

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-321

## ВЫРАЖЕННОСТЬ ФЕНОТИПА TRAINED IMMUNITY В МОНОЦИТАХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МОДУЛЯТОРАМИ АКТИВНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ

### EXPRESSION OF BCG-INDUCED TRAINED IMMUNITY PHENOTYPE IN MONOCYTES EXPOSED TO MODULATORS OF METABOLIC PATHWAY ACTIVITY

Е. П. Емельянова, О. В. Семенова, А. В. Салмин, Я. Ш. Шварц

*Новосибирский НИИ туберкулеза*

E. P. Emelyanova, O. V. Semenova, A. V. Salmin, Ya. Sh. Schwartz

*Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis*

✉ e.emelianova@alumni.nsu.ru

#### Аннотация

В работе показано, что можно влиять на выраженнуюность фенотипа неспецифической иммунологической памяти (trained immunity, TI) клеток врожденного иммунитета через модуляцию метаболических путей. Установлено, что в культуре моноцитов человека мевалонат и золедроновая кислота значительно усиливают БЦЖ-индуцированный TI. Итаконат ингибитирует действие БЦЖ, подавляя TI.

#### Abstract

The work shows that it is possible to influence the expression of the trained innate immunity (TI) through modulation of metabolic pathways. It was found that in the culture of human monocytes, mevalonate and zoledronic acid significantly enhance BCG-induced TI. Itaconate inhibits the action of BCG, suppressing TI.

#### Введение

В последние годы концепция неспецифической иммунологической памяти врожденного иммунитета — trained immunity (TI) — стала перспективной областью исследований в иммунологии [1, 2]. Макрофаги, моноциты и NK-клетки после контакта с микроорганизмами способны формировать долговременную функциональную перестройку, связанную с «запоминанием» [3]. В ее основе лежит ремоделирование метаболических путей, активация аэробного гликолиза и эпигенетическое репрограммирование, повышающее доступность ДНК для транскрипции в области провоспалительных генов [4]. Вакцинный штамм БЦЖ — один из главных индукторов TI [1–3]. Мы предполагаем, что модуляция метаболических путей мевалонатом, итаконатом и ингибитором мевалонатного пути — аминобисфосфонатом (золедроновая кислота) — может регулировать выраженнуюность TI. Цель исследования — оценить влияние мевалоната, итаконата и золедроновой кислоты на БЦЖ-индуцированный фенотип TI в моноцитах человека.

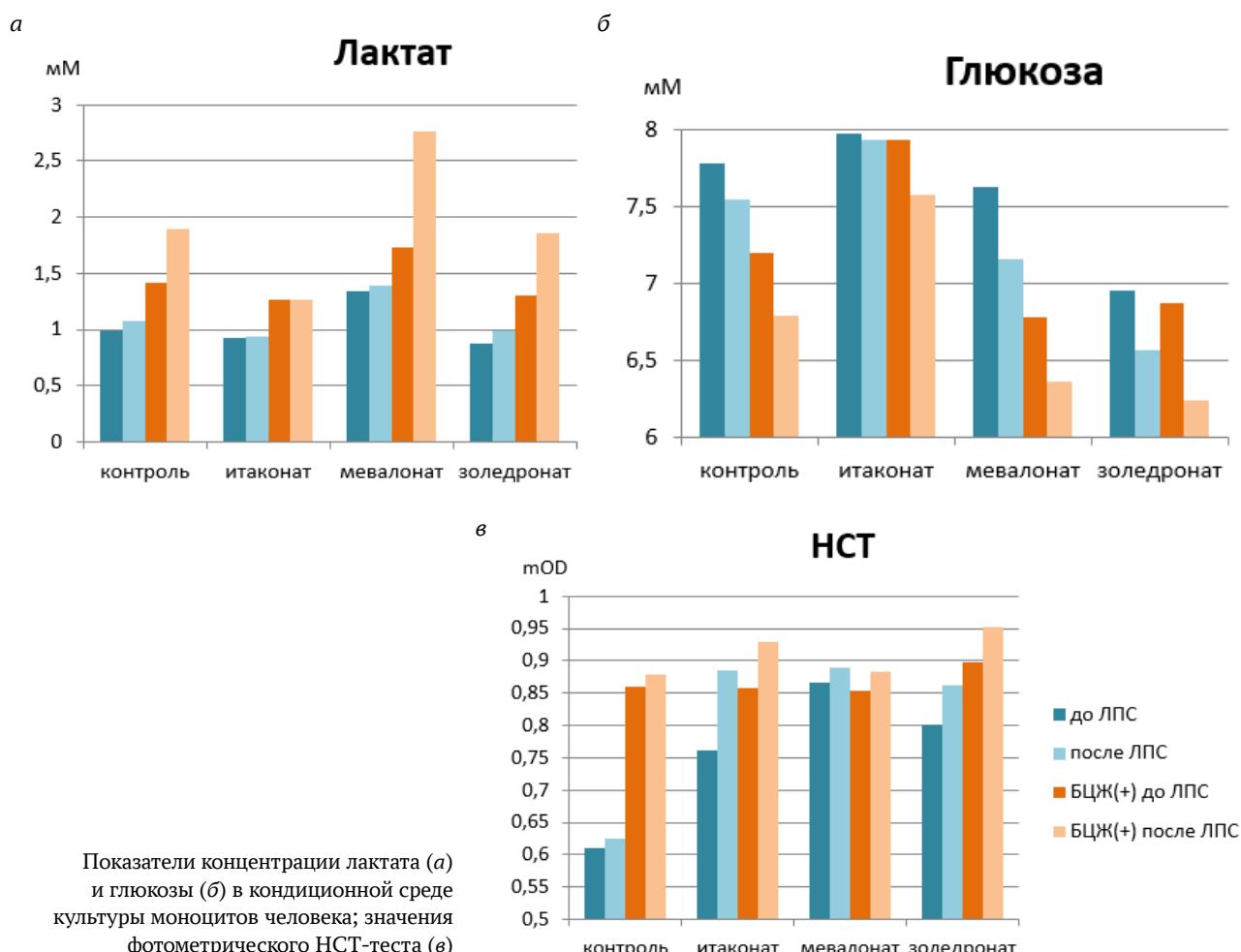
#### Материалы и методы

Моноциты получали из крови здоровых доноров по методу Боуум (1968) и культивировали при 37 °С в атмосфере 5 % CO<sub>2</sub>. Для индукции TI к клеткам добавляли живой вакциинный штамм БЦЖ (5 мкг/мл), инкубируя 24 ч, затем удаляли нефагоцитированные бактерии. Вносили 1 мМ мевалоната, 250 мкМ итаконата и 50 мкМ золедроновой кислоты в интактные и праймированные клетки, инкубируя 7 дней с заменой среды каждые 3 дня. На 8-й день добавляли ЛПС *E. coli* O111:B4. В качестве контроля использовали интактные моноциты и праймированные БЦЖ. Уровень лактата и глюкозы измеряли наборами «Лактат-Ново» и «Глюкоза-Ново», выработку активных форм кислорода — с помощью НСТ-теста. Статистическую обработку проводили с помощью Statistica 10.0, оценивали нормальность распределения тестом Шапиро — Уилка, считая результаты значимыми при *p* < 0,05.

#### Результаты

По усилению продукции лактата и потребления глюкозы верифицировали характерные для TI изменения в моноцитах человека (см. рисунок).

Продукция лактата БЦЖ-праймированными клетками достоверно выше, чем интактными до и после стимуляции ЛПС на фоне активного потребления глюкозы — это свидетельствует о метаболических изменениях, связанных с TI. Добавление итаконата не влияло на продукцию лактата и потребление глюкозы клетками до и по-



сле воздействия ЛПС, но повышало выработку клетками активных форм кислорода. На фоне действия мевалоната продукция лактата БЦЖ-праймированными моноцитами увеличилась в 2 раза после разрешающего стимула ЛПС при достоверном снижении уровня глюкозы в среде. Мевалонат достоверно повышал выработку клетками активных форм кислорода. Золедронат, так же как и мевалонат, усиливал продукцию лактата и потребление глюкозы БЦЖ-праймированными и интактными клетками, а также усиливал выработку активных форм кислорода, особенно синергично с БЦЖ.

Таким образом, мевалонат и золедроновая кислота способны самостоятельно индуцировать в моноцитарных клетках метаболические изменения, связанные с формированием фенотипа Т1. При этом они потенцируют БЦЖ-индуцированный Т1. Итаконат отменяет переход клеток с окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз, отменяя БЦЖ-индуцированный Т1.

### Литература

- Алексеенко И. В., Василов Р. Г., Кондратьева Л. Г. и др. Клеточные и эпигенетические аспекты программирования тренированного иммунитета и перспективы создания универсальных вакцин в преддверии учащихся пандемий // Генетика. 2023. Т. 59, № 9. С. 981–1001.
- Mihai G., Netea M. G., Domínguez Andrés J., Barreiro L. B. et al. Defining trained immunity and its role in health and disease // Nature Reviews Immunology. 2020. Vol. 20, No. 6. P. 375–388.
- Bekkering S., Domínguez Andrés J., Joosten L. A. B. et al. Reprogramming innate immunity in health and disease // Annual Review of Immunology. 2021. Vol. 39, No. 3. P. 667–693.
- Johansson A., Lin D. S., Mercier F. E. et al. Trained immunity and epigenetic memory in long term self renewing hematopoietic cells // Experimental Hematology. 2023. Vol. 121. P. 6–11.