

## LEVEL OF IL-8, -13 IN PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY DURING HEART SURGERY

© 2018 O. I. Fomina\*, V. G. Fisenko, V. Yu. Arsenina, E. A. Chagina

\*E-mail: fomina.oi@dvfu.ru

FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia

The prognosis of the outcome in patients with acute kidney injury is extremely difficult due to the lack of informative biomarkers that will predict the outcome of the disease in this category of patients. The aim of this study was to evaluate the diagnostic and prognostic value of IL-8, -13 in patients with acute kidney injury before and after coronary artery bypass grafting. Results: The revealed statistically significant differences in the level of cytokines IL-8, -13 in patients with acute renal damage and patients without complications in the postoperative period can be useful in studying immunopathogenesis of the disease, as well as for the early prognosis of the development of acute renal injury.

*Key words:* acute kidney damage, coronary artery bypass grafting, IL-8, IL-13

### Authors:

**Fomina O. I.**, ✉ graduate student of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

690950, Vladivostok, Ostryakova Ave., 2. E-mail: Fomina.oi@dvfu.ru;

**Fisenko V. G.**, graduate student of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

**Arsenina V. YU.**, student of medical faculty, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

**Chagina E. A.**, PhD of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

---

---

## МИГРАЦИЯ МОНОНУКЛЕАРНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ОТНОСИТЕЛЬНО TLRs ЛИГАНДОВ

© 2018 г. А. Б. Филина\*, Ю. И. Аммур, О. А. Свитич

\*E-mail: byzonka@yandex.ru

ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва, Россия

В последние десятилетия активно изучается влияние хемотаксиса на метастазирование опухолевых клеток. Учитывая, что не только хемотаксис, но и другие факторы врожденного иммунитета участвуют в метастазировании (такие как TLRs), то целесообразно изучить влияние и TLRs и хемокинов на процесс хемотаксиса опухолевых клеток, таким образом цель нашей работы изучить и сравнить миграцию моноклеарных клеток и опухолевых клеток по направлению к TLRs лигандам и хемокину CXCL12. В качестве хемотаксантов использовались синтетические лиганды TLR (DNA\_lig, RNA\_lig) и CXCL12. Изучение миграции клеток проводилось в динамике с помощью камеры Бойдена. Получены результаты, что хемотаксис МНК от здоровых доноров превышает хемотаксис опухолевых клеток в 4 раза и достоверно отличается от спонтанной миграции в 1.6 раз. Так же хемотаксис МНК здоровых доноров по направлению 1,7 и 1,5 раз больше миграции МНК здоровых доноров через 60 минут и 24 часа соответственно относительно миграции к DNA\_lig и RNA\_lig. Из полученных результатов видно, что индуцированный CXCL12 хемотаксис выше у МНК здоровых доноров, чем у опухолевых клеток. Миграция относительно DNA\_lig и RNA\_lig значительно ниже, чем в контроле. Таким образом можно сказать, что возможно лиганды TLRs тормозят миграционную активность.

**Ключевые слова:** хемотаксис, TLRs, CXCL12, K562

DOI: 10.31857/S102872210002670-2

**Адрес:** 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5 А, Филина Александра Борисовна.

Тел. +79096915157, **E-mail:** byzonka@yandex.ru.

### Авторы:

**Филина А. Б.**, м.н.с. лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва, Россия;

**Аммур Ю. И.**, к.б.н, заведующая лаборатории экспериментальной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва, Россия;

**Свитич О. А.**, член-кор. РАН, д.м.н, заведующая лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва, Россия.

**Введение.** Опухолевое метастазирование является важнейшей причиной смертей у онкологических пациентов, страдающих первичными солидными опухолями или гематологической онкологией. Недавние исследования показывают, что хемотаксические взаимодействия играют решающую роль в опухолевой инвазии и распространении [1]. Так же достаточно большое количество исследований показало, что сигнальные пути TLRs так же играют критическую роль в патогенезе онкологии [2], особенно в той, где воспаление играет этиологическую роль. Несмотря на то, что активация TLRs способствует активации экспрессии хемокинов и их рецепторов, на данный момент практически нет работ, которые бы изучали эти взаимодействия. Таким образом мы в нашей работе хотим изучить взаимосвязь активации TLRs с активацией хемокинов и их рецепторов, а также хемотаксисом.

**Цель работы:** изучить и сравнить миграцию мононуклеарных клеток и опухолевых клеток по направлению к TLRs лигандам и хемокину CXCL12.

**Материалы и методы.** Клетки линии K562 (хроническая миелогенная лейкемия) использовали в работе в качестве исследуемого материала. Так же в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографина были выделены мононуклеарные клетки (МНК) от здоровых доноров и доноров с миеломонобластным лейкозом. В качестве хемотрактантов использовались следующие синтетические лиганды DNA\_lig и RNA\_lig (использовались в предыдущей работе [3]). Использовался человеческий рекомбинантный хемотрактант CXCL12 (фирма ThermoFisher, США). Для изучения миграции клеток использовались следующие методы: хемотаксис *in vitro* в камере Бойдена; подсчет клеток в камере Горяева. Для исследования хемотаксиса *in vitro* использовалась камера Бойдена 96 – Well Filtration Plate Multiscreen™ – MIC с размером пор 5 мкм (фирма Millipore). В верхний отсек камеры помещалась взвесь клеток линии в объеме 60 мкл и количестве  $60 \pm 1 \times 10^3$ . В нижний отсек камеры вносили хемотрактант (лиганд) в объеме 175 мкл в концентрации 100 мкг/мл (DNA\_lig и RNA\_lig) и в концентрации 200 нг/мл (CXCL12). Динамику миграции оценивали через 10, 60 мин и через одни сутки с использованием вышеперечисленных лигандов. В качестве контроля использовали среду RPMI-1640 (ПанЭко, РФ). Статистический анализ проводили с использованием компьютерной

статистической программой BioStat, а также программы Excel.

**Результаты и обсуждение.** На данном этапе исследования проводилось изучение миграции опухолевых клеток (клеточная линия K562 и клетки, выделенные от больных доноров) МНК по направлению к CXCL12, а также к DNA\_lig и RNA\_lig. Миграция МНК больных доноров и миграция клеток K562 по направлению к CXCL12 не отличалась достоверно на протяжении всего времени исследования. Индуцированный хемотаксис K562 к CXCL12 не отличался от контроля, в то время как индуцированный хемотаксис МНК к CXCL12 больных доноров отличался от контроля через 60 минут и через 24 часа достоверно в 2,4 раза. Миграционная активность клеток здоровых доноров по направлению к CXCL12 была достоверно больше контроля через 60 минут и 24 часа в 1,3 и 1,6 раз, соответственно. В экспериментах также был отмечен повышенный уровень (в 4 раза) миграции опухолевых клеток через 60 минут. Отмечено, что МНК здоровых доноров мигрировали по направлению к CXCL12 была в 1,7 и 1,5 раз больше (через 60 минут и 24 часа, соответственно), чем МНК здоровых доноров – к лигандам DNA\_lig и RNA\_lig.

По результатам исследования можно сказать, что МНК здоровых доноров активно мигрируют по направлению к CXCL12. Так же определено, что миграция МНК здоровых доноров по направлению к DNA\_lig и RNA\_lig ниже, чем к хемокину CXCL12. Миграция же опухолевых клеток вне зависимости от происхождения по отношению к CXCL12 в несколько раз ниже, чем индуцированная миграция здоровых клеток. Таким образом, из приведенных результатов, можно сделать выводы, что миграционная способность относительно CXCL12 лучше всего у МНК здоровых доноров, в то время как индуцированная миграция опухолевых клеток значительно снижена. Причины снижения индуцированного хемотаксиса планируется исследовать путем изучения экспрессионного профиля мигрирующих клеток, однако, возможной причиной может быть нарушение хоминга опухолевых клеток крови в красный костный мозг. Миграция же относительно лигандов TLRs требует дальнейшего исследования, так как по результатам нашей работы видно, что индуцированный хемотаксис лигандами значительно ниже, чем в контроле и при индукции CXCL12, что может свидетельствовать о супрессорной функции данных лигандов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mills S. C., Goh P. H., Kudatsih J., Ncube S., Gurung R., Maxwell W., Mueller A. Cell migration towards CXCL12 in leukemic cells compared to breast cancer cells. *Cell Signal.* – 2016 Apr – 28(4) – p. 316–324.
2. Rakoff-Nahoum S., Medzhitov R. Toll-like receptors and cancer. *Nat Rev Cancer.* – 2009 Jan – 9(1) – p. 57–63.
3. Свитич О. А., Филина А. Б., Давыдова Н. В., Ганковская Л. В., Зверев В. В. Роль факторов врожденного иммунитета в опухолеобразовании. *Медицинская иммунология.* 2018. Т. 20. № 2. С. 151–162. [Svitich O. A., Filina A. B., Davydova N. V., Gankovskaya L. V., Zverev V. V. The role of innate immunity factors in tumorigenesis process. *Medical immunology.* 2018. V.20. № 2. p. 151–162].

STUDY OF MONONUCLEAR AND TUMOR CELL MIGRATION  
TOWARD TLRs LIGANDS AND CXCL12

© 2018 A. B. Filina\*, O. A. Svitich, Y. I. Ammour

\*E-mail: byzonka@yandex.ru

I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Nowadays metastasis is a major problem in the treatment of both solid and hematological tumors. Last decades the influence of chemotaxis on the tumor cell metastasis is actively studied. Not only chemotaxis but other factors of the 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 mononuclear cell chemotaxis of (isolated in healthy patients and patients with myelomonocytic leukemia) 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. The results are obtained that MNC chemotaxis in healthy donors is significantly higher than the tumor cell chemotaxis and spontaneous migration 4 times and 1,6 times respectively. Similarly, the directional chemotaxis of MNCs in healthy donors in 1,7 and 1,5 times greater than the MNC migration in healthy donors after 60 minutes and 24 hours, respectively, relative to migration to DNA\_lig and RNA\_lig. Conclusion. It can be seen that CXCL12-induced chemotaxis is higher in MNCs of healthy donors than in tumor cells. Similarly, chemotaxis relatives 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

**Authors:**

**Filina A. B.**, ✉ Res. of Laboratory of Molecular Immunology I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia; **E-mail:** byzonka@yandex.ru;

**Ammour Y. I.**, Ph.D, Biology, Leader of Laboratory of Experimental immunology I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia;

**Svitich O. A.**, Cor. Memb. RAS, MD, Leader of Laboratory of Molecular Immunology I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia.