

STUDY OF MONONUCLEAR AND TUMOR CELLS MIGRATION TOWARDS TLRs LIGANDS AND CXCL12

Filina A. B.¹, Svitich O. A.¹, Ammour Y. I.¹, Golenkov A. K.²,
Klinushkina E. F.², Zverev V. V.¹

¹I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums; ²M.F. Vladimirsky
Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Chemotaxis and other factors of innate immunity are involved in metastasis (such as TLRs), it is advisable to study the effect of both TLRs and chemokines on the chemotaxis of tumor cells. **The aim.** Study and compare the chemotaxis of mononuclear cells and tumor cells towards TLRs ligands and CXCL12. **Materials and methods.** Chemoattractants were synthetic TLR ligands (DNA_lig, RNA_lig) and CXCL12. The study of cell migration was carried out in dynamics with the help of the Boyden chamber. **Results.** Chemotaxis of MNC from healthy donors exceeds the chemotaxis of tumor cells by 4 times and significantly differs by 1,6 times from spontaneous migration. Directional chemotaxis of MNCs of healthy donors in 1,7 and 1,5 times greater than the migration of MNCs of healthy donors after 60 minutes and 24 hours, respectively, relative to migration to DNA_lig and RNA_lig. **Conclusion.** From the results obtained, it can be seen that CXCL12-induced chemotaxis is higher in MNCs of healthy donors than in tumor cells. Similarly, chemotaxis relative to DNA_lig and RNA_lig is significantly lower than in the control. Thus, it can be said that TLRs ligands may inhibit migratory activity.

Key words: Chemotaxis, TLRs, CXCL12, K562, myelomonoblastic leukemia

ВЛИЯНИЕ АНТИГЕННОЙ НАГРУЗКИ НА СОДЕРЖАНИЕ КОРТИКОСТЕРОНА И РАЗВИТИЕ ТРЕВОЖНОЙ СИМПТОМАТИКИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОРНОГО РАССТРОЙСТВА У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ГИПОКСИИ

Цейликман О. Б.¹, Комелькова М. В.^{2,1}, Лапшин М. С.¹, Кузина О. В.²,
Палиоха Р. В.², Павлова Ю. М.², Цейликман В. Э.^{2,1}

¹ФГАОУ ВПО НИУ «Южно-Уральский государственный университет»; ²ФГБОУ ВО
«Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

Представленные результаты свидетельствуют о модифицирующем влиянии антигенной нагрузки на вызванные стрессом поведенческие расстройства. Причем характер влияния зависит от исходной устойчивости к гипоксии.

Ключевые слова: гиперчувствительность замедленного типа, кортикостерон, стресс, иммунизация

Начиная с момента зарождения иммунофизиологии, и вплоть до настоящего времени значительный массив исследований в рамках этой научной дисциплины посвящен изучению роли медиаторов иммунной системы в регуляцию поведенческой активности. [2]. Анализ иммуно-нейро-эндокринных взаимодействий

позволил понять основные звенья иммунной регуляции поведенческой активности. Провоспалительные цитокины могут проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы с одной стороны и непосредственно влиять на обмен нейромедиаторов

с другой стороны. При синдроме посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР) поведенческие расстройства ассоциированы с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов [3]. Более того, имеются сведения о наличии признаков системного воспаления при ПТСР. Иммунное воспаление наряду с повышенной устойчивостью к гипоксии считаются признаками толерантной стратегии адаптации [1]. Поэтому имеются основания для формулировки гипотезы о связи поведенческой симптоматики ПТСР с чувствительностью к антигенной нагрузке и с устойчивостью к гипоксии.

Целью исследования была проверка правомерности данной гипотезы к гипоксии. Настоящее исследование посвящено решению этого вопроса.

Методика. Исследование было выполнено на 54 белых беспородных крысах. Гипоксическая гипоксия моделировалась при помощи барокамеры. Создаваемое в барокамере разрежение воздуха соответствовало «подъему на высоту» 11500 м над уровнем моря. Для моделирования ПТСР использовали трехкратный 1 часовой иммобилизационный стресс. Поведенческие расстройства регистрировали через 72 часа после завершения повторных стрессорных воздействий. Для определения возможности распределения крыс на фенотипические группы ВУ и НУ животных был проведен двухэтапный кластерный анализ с автоматическим определением числа кластеров. Валидизированная модель ПТСР воспроизводилась путем обонятельного стресса запахом кошачьей мочи в течении 10 минут на протяжении 10 дней с регистрацией поведенческих расстройств в течении 14 дней последующей регистрации Поведенческая активность животных изучалась в тесте «крестообразный лабиринт». Для иммунизации крыс использовали эритроциты барана исходя из присутствия в них тимусзависимого антигена. У животных через 24 часа после разрешающей иммунизации антигена определялись выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), количество антителообразующих клеток АОК.

Результаты и обсуждение. У не стрессированных ВУ животных по сравнению с НУ животными наблюдался более высокий уровень кортикостерона ($p < 0.01$). При этом у ВУ животных отмечен более высокий уровень

поведенческой активности, что проявлялось в большей горизонтальной активности в тесте открытое поле и в большем времени нахождения в открытых рукавах крестообразного лабиринта ($p < 0.05$). Отмечены положительные корреляции между содержанием кортикостерона и количеством пересечений квадратов открытого поля ($R_s = 0.672$; $p = 0.035$) и временем нахождения в открытых рукавах крестообразного лабиринта ($R_s = -0.591$; $p = 0.045$). В условиях антигенной нагрузки, у НУ животных по сравнению с ВУ животными наблюдался более высокий уровень реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) ($p < 0.05$), что свидетельствует об усилении Th-1 зависимого иммунного ответа. Установлено, что иммунизация ВУ животных привела к повышению уровня кортикостерона ($p < 0.05$), а у НУ животных к снижению кортикостерона ($p < 0.01$). При этом у иммунизированных НУ животных по сравнению с ВУ животными наблюдался более высокий уровень тревожности, что проявлялось в меньшем времени нахождения в открытых рукавах крестообразного лабиринта ($p < 0.05$). У НУ животных через 72 часа после завершения психоэмоционального стрессорного воздействия развивается характерная для ПТСР тревожная симптоматика в виде снижения времени пребывания в открытых рукавах крестообразного лабиринта ($p < 0.01$). При этом наблюдалось снижение уровня кортикостерона по сравнению с ВУ животными ($p < 0.05$). Важно отметить, что у НУ животных темпы снижения уровня кортикостерона совпадают по выраженности с темпами снижения кортикостерона в валидизированной модели ПТСР. Также сопоставима с валидизированной моделью выраженность поведенческих расстройств. При сравнении стрессированных животных было обнаружено, что при иммунизации у НУ животных уровень кортикостерона снижается ($p < 0.05$). Иммунизация у ВУ стрессированных крыс не вызвала статистически значимых отклонений, следовательно, ВУ животные оказались более толерантными к «иммунному» стрессу ($p < 0.05$). У иммунизированных НУ животных после завершения повторных стрессорных эпизодов повышался уровень ГЗТ реакции по сравнению с иммунизированными, но не стрессированными НУ животными ($p < 0.05$). При этом наблюдалось снижение уровня кортикостерона и повышение уровня тревожности в виде

сниженного времени пребывания в темных рукавах крестообразного лабиринта ($p < 0.01$). У иммунизированных ВУ животных уровень ГЗТ реакции снижался по сравнению с иммунизированными, но не стрессированными ВУ животными ($p < 0.05$). Одновременно повышалось содержание кортикостерона и повышалось время пребывания в открытых рукавах крестообразного лабиринта.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о модифицирующем влиянии антигенной нагрузки на вызванные стрессом поведенческие расстройства. Причем характер влияния зависит от исходной устойчивости к гипоксии. НУ животные характеризуются большей предрасположенностью к развитию тревожности чем ВУ животные. Иммунизация усугубляла эти сдвиги. У ВУ животных отмечены признаки устойчивости к стрессор-

ным нарушениям поведенческих реакций. Эта устойчивость ассоциируется с повышенным уровнем кортикостерона.

Исследование поддержано грантом РФФ 17-15-01318

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптационных реакций организма. Челябинск, 2000, 167 с.
2. Иммунофизиология (ред. Е. А. Корневой), СПб, 1993, 673с.
3. Zoladz PR, Diamond. Predator-based psychosocial stress animal model of PTSD: Preclinical assessment of traumatic stress at cognitive, hormonal, pharmacological, cardiovascular and epigenetic levels of analysis. *DMEExp Neurol* 2016, 284(Pt B), 211-219.

INFLUENCE OF ANTIGENIC LOAD ON CONTENT OF CORTYCOSTERONE AND DEVELOPMENT OF ALERT SYMPTOMATICS OF POSTTRAUMMATIC STRESSOR DISORDER IN RATS WITH VARIOUS SUSTAINABILITY TO HYPOXIA

Tseilikman O. B.¹, Komelkova M. V.^{2,1}, Lapshin M. S.¹, Kuzina O. V.²,
Palioha R. V.², Pavlova Yu. M.², Tseilikman V. E.^{2,1}

¹South Ural State University; ²South Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia

The presented results testify to the modifying effect of the antigenic load on stress-induced behavioral disorders. In turn, the nature of the effect depends on the initial resistance to hypoxia.

Key words: Delayed type of hypersensitivity, corticosterone, stress, immunization