

SYSTEM OF MATRIX METALLOPROTEINASE IN HERPETHIC URETRITE

© 2018 E. V. Markelova*¹, N. S. Chepurnova¹, M. S. Tulupova²

*E-mail: markev2010@mail.ru

¹"Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia²"Peoples' Friendship University of Russia" of the Ministry of Education of Russia, Moscow, Russia

The article presents the results of studying the system of matrix metalloproteinases at the systemic and local levels in men with herpesvirus infection, and the destructive potential of the system of metalloproteinases at the systemic and local levels is determined.

Key words: herpetic urethritis, system of matrix metalloproteinases

Authors:

Markelova E. V., ✉ DrSci, professor, head the department of Normal and Pathological physiology, FSBEU HPE "Pacific State Medical University", Vladivostok, Russia; **E-mail:** markev2010@mail.ru;

Chepurnova N. S., associate of the department of Normal and Pathological physiology, FSBEU HPE "Pacific State Medical University", Russia;

Tulupova M. S., post-graduate student of the department of Obstetrics and Gynecology, Perinatology of FSBEU HPE "Peoples' Friendship University of Russia" of the Ministry of Education, Moscow, Russia.

ЦИТОКИН-ОПОСРЕДОВАННАЯ (IL-8, G-CSF, Eро) РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ/МАКРОФАГОВ

© 2018 г. М. Е. Меняйло*, В. В. Малащенко, А. З. Мархайчук, Н. Д. Газатова, О. Б. Мелашенко, Е. О. Шунькин, А. Е. Мельников, А. Г. Гончаров

*E-mail: max89me@yandex.ru

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия

Исследовали прямые эффекты IL-8, G-CSF и Eро на функциональную активность активированных моноцитов/макрофагов (Мц/Мф) человека *in vitro*. IL-8 способствовал усилению продукции активированными Мц/Мф IL-1β и IL-6. G-CSF обладал способностью достоверно снижать продукцию активированными Мц/Мф IL-1β и IL-10. Eро снижал секрецию IL-1β, IL-6 и IL-10. Таким образом, направленность и выраженность эффектов IL-8, G-CSF и Eро на активность Мц/Мф могут зависеть от исходного функционального состояния этих клеток.

Ключевые слова: моноциты/макрофаги, функциональная активность, IL-8, G-CSF, Eро, цитокины

DOI: 10.31857/S102872210002644-3

Адрес: 236001 Калининград, ул. Гайдара, д. 6, каб. 406, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Научно-технологический парк «Фабрика». Меняйло Максим Евгеньевич. Тел.: +7(911) 471–87–04 (моб.).

E-mail: max89me@yandex.ru**Авторы:**

Меняйло М. Е., м.н.с. центра медицинских биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия;

Малащенко В. В., м.н.с. центра медицинских биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия;

Мархайчук А. З., техник-лаборант центра медицинских биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия;

Газатова Н. Д., н.с. центра медицинских биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия;

Мелашенко О. Б., н.с. центра медицинских биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия;

Шунькин Е. О., м.н.с. центра медицинских биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия;

Мельников А. Е., м.н.с. центра медицинских биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия;

Гончаров А. Г., к.м.н., директор института живых систем ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия.

Введение. Цитокины играют чрезвычайно важную роль в механизмах регуляции иммунокомпетентных клеток. Функциональное значение интерлейкина-8 (IL-8), гранулоцитарного-колониестимулирующего фактора (G-CSF) и эритропоэтина (Еро) весьма разнообразно. IL-8 участвует в хемотаксисе нейтрофилов и других клеток в очаг воспаления [1]. G-CSF вовлечен в стимуляцию пролиферации и дифференцировки гранулоцитов и моноцитов [2]. Еро ответственен за поддержание эритропоэза [3]. Иммунорегуляторная роль IL-8, G-CSF и Еро не ограничивается представленными функциями, наличие рецепторов к данным цитокинам на моноцитах/макрофагах (Мц/Мф) и других иммунокомпетентных клетках подтверждает их плеiotропность. Следовательно, есть основания полагать, что IL-8, G-CSF и Еро способны непосредственно влиять на функциональную активность (Мц/Мф) и тем самым оказывать значимое воздействие, как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет.

Цель: исследовать прямое влияние IL-8, G-CSF и Еро на функциональную активность моноцитов/макрофагов человека *in vitro*.

Материалы и методы. Мононуклеарные клетки (МНК) получали из венозной гепаринизированной крови 15 условно здоровых доноров обоего пола в возрасте от 21 до 35 лет. Все доноры подписывали информированное согласие. Монокультуру CD14⁺ Мц/Мф получали из МНК методом позитивной магнитной колоночной сепарации с использованием антител, конъюгированных к молекуле CD14 (Miltenyi Biotec, Германия). Затем CD14⁺ клетки инкубировали 24 часа в концентрации 1,0–1,5 × 10⁵ кл/мл в присутствии липополисахарида (ЛПС) или без него в 24-х луночных планшетах с добавлением бессывороточной среды TechMACS™ (Miltenyi Biotec) в CO₂ инкубаторе при температуре 37°С.

Рекомбинантные формы цитокинов IL-8 (10,0 нг/мл) (Miltenyi Biotec), Еро (10,0 МУ/мл) (Эпокрин, Россия) и G-CSF (10,0 нг/мл) (Miltenyi Biotec) по отдельности добавляли к клеткам в начале культивирования.

Концентрации IL-10, IL-6, IL-1β и TNF-α определяли в клеточном надсадке после культивирования методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специализированных наборов (Вектор Бест, Россия). Анализ проводился на автоматическом иммуноферментном анализаторе (ChemWell 2910, Awareness Technology, inc., США).

Все данные были статистически посчитаны и обработаны в программе IBM SPSS Statistics 20 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Для оценки статистической достоверности выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона для парных зависимых выборок. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В работе определяли профиль секретируемых Мц/Мф цитокинов как показатель их функциональной активности. В частности, TNF-α и IL-1β являются провоспалительными цитокинами, IL-1β обычно активируется в ситуациях, когда продуцируется TNF-α. Тогда как IL-10 обладает выраженным противовоспалительным эффектом и во время инфекции ингибирует активность Th1, NK-клеток и макрофагов. В свою очередь, IL-6 участвует не только в воспалительных и инфекционных ответах, но и в регуляции метаболических и регенеративных процессов [4].

При ЛПС стимуляции Мц/Мф происходило выраженное увеличение секреции всех исследуемых цитокинов.

Добавление IL-8 вместе с ЛПС к культуре Мц/Мф приводило к достоверному увеличению продукции IL-1β и IL-6. При этом IL-8 не оказывал значимого влияния на продукцию TNF-α и IL-10.

Напротив, G-CSF способствовал снижению продукции IL-1β и IL-10 макрофагальными клетками и увеличению IL-6.

Культивирование активированных Мц/Мф в присутствии Еро приводило к заметному снижению секреции IL-1β, IL-6 и IL-10, но не TNF-α.

Обсуждение/выводы. Полученные результаты подтверждают плеiotропность исследуемых цитокинов. IL-8 – индуктор провоспалительных иммунных функций, способен стимулировать M1 активность макрофагальных клеток [5]. G-CSF за счет стимуляции секреции IL-6 на фоне снижения продукции других цитокинов (IL-1β и IL-10) поддерживает репаративные процессы в организме. В то же время, выявленный негативный эффект Еро на продукцию провоспалительных цитокинов активированными Мц/Мф указывает на возможную его вовлеченность в регуляции иммунных процессов по механизму обратной связи.

Таким образом, функциональная активность активированных Мц/Мф находится под непрерывным регуляторным влиянием IL-8, G-CSF

и Epo. Направленность и выраженность таких эффектов зависит от исходного функционального состояния этих клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках госзадания Минобрнауки РФ № 20.5562.2017/8.9.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Brat D. J., Bellail A. C., Van Meir E. G. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neurooncol.* 2005, 7(2), 122–33.
2. Panopoulos A. D., Watowich S. S. Granulocyte colony-stimulating factor: molecular mechanisms of action during steady state and 'emergency' hematopoiesis. *Cytokine.* 2008, 42(3), 277–88.
3. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern. Med.* 2004, 43(8), 649–59.
4. Zhang J. M., An J. Cytokines, inflammation and pain. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2007, 45(2), 27.
5. Meniailo M. E., Malashchenko V. V., Shmarov V. A., Gazatova N. D., Melashchenko O. B., Goncharov A. G., Seledtsova G. V., Seledtsov V. I. Interleukin-8 favors pro-inflammatory activity of human monocytes/macrophages. *Int. Immunopharmacol.* 2008, 56, 217–21.

CYTOKINE MEDIATED (IL-8, G-CSF, Epo) REGULATION OF MONOCYTES/MACROPHAGES FUNCTIONALITY

© 2018 M. E. Meniailo*, V. V. Malashchenko, A. Z. Markhaychuk, N. D. Gazatova, O. B. Melashchenko, E. O. Shunkin, A. E. Melnikov, A. G. Goncharov

*E-mail: max89me@yandex.ru

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

We studied the direct effects of IL-8, G-CSF and Epo on the functionality of human monocytes/macrophages (Mc/Mphs) *in vitro*. IL-8 was able to enhance the secretion of IL-6 and IL-1 β by activated Mc/Mphs cells. G-CSF significantly reduces secretion of IL-1 β and IL-10 by activated Mc/Mphs cells. Epo had the ability to reduce the macrophage secretion of IL-1 β , IL-6 and IL-10.

Key words: monocytes/macrophages, functional activity, IL-8, G-CSF, Epo, cytokines

Authors:

Meniailo M. E., ✉ junior researcher of Center of Medical Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia; E-mail: max89me@yandex.ru;

Malashchenko V. V., junior researcher of Center of Medical Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

Markhaychuk A. Z., laboratory technician of Center of Medical Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

Gazatova N. D., researcher of Center of Medical Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

Melashchenko O. B., researcher of Center of Medical Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

Shunkin E. O., junior researcher of Center of Medical Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

Melnikov A. E., junior researcher of Center of Medical Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

Goncharov A. G., director of Institute of Live Systems Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia.