

числа эритроцитов и концентрации гемоглобина, одинаково выраженному у животных, подвергнутых только стрессу, и у крыс, подвергнутых стрессу на фоне введения надолола ($p > 0,05$ между группами). В связи с этим ее можно рассматривать как дополнительный фактор стрессорного воздействия.

Установлено, что острый стресс приводит к статистически значимому снижению показателей хемилюминисценции в пробах со всеми исследованными концентрациями опсонизированного зимозана, а введение надолола в условиях стресса отменяет этот эффект. Экспериментальные воздействия не влияют на уровень спонтанной хемилюминисценции.

Полученные результаты указывают на важную роль сигналов с периферических бета-адренорецепторов, функциональная экспрессия

которых повышается при стрессе под действием глюкокортикоидов, в супрессии воспалительной мобилизации фагоцитирующих клеток при развитии зимозанового перитонита.

Заключение. Таким образом, острый стресс приводит к статистически значимому снижению показателей люминолзависимой хемилюминисценции у крыс с зимозановым перитонитом, а введение надолола в условиях стресса отменяет этот эффект.

Работа частично выполнена в рамках гранта РФФИ 17-44-590995.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shilov Ju.I., Orlova E. G. Role of adrenergic mechanisms in regulation of phagocytic cell functions in acute stress response. *Immunology Letters*, 2003, 86 (30), 229-233.

EFFECT OF NADOLOL ON STRESS-INDUCED CHANGES OF INDICES OF LUMINOL-DEPENDENT CHEMILUMINESCENCE UNDER ZIMOSAN-INDUCED PERITONITIS

Shilov Ju. I.^{1,2,3}, Tulyaev Ya. A.¹, Shilov S. Ju.^{1,2},
Bratchikova O. G.³

¹Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the UB RAS; ²Acad. E. A. Wagner Perm State Medical University; ³Perm State University, Perm, Russia

It was established that acute stress leads to a decrease in the indices of luminol-dependent chemiluminescence in rats with zymosan-induced peritonitis, and administration of nadolol under stress conditions cancels this effect.

Key words: beta-adrenoceptors, nadolol, stress, luminol-dependent chemiluminescence

ВЛИЯНИЕ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛЮМИНОЛЗАВИСИМОЙ ХЕМИЛЮМИНИСЦЕНЦИИ ПРИ ЗИМОЗАНОВОМ ПЕРИТОНИТЕ У СТАРЫХ КРЫС

Шилов С. Ю.^{1,2}, Шилов Ю. И.^{1,2}, Барков С. Ю.²

¹ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН; ²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Установлено, что у старых самцов крыс при развитии зимозанового перитонита показатели реакции люминолзависимой хемилюминисценции выше в сравнении с молодыми крысами. Введение дегидроэпиандростерона старым крысам приводит к выраженному снижению показателей люминолзависимой хемилюминисценции с перитониальными клетками.

Ключевые слова: дегидроэпиандростерон, воспаление, старение, люминолзависимая хемилюминисценция

Актуальность. Дегидроэпиандростерон – стероидный предшественник гормонов, являющийся исходным соединением для биосинтеза половых стероидов (андрогенов у мужчин и эстрогенов у женщин) [1]. В США дегидроэпиандростерон широко используется для заместительной терапии у пожилых людей, так как его уровень значительно снижается при старении [1]. Хотя в системе *in vitro* показано прямое действие дегидроэпиандростерона и его сульфата на нейтрофилы, в частности на кислородзависимую микробицидность и экспрессию молекул клеточной адгезии [2, 3], влияние этого стероида на функции фагоцитирующих клеток при развитии воспаления в условиях *in vivo* изучено недостаточно.

Цель работы – исследование влияния дегидроэпиандростерона на показатели люминолзависимой хемилюминисценции при зимозановом перитоните у старых крыс.

Материалы и методы. Исследования выполнены на самцах белых нелинейных крыс в возрасте 3–6 месяцев и старше 1,5 лет. Животных содержали в стандартных условиях вивария (свободный доступ к воде и пище, 12-часовой световой день). Дегидроэпиандростерон (DHEA, Sigma-Aldrich, кат. D 4000) вводили старым животным подкожно через день (всего 4 инъекции по 2 мг/кг массы тела, последнее введение за 24 ч до конца эксперимента). Контролем служили крысы того же возраста, получавшие по той же схеме растворитель DHEA (официальное оливковое масло). За 12 ч до окончания эксперимента животным вводили стерильную суспензию предварительно прогретого в течение 60 мин на кипящей водяной бане зимозана (Zymosan A from *Saccharomyces cerevisiae*, Fluka, 97340) внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг. Животных выводили из эксперимента под наркозом. Перитонеальные лейкоциты выделяли методом промывания брюшной полости 20 мл среды 199 с добавлением 20 ЕД/мл гепарина. После отмывания центрифугированием концентрацию клеточных суспензий доводили до 25×10^6 клеток/мл. Кислородзависимую микробицидность перитонеальных фагоцитирующих клеток оценивали методом люминолзависимой хемилюминисценции. В стимулированном варианте в лунке планшета (3915 Assay Plate 96 Well Flat bottom Black Polystyrene, Corning Inc. Costar) смешивали 70 мкл раствора Хенкса без фенолового красного, 10 мкл натриевой соли люминола

(Luminol sodium salt, Sigma, США, A4686-1G) на растворе Хенкса (конечная концентрация 2×10^{-4} М), 10 мкл клеток перитонеального смыва (25×10^6 /мл) и 10 мкл опсонизированного зимозана (конечные концентрации 15, 150 и 1500 мкг/мл). В спонтанном варианте смешивали те же компоненты, но вместо зимозана вносили 10 мкл раствора Хенкса. Измерение проводили на люминометре Luminoskan Ascent® Thermo Labsystems (тип измерения – kinetic, integration time – 1000 ms, интервал – 3 мин, meas. count – 60) в течение 180 мин. Для статистического анализа использовали интегральный показатель хемилюминисценции за весь период измерения (integral, RLU). Статистический анализ проводили с использованием методов описательной статистики и критерия Дункана для множественных сравнений между группами.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у старых самцов крыс в сравнении с молодыми отмечается усиление воспалительного ответа через 12 ч после индукции зимозанового перитонита, проявляющееся в статистически значимом повышении показателей кислородзависимой микробицидности перитонеальных фагоцитирующих клеток в спонтанном и стимулированном опсонизированным зимозаном вариантах реакции люминолзависимой хемилюминисценции. При введении DHEA старым крысам выявлен выраженный противовоспалительный эффект, проявляющийся в статистически значимом снижении показателей реакции люминолзависимой хемилюминисценции как в спонтанном, так и в стимулированном опсонизированном зимозаном вариантах реакции.

Заключение. Таким образом, введение DHEA старым крысам приводит к выраженному снижению показателей люминолзависимой хемилюминисценции перитонеальных клеток при развитии зимозанового перитонита.

Работа поддержана программой фундаментальных исследований Президиума РАН “Фундаментальные науки – медицине”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Labrie F., Luu-The V., Bélanger A., Lin S-X., Simard J., Pelletier J., Labrie C. Is dehydroepiandrosterone a hormone? J. Endocrinol., 2005, 187 (2), 169-196.
2. Koziol-White C.J., Goncharova E. A., Cao G., Johnson M., Krymskaya V.P., Panettieri R. A. Jr. DHEA-S

- inhibits human neutrophil and human airway smooth muscle migration. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, 1822(10), 1638-1642.
3. Radford D. J., Wang K., McNelis J. C., Taylor A. E., Hechenberger G., Hofmann J., Chahal H., Arlt W.,

Lord J. M. Dehydroepiandrosterone sulfate directly activates protein kinase C-beta to increase human neutrophil superoxide generation. *Mol. Endocrinol.* 2010, 24(4), 813-821. doi: 10.1210/me.2009-0390. Epub 2010 Feb 19.

EFFECT OF DEHYDROEPIANDROSTERONE ON THE LUMINOL-DEPENDENT CHEMILUMINESCENCE RESPONSE UNDER ZYMOBAN-INDUCED PERITONITIS IN OLD RATS

Shilov S. Ju.^{1,2}, Shilov Ju. I.^{1,2}, Barkov S. Ju.²

¹Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the UB RAS; ²Acad. E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

It was established that level of the luminol-dependent chemiluminescence reaction in old male rats under zymosan-induced peritonitis was higher in comparison with young rats. The introduction of dehydroepiandrosterone to the old rats results in a marked decrease in the luminol-dependent chemiluminescence with peritoneal cells.

Key words: dehydroepiandrosterone, inflammation, aging, luminol-dependent chemiluminescence

РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НК-КЛЕТОК ГОРМОНАМИ РЕПРОДУКЦИИ

Ширшев С. В., Некрасова И. В., Горбунова О. Л., Орлова Е. Г., Масленникова И. Л.

ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь, Россия

Исследовано влияние гормонов репродукции на фенотипические характеристики, продукцию цитокинов и уровень литической активности естественных киллерных (НК)-клеток. Изучена роль микроРНК в гормональных механизмах формирования регуляторных и цитотоксических субпопуляций НК-клеток при беременности. В результате проведенной работы удалось выявить новые физиологические механизмы эндокринного контроля НК-клеток иммунной системы матери, которые могут реализовываться в разные периоды беременности.

Ключевые слова: гормоны, НК-клетки, цитокины, микроРНК

Естественные киллерные (НК) клетки представляют собой популяцию лимфоцитов врожденного иммунитета, способных к проявлению цитотоксической, а также регуляторной активности. Кроме того, данные клетки имеют решающее значение для нормального развития беременности [1]. Они продуцируют цитокины, хемокины, ферменты, факторы роста сосудов, тем самым способствуя формированию и мо-

делированию спиральных артерий, плацентации и регуляции инвазии трофобласта [2]. Фетотрофические функции НК-клеток проявляются под воздействием специфических регуляторных сигналов, к которым, в первую очередь, можно отнести гормоны фетоплацентарного комплекса.

Цель исследования – изучить влияние хорионического гонадотропина (ХГ), кисспеп-