гаплотипов (С-G-A-Т и С-G-С-Т) гена ФНО α с повышенным риском развития аллергического ринита [19]. В модели аллергического ринита

у мышей ингибитор ФНО α инфликсимаб демонстрировал противоаллергическое действие, снижая продукцию ИЛ-4 и IgE, экспрессию молекул адгезии (Е-селектина) и миграцию эозинофилов в слизистую оболочку носа [20]. В настоящей работе подавление продукции ФНО α МН-клетками крови пациентов с аллергическим ринитом достигалось путем внесения в культуральную среду иделалисиба, что свидетельствует о способности данного препарата эффективно снижать экспрессию и синтез ФНО α .

Еще один провоспалительный медиатор, продукция которого оценивалась в настоящем исследовании, – ИФН γ , ключевой Th1-цитокин (см. рис. 1). Он известен своей способностью индуцировать выработку хемокинов CXCL9, CXCL10, CXCL11, привлекающих Т-лимфоциты, экспрессирующие рецепторы CXCR3, в очаг воспаления. Продемонстрировано повышение продукции ИФН γ CD4 $^{+}$ Т-клетками крови пациентов с аллергическим ринитом при контакте с аллергенами [21], а также повышение концентрации CXCL9 и CXCL10 в смыках полости носа пациентов с аллергическим ринитом через 30 мин после воздействия аллергена [22], что свидетельствует о значении ИНФ γ и индуцируемых им хемокинов в развитии аллергического воспаления. В нашей работе в ответ на стимуляцию МН-клеток крови пациентов с аллергическим ринитом по ИО2 выработка ИНФ γ повышалась. При дополнительном внесении иделалисиба в культуральную среду с клетками синтез этого цитокина снижался. Таким образом, в настоящем исследовании в условиях развития ИО2 типа иделалисиб подавлял не только синтез Th2-цитокинов, но также Th1- и Th17-цитокинов.

К настоящему времени было проведено лишь одно клиническое испытание I фазы на малой выборке пациентов с оценкой применения иделалисиба в качестве препарата для лечения аллергического ринита, продемонстрировавшее его хорошую переносимость, клиническую эффективность и способность снижать уровень ряда медиаторов воспаления в крови пациентов [4]. Данные, полученные в настоящей работе, подтверждают высокую противовоспалительную эффективность данного препарата и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших клинических испытаний с использованием иделалисиба для лечения больных с аллергическим ринитом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили прийти к заключению о способности иделалисиба (ингибитора изоформы p110 δ фосфатидилинозитол-3-киназы) значительно супрессировать секрецию цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-13,

ИЛ-17А, ФНО α и ИФН γ) МН-клетками крови пациентов с аллергическим ринитом, подвергшимися воздействию рекомбинантных белков (ИЛ-2, ИЛ-25, ИЛ-33, ТСЛП), индуцирующих ИО2. Данный препарат также значительно подавлял внутриклеточную продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17А в цитотоксических Т-лимфоцитах и Т-хелперах крови, активированных по второму типу иммунного ответа. Полученные данные обосновывают необходимость интенсификации клинических исследований с применением иделалисиба для лечения аллергического ринита.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Tidke M., Borghare P.T., Pardhekar P., Nasre Y., Gomase K., Chaudhary M. Recent Advances in Allergic Rhinitis: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(9):e68607. DOI: 10.7759/cureus.68607.
2. Scheire S., Germonpré S., Mehuy E., Van Tongelen I., De Sutter A., Steurbaut S. et al. Rhinitis Control and Medication Use in a Real-World Sample of Patients With Persistent Rhinitis or Rhinosinusitis: A Community Pharmacy Study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024;12(7):1865–1876.e6. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.04.031.
3. Шиловский И.П., Тимотиевич Е.Д., Каганова М.М., Пасиходов Г.Б., Таганович А.Д., Кадушкин А.Г. и др. Роль триады цитокинов, продуцируемых респираторным эпителием, в патогенезе аллергического ринита. *Иммунология*. 2024;45(2):245–255. DOI: 10.33029/1816-2134-2024-45-2-245-255.
4. Horak F., Puri K.D., Steiner B.H., Holes L., Xing G., Ziegelmayer P. et al. Randomized phase 1 study of the phosphatidylinositol 3-kinase δ inhibitor idelalisib in patients with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137(6):1733–1741. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1313.
5. Kämpe M., Lampinen M., Stolt I., Janson C., Stålenheim G., Carlson M. PI3-kinase regulates eosinophil and neutrophil degranulation in patients with allergic rhinitis and allergic asthma irrespective of allergen challenge model. *Inflammation*. 2012;35(1):230–239. DOI: 10.1007/s10753-011-9309-5.
6. Saw S., Arora N. PI3K and ERK1/2 kinase inhibition potentiate protease inhibitor to attenuate allergen induced Th2 immune response in mouse. *Eur. J. Pharmacol.* 2016;776:176–184. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.02.050.
7. Palma G., Pasqua T., Silvestri G., Rocca C., Gualtieri P., Barbieri A. et al. PI3Kδ inhibition as a potential therapeutic target in COVID-19. *Front. Immunol.* 2020;11:2094. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02094.
8. Hawkins P.T., Stephens L.R. PI3K signalling in inflammation. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015;1851(6):882–897. DOI: 10.1016/j.bbapap.2014.12.006.
9. Southworth T., Mason S., Bell A., Ramis I., Calbet M., Domenech A. et al. PI3K, p38 and JAK/STAT signalling in bronchial tissue from patients with asthma following allergen challenge. *Biomark. Res.* 2018;6:14. DOI: 10.1186/s40364-018-0128-9.
10. Макаревич В.В., Таганович А.Д., Миронова Т.В., Шиловский И.П., Хаитов М.Р., Кадушкин А.Г. Роль эпителиальных аларминов и Th2-цитокинов в развитии воспалительной реакции при аллергическом рините. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):35–45. DOI: 10.18699/SSMJ20240504.
11. Sheha D., El-Korashi L., AbdAllah A.M., El Begermy M.M., Elzoghby D.M., Elmahdi A. Lipid profile and IL-17A in allergic rhinitis: correlation with disease severity and quality of life. *J. Asthma Allergy*. 2021;14:109–117. DOI: 10.2147/JAA.S290813.
12. Henrot P., Prevel R., Berger P., Dupin I. Chemokines in COPD: from implication to therapeutic use. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(11):2785. DOI: 10.3390/ijms20112785.
13. Wang Y.H., Liu Y.J. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation. *Curr. Opin. Immunol.* 2008;20(6):697–702. DOI: 10.1016/j.co.2008.09.004.
14. Cergan R., Berghi O., Dumitru M., Vrinceanu D., Manole F., Musat G.C. et al. Interleukin 8 Molecular Interplay in Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Scoping Review. *Life*. 2025;15(3):469. DOI: 10.3390/life15030469.
15. Fahmy Y.A., El-Korashi L.A., Attia H.M., Attia O., Behiry A.S., El-Sayed H.A. IL-22, TNF-α, IL-17, and IL-8 in allergic rhinitis and correlation with disease severity. *Egyptian Journal of Medical Microbiology*. 2025;34(1):119–130. DOI: 10.21608/EJMM.2024.326786.1354.
16. Baumann R., Rabaszowski M., Stenin I., Tilgner L., Scheckenbach K., Wiltfang J. et al. Comparison of the nasal release of IL-4, IL-10, IL-17, CCL13/MCP-4, and CCL26/eotaxin-3 in allergic rhinitis during season and after allergen challenge. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2013;27(4):266–272. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3913.
17. Gosset P., Tillie-Leblond I., Malaquin F., Durieu J., Wallaert B., Tonnel A.B. Interleukin-8 secretion in patients with allergic rhinitis after an allergen challenge: interleukin-8 is not the main chemotactic factor present in nasal lavages. *Clin. Exp. Allergy*. 1997;27(4):379–388. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1997.tb00722.x.
18. Iwasaki M., Saito K., Takemura M., Sekikawa K., Fujii H., Yamada Y. et al. TNF-alpha contributes to the development of allergic rhinitis in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003;112(1):134–140. DOI: 10.1067/mai.2003.1554.
19. Cui Q., Li J., Wang J. The assessment of TNF-α gene polymorphism association with the risk of allergic rhinitis in the Chinese Han Population. *Int. J. Gen. Med.* 2021;14:5183–5192. DOI: 10.2147/IJGM.S325969.
20. Mo J.H., Kang E.K., Quan S.H., Rhee C.S., Lee C.H., Kim D.Y. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment reduces allergic responses in an allergic rhinitis mouse model. *Allergy*. 2011;66(2):279–286. DOI: 10.1111/j.1365-9995.2010.02476.x.
21. Wang H., Barrenäs F., Bruhn S., Mobini R., Benson M. Increased IFN-gamma activity in seasonal allergic rhinitis is decreased by corticosteroid treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;124(6):1360–1362. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.037.
22. Mazzi V., Fallahi P. Allergic rhinitis and CXCR3 chemokines. *Clin. Ter.* 2017;168(1):e54–e58. DOI: 10.7417/CT.2017.1983.

Вклад авторов

Макаревич В.В. – выполнение биохимических исследований, интерпретация данных, написание рукописи. Кадушкин А.Г. – разработка концепции и дизайна исследования, написание рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации. Таганович А.Д., Шиловский И.П., Хайтов М.Р. – разработка концепции и дизайна исследования. Миронова Т.В., Колесникова Т.С., Назаренко Е.М., Левандовская О.В. – выполнение биохимических исследований, интерпретация данных. Дядичкина О.В. – статистическая обработка данных.

Информация об авторах

Макаревич Василина Вадимовна – аспирант, кафедра биологической химии, БГМУ, г. Минск, vasilinamkrvch@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-7623-8839>

Кадушкин Алексей Геннадьевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры биологической химии, БГМУ, г. Минск, kadushkyn@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1620-8477>

Таганович Анатолий Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биологической химии, БГМУ, г. Минск, taganovich@bsmu.by, <https://orcid.org/0000-0002-1620-8477>

Миронова Татьяна Витальевна – аспирант, кафедра биологической химии, БГМУ, г. Минск, tomanis@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-9884-1639>

Колесникова Татьяна Сергеевна – ст. науч. сотрудник, научно-исследовательская часть научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины, БГМУ, г. Минск, lbumibgmu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2961-0465>

Назаренко Елизавета Максимовна – мл. науч. сотрудник, отдел иммунологии и биомедицинских технологий, БГМУ, г. Минск, el.m.nazarenko@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-8620-9445>

Левандовская Ольга Викторовна – зав. центром трансфузиологии, МНПЦ ХТИГ, o_lev77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0595-1262>

Шиловский Игорь Петрович – д-р биол. наук, зам. директора по науке и инновациям, зав. лабораторией противовирусного иммунитета, ГНЦ «Институт иммунологии», г. Москва, ip.shilovsky@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

Хайтов Муса Рахимович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ГНЦ «Институт иммунологии»; зав. кафедрой иммунологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, mr.khaitov@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Дядичкина Ольга Васильевна – канд. мед. наук, доцент, вед. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, БГМУ, г. Минск, dyadichkinaov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1198-7755>

(✉) **Кадушкин Алексей Геннадьевич**, kadushkyn@gmail.com

Поступила в редакцию 31.07.2025;
одобрена после рецензирования 13.08.2025;
принята к публикации 09.09.2025