

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc375311>

Липополисахарид-индуцированная модель воспаления в клеточных культурах

А.А. Ислаев, Т.Т. Чибирова, Е.А. Такоева, Р.И. Кокаев

Институт биомедицинских исследований — филиал Владикавказского научного центра РАН, Владикавказ, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Воспаление — неспецифический процесс, лежащий в основе патогенеза множества заболеваний, в частности COVID-19. Механизмы воспаления и сигнальные пути, участвующие в этом процессе, изучают с помощью различных моделей, в том числе *in vitro* на клеточных культурах. К наиболее доступной для воспроизведения можно отнести липополисахарид-индуцированную модель.

Проведён анализ научных работ, в которых использовали такую модель *in vitro*. Установлено, что воспаление, вызванное липополисахаридом, реализуется путём активации классических сигнальных путей (ядерного фактора «каппа-би», митоген-активируемой протеинкиназы и др.), изменения экспрессии циркулярных и некодирующих РНК и т.д. Оценку воспаления на рабочей модели в большинстве исследований осуществляли с помощью многих параметров, самым важным из которых была концентрация провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α). Липополисахарид-индуцированное воспаление моделировали на культурах разных клеток, наиболее адекватными оказались культуры моноцитов и макрофагов, что объясняется их переходом в M1-фенотип, а полноценно изучить механизмы патологического процесса в модели воспаления позволяло совместное культивирование разных клеток.

Ключевые слова: воспаление; липополисахарид-индуцированная модель; культуры клеток; цитокины; COVID-19.

Для цитирования:

Ислаев А.А., Чибирова Т.Т., Такоева Е.А., Кокаев Р.И. Липополисахарид-индуцированная модель воспаления в клеточных культурах // Гены и клетки. 2022. Т. 17, № 4. С. 19–30. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc375311>

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc375311>

Lipopolysaccharide-induced model of inflammation in cells culture

Altynbek A. Islaev, Tamara T. Chibirova, Elena A. Takoeva, Romesh I. Kokaev

Institute of Biomedical Investigations — the affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of RAS, Vladikavkaz, Russian Federation

ABSTRACT

Inflammation is a non-specific process that underlies the pathogenesis of many diseases, including COVID-19. The study of the mechanisms and molecular pathways of this phenomenon is carried out using various models, including *in vitro* investigations on cell cultures. The most accessible model for reproduction is the lipopolysaccharide-induced one.

This review analyzes the scientific papers in which the model was represented *in vitro*. It was found that inflammation caused by lipopolysaccharide is realized by activating classical signaling pathways (nuclear factor "kappa-bi", mitogen-activated protein kinase, etc.), changes of expression of circular and non-coding RNAs, etc. Evaluation of the working model of inflammation was carried out by many parameters, the most important of which was the concentration of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α). Inflammation through stimulation with lipopolysaccharide was reproduced in cultures of different cells, however, it was most easily reproduced in the culture of monocytes and macrophages, which is explained by their conversion to the M1 phenotype. The co-cultivation of different cells made it possible to study the mechanisms of the pathological process in the model of inflammation more fully.

Keywords: inflammation; lipopolysaccharide-induced model; cell culture; cytokines; COVID-19.

To cite this article:

Islaev AA, Chibirova TT, Takoeva EA, Kokaev RI. Lipopolysaccharide-induced model of inflammation in cells culture. *Genes & cells*. 2022;17(4):19–30. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc375311>

Received: 09.12.2022

Accepted: 25.12.2022

Published: 18.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление — это неспецифическая защитная реакция, возникающая в ответ на различные инфекционные и неинфекционные факторы и сопровождающаяся гибелью клеток. Данный процесс является одним из ключевых звеньев, встроенных в патогенез огромного числа нозологий: инфекционных, экологических (воздействие асбеста, тяжёлых металлов и т.д.), иммунных (ревматоидный артрит, остеоартрит, волчанка и т.д.), онкологических, сердечно-сосудистых (поражение сосудов, ишемия, артериальная гипертензия и т.д.) и неврологических (болезнь Альцгеймера, инсульт и т.д.), а также диабета, подагры и даже депрессии. Следует отметить, что неразрешающийся воспалительный каскад приводит к массивной альтерации клеток и смерти [1].

Степень активности патологического процесса определяется цитокинами, которые продуцируются в очаге воспаления [2]. Некоторые заболевания, в частности новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, могут сопровождаться «цитокиновым штормом», обусловленным значительным повышением уровня IL-6, IL-1 β , TNF- α и других цитокинов и приводящим к заметному повреждению тканей и органов [3]. При этом само воспаление включает сложные взаимодействия не только между биологически активными веществами, но и между клетками, вовлечёнными в него [4]. Совокупность всех этих факторов может приводить в конечном итоге к изменению функций и пролиферативной активности клеток, что также обусловлено влиянием на сигнальные клеточные системы NF- κ B, MAPK и JAK/STAT [5–8].

Детальное изучение механизмов воспаления осуществляют с помощью моделирования. Наиболее достоверные результаты, отражающие роль отдельных звеньев воспалительного процесса, можно получить путём создания моделей *in vitro*. Данная методика позволяет контролировать условия, в которых протекает эксперимент. Для моделирования воспаления *in vitro* на клеточных культурах применяют различные способы, которые можно условно разделить на септические и асептические. Модели септического воспаления можно создавать путём обработки клеточных культур бактериями, бактериальными лизатами или с помощью вирусной стимуляции [9–11]. Асептическое воспаление инициируется с помощью различных стимуляторов, вызывающих продукцию провоспалительных цитокинов [12–15]. Кроме того, существуют клеточные линии (например, CaCo-2 — линия клеток колоректальной аденокарциномы человека, HT29 — линия клеток проксимальных канальцев здоровой почки), которые обладают способностью к секреции IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α и других цитокинов, что позволяет имитировать условия воспаления [16]. Однако, несмотря на разнообразие методов моделирования воспаления, во многих работах в качестве провоспалительного агента используют

бактериальный липополисахарид (ЛПС) — основной компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий [17]. Механизм воспалительной реакции, вызываемой стимуляцией с помощью ЛПС, заключается в активации толл-подобного рецептора 4 (TLR4), расположенного на мембране клеток, и запуске сигнальной системы NF- κ B, которая опосредует транскрипцию и трансляцию таких провоспалительных медиаторов, как IL-6, TNF- α и других [18].

Данный протокол легко воспроизводим и доступен. Так, в сравнении с ЛПС-индуцированным воспалением при создании септических моделей возникают риски при работе с инфекционным материалом, а при использовании специализированных клеточных линий нужно соблюдать особые условия для их транспортировки и культивирования, что приводит к дополнительным затратам.

Простота метода позволяет применять его на различных культурах клеток. Проявление воспалительного ответа при стимуляции ЛПС-фактором на различных клеточных культурах является предметом изучения настоящего обзора. Проанализированы источники литературы за 2012–2022 гг. в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus и Web of Science.

ЛИПОПОЛИСАХАРИД-ИНДУЦИРОВАННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В МОНОКУЛЬТУРАХ

Механизмы воспаления и способы его уменьшения *in vitro* во многих работах изучают на монокультурах, что позволяет установить, каким образом те или иные клетки участвуют в патологическом процессе. В большинстве исследований воспаление моделировали на культурах макрофагов (RAW264.7) и моноцитов (THP-1, линия клеток острого моноцитарного лейкоза), что объясняется не только участием этих клеток в воспалительной реакции организма, но и созданием легко воспроизводимой рабочей модели воспаления. Так, в подобной модели S. Wang с соавт. [19] обнаружили снижение жизнеспособности клеток и повышенную секрецию TNF- α , IL-1 β и простагландина E2 (PGE2), доказывающую развитие воспалительного ответа на культуре мышечных макрофагов, и продемонстрировали классическое развитие воспаления через активацию сигнальных систем NF- κ B и MAPK. M. Ai с соавт. [20] также показали, что при обработке ЛПС макрофаги RAW264.7 усиливали выработку воспалительных медиаторов, и отметили повышенную экспрессию их генов. Однако в отличие от предыдущей работы [19] количество жизнеспособных клеток возросло [20]. Противоречивые данные при одинаковых условиях моделирования, вероятнее всего, объясняются лишь тем, что линии клеток были получены из разных источников (табл. 1).

Таблица 1. Липополисахарид-индуцированная модель воспаления

Источ-ник	Используемые клетки и источник получения	Доза и время обработки клеток ЛПС	Исследуемые цитокины и результаты	Анализ жизнеспособности клеток после стимуляции ЛПС	Ингибирование ЛПС-индуцированного воспаления
[19]	RAW264.7 Клеточная линия мышиных макрофагов (FuDan IBS Cell Center, Шанхай, Китай)	1 мкг/мл 24 ч	↑ TNF-α, IL-1β, PGE ₂	↓ до 80%	Сульфатированный полисахарид из <i>Saccharina japonica</i> уменьшал воспаление, блокируя сигнальные пути MAPK/NF-κB
[20]	RAW264.7 Клеточная линия мышиных макрофагов (Американская коллекция типовых культур)	1 мкг/мл 24 ч	↑ IL-1β, IL-6, TNF-α	↑ на 50%	Цирцилинеол снижал воспалительную реакцию, ингибируя сигнальные пути TLR4/NF-κB/IKK
[21]	THP-1 Линия клеток острого моноцитарного лейкоза (Американская коллекция типовых культур)	1 мкг/мл 3 ч	↑ IL-1β, IL-6, TNF-α	↑ на 10%	Линусорбы (B2 и B3), ингибируя ЦОГ-2 и NF-κB, уменьшали воспаление
[22]	THP-1 Линия клеток острого моноцитарного лейкоза (KansaiAnimalCare)	Первая стимуляция: 10, 100 или 1000 нг/мл 24 ч Вторая стимуляция: 100 нг/мл 5 ч	↑ IL-10, IL-6, TNF-α после первой стимуляции; ↓ IL-10, TNF-α после второй стимуляции	Не проводился	Гидролизат сывороточного протеина уменьшал воспаление, снижал толерантность к эндотоксинам
[23]	Макрофаги Первичные культуры, полученные из костного мозга и брюшины мышей C57BL/6J	100 нг/мл 4 ч	↑ IL-1β, IL-6, TNF-α	Не проводился	Дексмететомидин ингибировал воспаление, подавляя гликолиз
[24]	A549 Линия клеток рака лёгкого человека (KCLB, Сеул, Корея)	10 мкг/мл 6 ч	↑ IL-6, TNF-α	Не проводился	Кверцетин уменьшал воспаление благодаря антиоксидантным свойствам
[25]	MRC-5 Клеточная линия фетальных фибробластов лёгких человека (Американская коллекция типовых культур)	100 нг/мл 18 ч	↑ IL-6, TNF-α	↓ в 2 раза	Нокаут циркулярной РНК <i>circAtp9b</i> приводил к подавлению воспалительных эффектов
[26]	CaCo-2 Клеточная линия, полученная из клеток колоректальной аденокарциномы человека (Американская коллекция типовых культур)	Не указано	↑ IL-1β, IL-6, TNF-α	Не проводился	Логанин снижал эффекты ЛПС, подавляя сигнальные пути NF-κB и JAK/STAT
[27]	NK2 (Human kidney 2) Клеточная линия, полученная из клеток проксимальных канальцев здоровой почки (Procell, Ухань, Китай)	2 мкг/мл 12 ч	↑ IL-1β, IL-6, TNF-α	↓ в два раза	Нокаут NKILA в исследуемых клетках приводил к уменьшению воспаления
[28]	NAPI Клеточная линия, полученная из обогащённой первичной культуры микроглии крыс 3-го дня жизни после рождения (Sigma-Aldrich, США)	5 нг/мл 20 ч	↑ PGE ₂ , TNF-α	Не проводился	Преколонизирование ингибиторами SIRT1/SIRT2 приводило к уменьшению воспаления
[29]	HUVEC Клеточная линия эндотелиальных клеток, полученных из вен пуповины человека	1 мкг/мл 24 ч	↑ IL-8, IL-6	↓ в два раза	Применение IL-35 имело ингибиторный эффект благодаря активации STAT1-/STAT4-систем

Окончание табл. 1

Источ-ник	Используемые клетки и источник получения	Доза и время обработки клеток ЛПС	Исследуемые цитокины и результаты	Анализ жизнеспособности клеток после стимуляции ЛПС	Ингибирование ЛПС-индуцированного воспаления
[30]	Клетки рака лёгкого A549/Клетки острого моноцитарного лейкоза THP-1 Клеточные линии (Американская коллекция типовых культур)	1 и 2 мкг/мл 6, 12, 24 и 48 ч	↑ IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α	↓ ниже 80% при дозировке ЛПС от 4 мкг/мл	Не проводилось
[31]	Клетки рака лёгкого A549/Макрофаги и дендритные клетки, произшедшие из моноцитов Клеточная линия/Моноциты периферической крови, полученные из лейкоцитарных пленок	1 мкг/мл 48 ч	↑ IL-8, IL-1β, TNF-α	Не проводился	Применение метилпреднизолона приводило к подавлению провоспалительных реакций
[32]	Культура нейронов и нейроглии/ Культура ММСК Первичная культура задних рогов спинного мозга/Первичная культура жировой ткани	10 мкг/мл 2 ч	↑ IL-6, TNF-α (выделялись нервными клетками); ↓ IL-10 (выделялись ММСК)	Не изменилась	ММСК уменьшали провоспалительную реакцию при сокультивировании с нервными клетками за счёт иммуномодулирующих свойств
[33]	Нейроны, микроглиальные клетки и астроциты Первичные культуры клеток коры новорождённых крысят	5 мкг/мл 48 ч	↑ TNF-α, IL-1α, IL-1β, IL-6	Не проводился	Не изучался
[34]	бЕЕС/ММСК Первичная культура эпителиальных клеток эндометрия крупного рогатого скота/Первичная культура из бычьей жировой ткани	0,1 мкг/мл 6 ч	↓ TNF-α, IL-1β, IL-6 при сокультивировании	Не проводился	Подавление сигнальных путей систем JAK и MAPK с помощью ММСК приводило к снижению воспалительного ответа
[35]	BV2/661W Клеточная линия мышинных микроглиальных клеток (Qinqi)/Клеточная линия фоторецепторов мышей (Офтальмологический центр больницы Сунь Ят-Сена)	10 мкг/мл 24 ч	↑ TNF-α, IL-1β, IL-6	Не проводился	Применение экзосом ММСК оказывало противовоспалительный эффект, стимулируя miR-146a и подавляя Nr4a3
[36]	CaCo-2/MIMVEC Клеточная линия, полученная из колоректальной аденокарциномы человека (Китайская национальная инфраструктура ресурсов клеточных линий)/Первичная культура микроваскулярных эндотелиальных клеток из кишечника мышей	1 мкг/мл 24 ч	↑ IL-8	Не изменилась	Кемпферол снижал воспалительный ответ путём ингибирования активации сигнального пути NF-κB
[37]	3T3-L1/RAW264.7 Клеточная линия преадипоцитов/ Клеточная линия мышинных макрофагов (Procell Life Science Technology Co, Ltd.; Ухань, Китай)	100 нг/мл 6 ч	↑ TNF-α, MCP-1, IL-6; ↓ IL-10	Не изменилась	4-гидроксиизолейцин подавлял iRhom2, что приводило к уменьшению воспаления
[38]	MIN6/RAW264.7 Клеточная линия, полученная из β-клеток поджелудочной железы мыши (Университет Осаки, Япония)/ Линия мышинных макрофагов	100 нг/мл 36 ч	↑ TNF-α, IL-1β	Не проводился	Деррисфолин А уменьшал воспаление за счёт индукции регулятина — белка клеточной защиты
[39]	Кардиомиоциты совместно с фибробластами и т.п. Человеческие ИПСК из биоптатов кожи и образцов крови	1 мкг/мл 6 ч	↑ IL-6	Не проводился	Антагонист TRPV1 капсазепин снижал продукцию IL-6

Примечание: ММСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, ИПСК — индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, ЛПС — липополисахарид, ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2.

Липополисахарид-индуцированное воспаление на культуре моноцитов THP-1 воссоздано в работе X.G. Zou с соавт. [21]: доказательством наличия воспалительного ответа стало повышение уровня TNF- α , IL-1 β и IL-6, что было обусловлено увеличением активности циклооксигеназы-2 и сигнального пути NF- κ B. На культуре этих клеток также изучали толерантность к эндотоксину путём повторной стимуляции ЛПС. F. Ishikawa и соавт. [22] обнаружили, что после повторной обработки клеток воспалительным агентом снижалась концентрация TNF- α , что свидетельствовало о формировании толерантности к ЛПС.

Важные результаты были получены Q. Meng с соавт. [23], которые установили, что ЛПС-индуцированное воспаление, вызванное на культурах различных макрофагов, связано с метаболическими нарушениями, так как наряду с усиленным продуцированием IL-1 β , IL-6 и TNF- α отмечалась активация гликолиза.

Увеличение количества воспалительных заболеваний дыхательной системы, в том числе вирусных респираторных инфекций, делает актуальным изучение механизмов развития воспаления на культурах клеток, полученных из тканей органов дыхания. В работе O.J. Sul и S.W. Ra [24] для создания ЛПС-индуцированной модели воспаления использовали линию клеток рака лёгкого человека A549 и обнаружили увеличение продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-6) и повышение уровня их мРНК, что авторы объяснили не только запуском сигнального пути NF- κ B, но и окислительным стрессом. Представление о воспалительном процессе в лёгочной ткани было расширено благодаря исследованию J. Sun с соавт. [25], установившими, что важным звеном патологического процесса при воздействии ЛПС на клетки MRC-5 (фетальные фибробласты лёгких человека) служит активация циркулярных РНК, участвующих в синтезе различных белков, в частности белка *circAtp9b*, активация которого привела к подавлению экспрессии мРНК *miR-27a*. Это сопровождалось запуском сигнальных путей NF- κ B и JNK и провоспалительной секрецией клеток.

J.W. Wang с соавт. [26] стимулировали воспалительный ответ в культуре клеток CaCo-2, моделируя воспалительное заболевание кишечника. Повышение уровня продукции медиаторов воспаления происходило на фоне активации сигнальных систем NF- κ B и JAK/STAT, что позволяет предполагать, что запуск этих систем является общим для развития воспалительного процесса.

Индукцию воспаления в почечной ткани изучали D. Han с коллегами [27]: авторы показали, что клетки HK2 отвечают на воздействие ЛПС повышенной продукцией воспалительных цитокинов, что было связано в том числе с активацией экспрессии NKILA (длинной некодирующей РНК (lncRNA), взаимодействующей с NF- κ B), которая приводила к повышению уровня апоптоза.

В экспериментах Y. Zhang с соавт. [28] изучали воспалительный ответ путём воздействия ЛПС на культуру микроглиальных клеток HAPI, в результате чего увеличилась концентрация PGE2 и TNF- α . Далее исследователи обработали клеточную культуру SH-SY5Y (линия клеток нейробластомы человека) кондиционированной средой после культивирования микроглии, что привело к снижению жизнеспособности этих клеток. Таким образом была создана модель нейровоспаления, где ведущая роль отводится микроглии [28]. Подобные работы (с учётом неспецифичности развёртывания воспалительного процесса) приобретают большую ценность для формирования цельной картины нейровоспаления при новой коронавирусной инфекции [40].

Многие нарушения в организме, в том числе и при ряде актуальных вирусных заболеваний, связаны с поражением эндотелия сосудов. M. Li с соавт. [29] моделировали такой патологический процесс на фоне воспаления и показали, что воздействие ЛПС на культуру эндотелиоцитов HUVEC привело к усилению апоптоза и снижению количества жизнеспособных клеток на фоне повышенной продукции IL-6 и IL-8.

ЛИПОПОЛИСАХАРИД-ИНДУЦИРОВАННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В СМЕШАННЫХ КУЛЬТУРАХ

Сокультивирование различных клеток и проведение исследований на них даёт широкие возможности для выявления механизмов развития воспалительного ответа на тканевом уровне, где взаимодействия между различными пулами клеток могут приводить либо к усилению процессов воспаления, либо, наоборот, к ослаблению. Такой подход позволяет устанавливать про- или противовоспалительную роль некоторых клеток и их взаимоотношения при реализации процессов воспаления.

Для установления провоспалительной активности макрофагов, играющих важную роль в развитии хронической обструктивной болезни лёгких, была проведена ЛПС-обработка клеток A549 (альвеолярные эпителиоциты) и THP-1 (макрофаги), что вызвало при их совместном культивировании усиленный воспалительный ответ, степень проявления которого прямо пропорционально зависела от дозы ЛПС и времени его воздействия [30]. В работе B. Drasler с соавт. [32] для оценки участия иммунных клеток в воспалении сокультивировали клетки A549, макрофаги и дендритные клетки, полученные из моноцитов периферической крови. Использование ЛПС в этой модели привело к повышенной секреции провоспалительных медиаторов, таких как IL-8, IL-1 β и TNF- α , повышенной экспрессии их генов и провоспалительной поляризации исследуемых макрофагов (M1-фенотип) [31].

S. Leisegang с соавт. [32] провели стимуляцию с помощью ЛПС комбинированной культуры клеток задних рогов спинного мозга, содержащей нейроны и глиальные клетки, и мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) жировой ткани и установили, что данные клетки благодаря своим модулирующим свойствам вызвали снижение провоспалительной активности в культуре клеток спинного мозга, выраженное в уменьшении продукции IL-6 и TNF- α . Для более точной имитации нейровоспаления N. Goshi с соавт. [33] совместно культивировали нейроны, микроглиальные клетки и астроциты: прекондиционирование данных клеток в среде с ЛПС привело к усиленному выбросу TNF- α , IL-1 α , IL-1 β и IL-6, что связывают с ответом микроглиальных клеток на воздействие ЛПС [33]. Кроме того, наблюдалось увеличение размеров площади, занимаемой астроцитами и микроглией, на фоне повышенной проапоптотической активности.

Противовоспалительные свойства ММСК, полученных из бычьей жировой ткани, были также продемонстрированы при их сокультивировании с эпителиальными клетками эндометрия крупного рогатого скота на фоне воздействия ЛПС: уровни медиаторов воспаления и апоптоза заметно снижались, что объяснялось подавлением сигнальных путей систем JAK и MAPK [34].

Систему совместного культивирования клеток BV2 (линия микроглиальных клеток мыши) и 661W (линия колбочковых фоторецепторов мыши) использовали J. Zhang с соавт. [35] для моделирования ретинита, стимулируя клетки BV2 перед сокультивированием ЛПС. Наблюдаемое повышение уровня TNF- α , IL-1 β и IL-6 было связано с подавлением некодирующей микроРНК miR-146a, что приводило к увеличению продукции фактора транскрипции Nr4a3, ответственного за активацию провоспалительных цитокинов, и этот эффект был подтверждён с помощью экзосом ММСК, которые оказывали противовоспалительный эффект, стимулируя miR-146a и подавляя Nr4a3.

Как отмечалось ранее, важную роль в воспалении играет эндотелий сосудов. Y. Bian с соавт. [36] создали ЛПС-индуцированную модель воспаления в сокультуре клеток CaCo-2 и клеток MIMVEC (эндотелиоциты микроциркуляторных сосудов кишечника мыши). В результате воздействия патогена нарушалась проницаемость слоя клеток CaCo-2, нарастала концентрация IL-8, активировалась система NF- κ B, что свидетельствовало о связи возникающих нарушений с утратой барьерной функции.

Поскольку распространённость ожирения в наше время высока, важны исследования, которые изучают механизмы воспаления, формирующегося при избыточном весе. C. Zhou с соавт. [37] рассматривали эффекты влияния ЛПС на совместную культуру адипоцитов, дифференцированных из клеток 3T3-L1 (линия фибробластов), и макрофагов RAW264.7 и обнаружили, что концентрация

TNF- α , моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) и IL-6 повышалась, а IL-10, наоборот, снижалась [37]. При этом отмечалась преимущественная M1-поляризация макрофагов и активация некаталитической внутримембранной ромбоидной протеазы-2 (iRhom2), играющей важную роль в секреции TNF- α .

Не только ожирение, но и сахарный диабет 2-го типа сопровождается воспалительными реакциями. Так, стимуляция ЛПС сокультивированных β -клеток MIN6 и макрофагов RAW264.7 приводила к значительному повышению уровня продуцируемых провоспалительных цитокинов на фоне высокого уровня перекисного окисления липидов и апоптоза, и усиленная воспалительная реакция была обусловлена паракринными эффектами макрофагов [38].

K. Sattler с соавт. [39] использовали в качестве мишени кардиомиоциты, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) человека. Смоделировав воспалительный миокардит (культура кардиомиоцитов, полученных из ИПСК, также содержала фибробласты и другие клетки) с помощью ЛПС, авторы доказали, что в развитии патологического процесса играет роль неселективный канал переменного рецепторного потенциала ваниллоидного ряда 1 (TRPV1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённый анализ литературных данных по ЛПС-индуцированной модели воспаления подтвердил, что в основе развития воспалительного процесса лежит активация классических сигнальных путей NF- κ B, MAPK и JAK/STAT. При этом некоторые исследования раскрывают участие других молекулярных механизмов в патогенезе воспаления: влияние некодирующих и циркулярных РНК, роль белка iRhom2 и TRPV1, паракринные эффекты клеток иммунной системы и т.д. (рис. 1).

Подробная оценка ЛПС-индуцированной модели по результатам обзора представлена в табл. 1.

Важный критерий для подтверждения воспалительного ответа — повышенная продукция провоспалительных цитокинов. Большинство исследователей методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию таких цитокинов, как TNF- α , IL-1 β и IL-6, что можно предложить в качестве стандарта, характеризующего рабочую модель воспаления. Хорошим дополнением является также изучение экспрессии генов данных веществ методом полимеразной цепной реакции. Доза воспалительного агента (ЛПС) и время его воздействия в проанализированных работах были различны, что можно объяснить отличающимся токсическим действием на разные типы клеток, поэтому подбор дозы ЛПС и времени обработки должен происходить путём предварительного изучения влияния разных концентраций патогена на жизнеспособность применяемых клеточных культур. Чаще всего стимуляция воспаления происходила при концентрациях

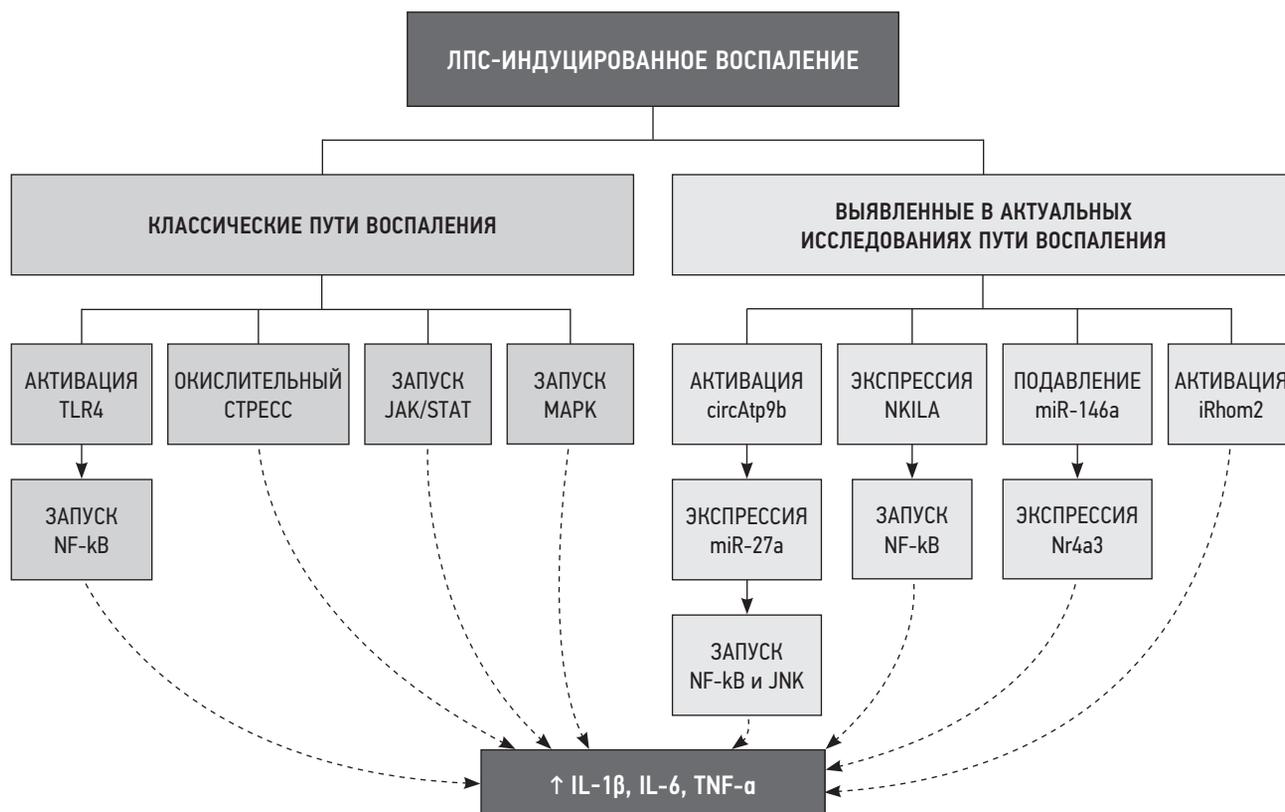


Рис. 1. Схема механизмов развития липополисахарид-индуцированного воспаления в различных моделях исследований *in vitro*.

ЛПС 100 нг/мл и 1 мкг/мл в течение 6 и 24 ч. Следует учитывать, что применение культур макрофагов и моноцитов позволяет получить выраженную провоспалительную активность, что объясняется их M1-поляризацией, обусловленной воздействием ЛПС на TLR4 [41]. Комбинирование различных культур клеток для моделирования воспаления приближает картину воспалительного ответа к той, которая наблюдается в живом организме, что делает такие исследования более полноценными. Однако возможно негативное влияние разных типов клеток друг на друга, что ограничивает проведение работ по сокультивированию. Кроме того, такие эксперименты сопровождаются дополнительными финансовыми затратами на специализированные среды, системы совместного культивирования и т.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Липополисахарид-индуцированная модель воспаления служит удобным инструментом для воспроизведения контролируемых условий патологического процесса *in vitro*, особенно для культур моноцитов и макрофагов,

учитывая их повышенный провоспалительный ответ. Данная модель дает возможность для *in vitro* исследований по подбору тактики противовоспалительной фармакологической терапии. Несмотря на хороший научный потенциал, все ещё остаются сложности при воспроизведении липополисахарид-индуцированной модели воспаления в случае сокультивирования разных клеточных культур, а также при подборе дозы и времени обработки липополисахаридов. Решение этих проблем является одной из перспективных задач.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Не указан.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arulselvan P., Fard M.T., Tan W.S., et al. Role of antioxidants and natural products in inflammation // *Oxid Med Cell Longev*. 2016. Vol. 2016. P. 5276130. doi: 10.1155/2016/5276130
2. Germolec D.R., Shipkowski K.A., Frawley R.P., Evans E. Markers of Inflammation // *Methods Mol. Biol*. 2018. Vol. 1803. P. 57–79. doi: 10.1007/978-1-4939-8549-4_5

3. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020. Т. 9, № 4. С. 13–25. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25
4. Tasneem S., Liu B., Li B., et al. Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents // *Pharmacol Res*. 2019. Vol. 139. P. 126–140. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.001
5. Kakhkhaie K.R., Mirhosseini A., Aliabadi A., et al. Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system // *Inflammopharmacology*. 2019. Vol. 27, N 5. P. 885–900. doi: 10.1007/s10787-019-00607-3
6. Jiao L., Jiang M., Liu J., et al. Nuclear factor- κ B activation inhibits proliferation and promotes apoptosis of vascular smooth muscle cells // *Vascular*. 2018. Vol. 26, N 6. P. 634–640. doi: 10.1177/1708538118787125
7. Moens U., Kostenko S., Sveinbjørnsson B. The role of mitogen-activated protein kinase-activated protein kinases (MAPKAPKs) in inflammation // *Genes (Basel)*. 2013. Vol. 4, N 2. P. 101–133. doi: 10.3390/genes4020101
8. Niu L., Fang Y., Yao X., et al. TNF α activates MAPK and Jak-Stat pathways to promote mouse Müller cell proliferation // *Exp Eye Res*. 2021. Vol. 202. P. 108353. doi: 10.1016/j.exer.2020.108353
9. Molero-Abraham M., Sanchez-Trincado J.L., Gomez-Perosanz M., et al. Human oral epithelial cells impair bacteria-mediated maturation of dendritic cells and render t cells unresponsive to stimulation // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 1434. doi: 10.3389/fimmu.2019.01434
10. Jeon J.W., Ha U.H., Paek S.H. In vitro inflammation inhibition model based on semi-continuous toll-like receptor biosensing // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 8. P. e105212. doi: 10.1371/journal.pone.0105212
11. Clement M., Forbester J.L., Marsden M., et al. IFITM3 restricts virus-induced inflammatory cytokine production by limiting Nogo-B mediated TLR responses // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13, N 1. P. 5294. doi: 10.1038/s41467-022-32587-4
12. Eze F.I., Uzor P.F., Ikechukwu P., et al. In vitro and in vivo models for anti-inflammation: an evaluative review // *INNOSC Therapeutics and Pharmacological Sciences*. 2019. Vol. 2, N 2. P. 3–15. doi: 10.36922/itps.v2i2.775
13. Потапович А.И., Сухан Т.О., Антипова О.А., Костюк В.А. Исследование антиоксидантной и противовоспалительной активности комплекса рутина с двухвалентным железом // *Экспериментальная биология и биотехнология*. 2019. № 1. С. 3–12. doi: 10.33581/2521-1722-2019-1-3-12
14. Howe A.M., Cosgrave A., Ó'Murchú M., et al. Characterising lipoteichoic acid as an in vitro model of acute neuroinflammation // *Int Immunopharmacol*. 2020. Vol. 85. P. 106619. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106619
15. Agliano F., Karlinsey K.S., Ragazzi M., et al. A benzimidazole inhibitor attenuates sterile inflammation induced in a model of systemic autoinflammation in female mice // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 12100. doi: 10.1038/s41598-020-68985-1
16. Joshi A., Soni A., Acharya S. In vitro models and ex vivo systems used in inflammatory bowel disease // *In Vitro Models*. 2022. Vol. 1. P. 213–227. doi.org/10.1007/s44164-022-00017-w
17. Rathinam V.A.K., Zhao Y., Shao F. Innate immunity to intracellular LPS // *Nat Immunol*. 2019. Vol. 20, N 5. P. 527–533. doi: 10.1038/s41590-019-0368-3
18. Vallance T.M., Zeuner M.T., Williams H.F., et al. Toll-like receptor 4 signalling and its impact on platelet function, thrombosis, and haemostasis // *Mediators Inflamm*. 2017. Vol. 2017. P. 9605894. doi: 10.1155/2017/9605894
19. Wang S., Ni L., Fu X., et al. A sulfated polysaccharide from *Saccharina japonica* suppresses LPS-induced inflammation both in a macrophage cell model via blocking MAPK/NF- κ B signal pathways in vitro and a zebrafish model of embryos and larvae in vivo // *Mar Drugs*. 2020. Vol. 18, N 12. P. 593. doi: 10.3390/md18120593
20. Ai M., Lin S., Zhang M., et al. Circsileneol attenuates LPS-induced inflammation in both in vivo and in vitro models via inhibiting TLR-4/NF κ B/IKK signaling pathway // *J Biochem Mol Toxicol*. 2021. Vol. 35, N 8. P. e22799. doi: 10.1002/jbt.22799
21. Zou X.G., Shim Y.Y., Cho J.Y., et al. Flaxseed orbitides, linusorbs, inhibit LPS-induced THP-1 macrophage inflammation // *RSC Adv*. 2020. Vol. 10, N 38. P. 22622–22630. doi: 10.1039/c9ra09058d
22. Ishikawa F., Matsubara T., Koyama T., et al. Whey protein hydrolysate mitigates both inflammation and endotoxin tolerance in THP-1 human monocytic leukemia cells // *Immun Inflamm Dis*. 2022. Vol. 10, N 12. P. e737. doi: 10.1002/iid3.737
23. Meng Q., Guo P., Jiang Z., et al. Dexmedetomidine inhibits LPS-induced proinflammatory responses via suppressing HIF1 α -dependent glycolysis in macrophages // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12, N 10. P. 9534–9548. doi: 10.18632/aging.103226
24. Sul O.J., Ra S.W. Quercetin prevents LPS-induced oxidative stress and inflammation by modulating NOX2/ROS/NF- κ B in lung epithelial cells // *Molecules*. 2021. Vol. 26, N 22. P. 6949. doi: 10.3390/molecules26226949
25. Sun J., Wang X., Wang D., et al. circAtp9b knockdown alleviates LPS-caused inflammation provided that microRNA-27a is up-regulated // *Int Immunopharmacol*. 2020. Vol. 78. P. 105925. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105925
26. Wang J.W., Pan Y.B., Cao Y.Q., et al. Loganin alleviates LPS-activated intestinal epithelial inflammation by regulating TLR4/NF- κ B and JAK/STAT3 signaling pathways // *Kaohsiung J Med Sci*. 2020. Vol. 36, N 4. P. 257–264. doi: 10.1002/kjm2.12160
27. Han D., Fang R., Shi R., et al. LncRNA NKILA knockdown promotes cell viability and represses cell apoptosis, autophagy and inflammation in lipopolysaccharide-induced sepsis model by regulating miR-140-5p/CLDN2 axis // *Biochem Biophys Res Commun*. 2021. Vol. 559. P. 8–14. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.04.074
28. Zhang Y., Anoopkumar-Dukie S., Mallik S.B., et al. SIRT1 and SIRT2 modulators reduce LPS-induced inflammation in HAPI microglial cells and protect SH-SY5Y neuronal cells in vitro // *J Neural Transm (Vienna)*. 2021. Vol. 128, N 5. P. 631–644. doi: 10.1007/s00702-021-02331-1
29. Li M., Liu Y., Fu Y., et al. Interleukin-35 inhibits lipopolysaccharide-induced endothelial cell activation by downregulating inflammation and apoptosis // *Exp Cell Res*. 2021. Vol. 407, N 2. P. 112784. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112784
30. Li J., Qin Y., Chen Y., et al. Mechanisms of the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in alveolar epithelial cell/macrophage co-culture // *Exp Ther Med*. 2020. Vol. 20, N 5. P. 76. doi: 10.3892/etm.2020.9204
31. Drasler B., Karakocak B.B., Tankus E.B., et al. An inflamed human alveolar model for testing the efficiency of anti-inflammatory drugs in vitro // *Front Bioeng Biotechnol*. 2020. Vol. 8. P. 987. doi: 10.3389/fbioe.2020.00987

32. Leisengang S., Heilen L.B., Klymiuk M.C., et al. Neuroinflammation in primary cultures of the rat spinal dorsal horn is attenuated in the presence of adipose tissue-derived medicinal signalling cells (AdMSCs) in a Co-cultivation model // *Mol Neurobiol.* 2022. Vol. 59. P. 475–494. doi: 10.1007/s12035-021-02601-9

33. Goshi N., Morgan R.K., Lein P.J., et al. A primary neural cell culture model to study neuron, astrocyte, and microglia interactions in neuroinflammation // *J Neuroinflammation.* 2020. Vol. 17, N 1. P. 155. doi: 10.1186/s12974-020-01819-z

34. Lu W., Xu Z.M., Liu Q., et al. Inhibitory effect of bovine adipose-derived mesenchymal stem cells on lipopolysaccharide induced inflammation of endometrial epithelial cells in dairy cows // *Front Vet Sci.* 2021. Vol. 8. P. 726328. doi: 10.3389/fvets.2021.726328

35. Zhang J., Li P., Zhao G., et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles protect retina in a mouse model of retinitis pigmentosa by anti-inflammation through miR-146a-Nr4a3 axis // *Stem Cell Res Ther.* 2022. Vol. 13, N 1. P. 394. doi: 10.1186/s13287-022-03100-x

36. Bian Y., Dong Y., Sun J., et al. Protective effect of kaempferol on LPS-induced inflammation and barrier dysfunction in a coculture model of intestinal epithelial cells and intestinal microvascular en-

dothelial cells // *J Agric Food Chem.* 2020. Vol. 68, N 1. P. 160–167. doi: 10.1021/acs.jafc.9b06294

37. Zhou C., Chen R., Gao F., et al. 4-Hydroxyisoleucine relieves inflammation through iRhom2-dependent pathway in co-cultured macrophages and adipocytes with LPS stimulation // *BMC Complement Med Ther.* 2020. Vol. 20, N 1. P. 373. doi: 10.1186/s12906-020-03166-1

38. Murata T., Hashimoto K., Kohno S., et al. Chemical inducer of regucalcin attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in pancreatic MIN6 β -cells and RAW264.7 macrophages // *FEBS Open Bio.* 2022. Vol. 12, N 1. P. 175–191. doi: 10.1002/2211-5463.13321

39. Sattler K., El-Battrawy I., Cyganek L., et al. TRPV1 activation and internalization is part of the LPS-induced inflammation in human iPSC-derived cardiomyocytes // *Sci Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 14689. doi: 10.1038/s41598-021-93958-3

40. Vanderheiden A., Klein R.S. Neuroinflammation and COVID-19 // *Curr Opin Neurobiol.* 2022. Vol. 76. P. 102608. doi: 10.1016/j.conb.2022.102608

41. Федоров А.А., Ермак Н.А., Геращенко Т.С., и соавт. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции // *Сибирский онкологический журнал.* 2022. Т. 21, № 4. С. 124–136.

REFERENCES

1. Arulselvan P, Fard MT, Tan WS, et al. Role of antioxidants and natural products in inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:5276130. doi: 10.1155/2016/5276130

2. Germolec DR, Shpikowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of Inflammation. *Methods Mol Biol.* 2018;1803:57–79. doi: 10.1007/978-1-4939-8549-4_5

3. Yokota S, Kuroiwa E, Nishioka K. Novel coronavirus disease (COVID-19) and cytokine storms. For more effective treatments from the viewpoints of an inflammatory pathophysiology perspective. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie (Infectious Diseases: News, Opinions, Training).* 2020;9(4):13–25. (In Russ). doi: org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25

4. Tasneem S, Liu B, Li B, et al. Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents. *Pharmacol Res.* 2019;139:126–140. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.001

5. Kakhkhaie KR, Mirhosseini A, Aliabadi A, et al. Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. *Inflammopharmacology.* 2019;27(5):885–900. doi: 10.1007/s10787-019-00607-3

6. Jiao L, Jiang M, Liu J, et al. Nuclear factor-kappa B activation inhibits proliferation and promotes apoptosis of vascular smooth muscle cells. *Vascular.* 2018;26(6):634–640. doi: 10.1177/1708538118787125

7. Moens U, Kostenko S, Sveinbjörnsson B. The role of mitogen-activated protein kinase-activated protein kinases (MAPKAPKs) in inflammation. *Genes (Basel).* 2013;4(2):101–133. doi: 10.3390/genes4020101

8. Niu L, Fang Y, Yao X, et al. TNF α activates MAPK and Jak-Stat pathways to promote mouse Müller cell proliferation. *Exp Eye Res.* 2021;202:108353. doi: 10.1016/j.exer.2020.108353

9. Molero-Abraham M, Sanchez-Trincado JL, Gomez-Perosanz M, et al. Human oral epithelial cells impair bacteria-mediated maturation

of dendritic cells and render t cells unresponsive to stimulation. *Front Immunol.* 2019;10:1434. doi: 10.3389/fimmu.2019.01434

10. Jeon JW, Ha UH, Paek SH. In vitro inflammation inhibition model based on semi-continuous toll-like receptor biosensing. *PLoS One.* 2014;9(8):e105212. doi: 10.1371/journal.pone.0105212

11. Clement M, Forbester JL, Marsden M, et al. IFITM3 restricts virus-induced inflammatory cytokine production by limiting Nogo-B mediated TLR responses. *Nat Commun.* 2022;13(1):5294. doi: 10.1038/s41467-022-32587-4

12. Eze FI, Uzor PF, Ikechukwu P, et al. In vitro and in vivo models for anti-inflammation: an evaluative review. *INNOSC Therapeutics and Pharmacological Sciences.* 2019;2(2):3–15. doi: 10.36922/itps.v2i2.775

13. Potapovich AI, Suhan TO, Antipova OA, et al. Research of antioxidant and anti-inflammatory activity of rutine complex with bivalent iron. *Experimental Biology and Biotechnology.* 2019;1:3–12. (In Russ). doi: 10.33581/2521-1722-2019-1-3-12

14. Howe AM, Cosgrave A, Ó'Murchú M, et al. Characterising lipoteichoic acid as an in vitro model of acute neuroinflammation. *Int Immunopharmacol.* 2020;85:106619. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106619

15. Agliano F., Karlinsey K.S., Ragazzi M., et al. A benzimidazole inhibitor attenuates sterile inflammation induced in a model of systemic autoinflammation in female mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):12100. doi: 10.1038/s41598-020-68985-1

16. Joshi A, Soni A, Acharya S. In vitro models and ex vivo systems used in inflammatory bowel disease. *In Vitro Models.* 2022;1:213–227. doi:org/10.1007/s44164-022-00017-w

17. Rathinam VAK, Zhao Y, Shao F. Innate immunity to intracellular LPS. *Nat Immunol.* 2019;20(5):527–533. doi: 10.1038/s41590-019-0368-3

18. Vallance TM, Zeuner MT, Williams HF, et al. Toll-like receptor 4 signalling and its impact on platelet function, thrombosis,

- and haemostasis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:9605894. doi: 10.1155/2017/9605894
19. Wang S, Ni L, Fu X, et al. A sulfated polysaccharide from saccharina japonica suppresses LPS-induced inflammation both in a macrophage cell model via blocking MAPK/NF- κ B signal pathways in vitro and a zebrafish model of embryos and larvae in vivo. *Mar Drugs.* 2020;18(12):593. doi: 10.3390/md18120593
20. Ai M, Lin S, Zhang M, et al. Cirsilineol attenuates LPS-induced inflammation in both in vivo and in vitro models via inhibiting TLR-4/NF κ B/IKK signaling pathway. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35(8):e22799. doi: 10.1002/jbt.22799
21. Zou XG, Shim YY, Cho JY, et al. Flaxseed orbitides, linusorbs, inhibit LPS-induced THP-1 macrophage inflammation. *RSC Adv.* 2020;10(38):22622–22630. doi: 10.1039/c9ra09058d
22. Ishikawa F, Matsubara T, Koyama T, et al. Whey protein hydrolysate mitigates both inflammation and endotoxin tolerance in THP-1 human monocytic leukemia cells. *Immun Inflamm Dis.* 2022;10(12):e737. doi: 10.1002/iid3.737
23. Meng Q, Guo P, Jiang Z, et al. Dexmedetomidine inhibits LPS-induced proinflammatory responses via suppressing HIF1 α -dependent glycolysis in macrophages. *Aging (Albany NY).* 2020;12(10):9534–9548. doi: 10.18632/aging.103226
24. Sul OJ, Ra SW. Quercetin prevents LPS-induced oxidative stress and inflammation by modulating NOX2/ROS/NF- κ B in lung epithelial cells. *Molecules.* 2021;26(22):6949. doi: 10.3390/molecules26226949
25. Sun J, Wang X, Wang D, et al. circAtp9b knockdown alleviates LPS-caused inflammation provided that microRNA-27a is upregulated. *Int Immunopharmacol.* 2020;78:105925. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105925
26. Wang JW, Pan YB, Cao YQ, et al. Loganin alleviates LPS-activated intestinal epithelial inflammation by regulating TLR4/NF- κ B and JAK/STAT3 signaling pathways. *Kaohsiung J Med Sci.* 2020;36(4):257–264. doi: 10.1002/kjm2.12160
27. Han D, Fang R, Shi R, et al. LncRNA NKILA knockdown promotes cell viability and represses cell apoptosis, autophagy and inflammation in lipopolysaccharide-induced sepsis model by regulating miR-140-5p/CLDN2 axis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;559:8–14. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.04.074
28. Zhang Y, Anoopkumar-Dukie S, Mallik SB, et al. SIRT1 and SIRT2 modulators reduce LPS-induced inflammation in HAPI microglial cells and protect SH-SY5Y neuronal cells in vitro. *J Neural Transm (Vienna).* 2021;128(5):631–644. doi: 10.1007/s00702-021-02331-1
29. Li M, Liu Y, Fu Y, et al. Interleukin-35 inhibits lipopolysaccharide-induced endothelial cell activation by downregulating inflammation and apoptosis. *Exp Cell Res.* 2021;407(2):112784. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112784
30. Li J, Qin Y, Chen Y, et al. Mechanisms of the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in alveolar epithelial cell/macrophage co-culture. *Exp Ther Med.* 2020;20(5):76. doi: 10.3892/etm.2020.9204
31. Drasler B, Karakocak BB, Tankus EB, et al. An inflamed human alveolar model for testing the efficiency of anti-inflammatory drugs in vitro. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:987. doi: 10.3389/fbioe.2020.00987
32. Leisengang S, Heilen LB, Klymiuk MC, et al. Neuroinflammation in primary cultures of the rat spinal dorsal horn is attenuated in the presence of adipose tissue-derived medicinal signalling cells (AdMSCs) in a Co-cultivation model. *Mol Neurobiol.* 2022;59:475–494. doi: 10.1007/s12035-021-02601-9
33. Goshi N, Morgan RK, Lein PJ, et al. A primary neural cell culture model to study neuron, astrocyte, and microglia interactions in neuroinflammation. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):155. doi: 10.1186/s12974-020-01819-z
34. Lu W, Xu ZM, Liu Q, et al. Inhibitory effect of bovine adipose-derived mesenchymal stem cells on lipopolysaccharide induced inflammation of endometrial epithelial cells in dairy cows. *Front Vet Sci.* 2021;8:726328. doi: 10.3389/fvets.2021.726328
35. Zhang J, Li P, Zhao G, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles protect retina in a mouse model of retinitis pigmentosa by anti-inflammation through miR-146a-Nr4a3 axis. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):394. doi: 10.1186/s13287-022-03100-x
36. Bian Y, Dong Y, Sun J, et al. Protective effect of kaempferol on lps-induced inflammation and barrier dysfunction in a coculture model of intestinal epithelial cells and intestinal microvascular endothelial cells. *J Agric Food Chem.* 2020;68(1):160–167. doi: 10.1021/acs.jafc.9b06294
37. Zhou C, Chen R, Gao F, et al. 4-Hydroxyisoleucine relieves inflammation through iRhom2-dependent pathway in co-cultured macrophages and adipocytes with LPS stimulation. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):373. doi: 10.1186/s12906-020-03166-1
38. Murata T, Hashimoto K, Kohno S, et al. Chemical inducer of regucalcin attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in pancreatic MIN6 β -cells and RAW264.7 macrophages. *FEBS Open Bio.* 2022;12(1):175–191. doi: 10.1002/2211-5463.13321
39. Sattler K, El-Battrawy I, Cyganek L, et al. TRPV1 activation and internalization is part of the LPS-induced inflammation in human iPSC-derived cardiomyocytes. *Sci Rep.* 2021;11(1):14689. doi: 10.1038/s41598-021-93958-3
40. Vanderheiden A, Klein RS. Neuroinflammation and COVID-19. *Curr Opin Neurobiol.* 2022;76:102608. doi: 10.1016/j.conb.2022.102608
41. Fedorov AA, Ermak NA, Gerashchenko TS, et al. Polarization of macrophages: mechanisms, markers and factors of induction. *Siberian Journal of Oncology.* 2022;21(4):124–136. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136

ОБ АВТОРАХ

* **Кокоев Ромеш Иванович**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 362025, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2326-1348>;
eLibrary SPIN: 5918-9041;
e-mail: romesh_k@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Romesh I. Kokaev**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 47 Pushkinskaya street, 362025 Vladikavkaz, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2326-1348>;
eLibrary SPIN: 5918-9041;
e-mail: romesh_k@mail.ru

Ислаев Алтынбек Азраткулович;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7800-8593>;

eLibrary SPIN: 6435-1072

Чибилова Тамара Тамерлановна;

eLibrary SPIN: 2736-0620

Такоева Елена Астановна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7248-5244>;

eLibrary SPIN: 8641-7827

Altynbek A. Islaev;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7800-8593>;

eLibrary SPIN: 6435-1072

Tamara T. Chibirova;

eLibrary SPIN: 2736-0620

Elena A. Takoeva, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7248-5244>;

eLibrary SPIN: 8641-7827

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author