

ИНТЕРЛЕЙКИН-8 ПОТЕНЦИРУЕТ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ АКТИВИРОВАННЫХ МОНОЦИТОВ/МАКРОФАГОВ И Т-ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. М. Е. Меняйло*, В. В. Малащенко, О. Б. Мелашенко, Е. О. Шунькин, А. Г. Гончаров

*E-mail: max89me@yandex.ru

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

Поступила: 19.07.2019. Принята: 27.08.2019

Исследовали прямое влияние интерлейкина-8 (IL-8) на функциональную активность моноцитов/макрофагов (Мц/Мф) и Т-лимфоцитов человека. Показали, что после ЛПС-стимуляции, IL-8 активировал продукцию Мц/Мф IL-6 и IL-1 β . Кроме того, IL-8 усиливал продукцию IL-2 и подавлял выработку IL-10 и IL-4 активированными Т-лимфоцитами. Результаты свидетельствуют о способности IL-8 стимулировать как провоспалительную (M1) активность Мц/Мф, так и участвовать в непосредственной регуляции адаптивных Th1-реакций.

Ключевые слова: интерлейкин-8, цитокины, моноциты/макрофаги, Т-лимфоциты

DOI: 10.31857/S102872210007093-7

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., к.м.н., научный сотрудник базовой лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия;

Малащенко В. В., научный сотрудник базовой лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия;

Мелашенко О. Б., научный сотрудник 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 имени Иммануила Канта», Калининград, Россия;

Гончаров А. Г., к.м.н., заместитель директора медицинского института по научной работе ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Моноциты/макрофаги (Мц/Мф) человека играют важную роль в иммунной защите, воспалении, гомеостазе, инициируют адаптивный

иммунитет. При классической активации (M1) Мц/Мф приобретают провоспалительные функции, при альтернативной (M2), Мц/Мф становятся эффективны в борьбе с внеклеточными патогенами и поддерживают регенеративные процессы [1]. Т-лимфоциты имеют решающее значение в достижении регулируемого эффективного иммунного ответа на патогены посредством распознавания и уничтожения клеток и секреции специфических цитокинов. Th1 клетки — характеризуются продукцией IFN- γ , IL-2, тогда как Th2 — продуцируют IL-4, IL-5, IL-13 [2].

Как Мц/Мф так и Т-лимфоциты высокочувствительны к цитокиновому/хемокиновому микроокружению, они способны изменять набор поверхностных молекул и функциональную активность. Роль интерлейкина-8 (IL-8) в естественной иммунной защите хорошо описана в современной литературе, участие IL-8 в фундаментальных механизмах адаптивного иммунитета остается недостаточно изученным. Доказанное наличие рецепторов CXCR1 и CXCR2 на Мц/Мф и Т-лимфоцитах свидетельствует о том, что IL-8 способен непосредственно взаимодействовать с этими клетками [3]. Изучению

прямых эффектов IL-8 на функциональную активность Мц/Мф и Т-лимфоцитов и посвящена данная работа.

Цель исследования: исследовать прямое влияние IL-8 на функциональную активность моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов человека *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служила венозная кровь 16 условно здоровых доноров в возрасте от 21 до 35 лет, из которой получали мононуклеарные клетки (МНК) методом градиентного центрифугирования. Все доноры подписывали информированное согласие. Для получения из взвеси МНК монокультур Мц/Мф (CD14⁺) или Т-лимфоцитов (CD3⁺), был использован метод позитивной колоночной иммуномагнитной сепарации («MiltenyiBiotec», Германия). CD14⁺ клетки инкубировали в среде TechMACS (MiltenyiBiotec) в 24-х луночных планшетах в концентрации 24 часа. В качестве активатора использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС). Т-лимфоциты инкубировали 48 часов, для активации использовали частицы, конъюгированные с антителами к CD2/CD3/CD28. Рекомбинантный IL-8 добавляли к пробам вместе с активатором в концентрации 10 нг/мл.

Показателем функциональной активности исследуемых клеток являлось определение концентраций про- и противовоспалительных цитокинов. Оценку проводили методом ИФА на автоматическом анализаторе с применением наборов к IL-10, IL-6, IL-1 β , TNF- α (при анализе CD14⁺ клеток) и IL-2, IFN- γ , IL-4, IL-10 (при анализе CD3⁺ клеток) («Вектор Бест» Россия). Для оценки статистической достоверности выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона для парных зависимых выборок. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружили, что действие IL-8 на продукцию цитокинов Мц/Мф зависит от активации ЛПС. Показали, что IL-8 усиливает выработку IL-1 β и IL-6 активированными клетками. Интересно, что IL-8 не влиял на продукцию TNF- α и IL-10. Эти данные согласуются с IL-8-опосредованной провоспалительной поляризацией ЛПС-активированных Мц/Мф. Добав-

ление IL-8 к активированным Т-лимфоцитам приводило к усилению продукции IL-2. При этом было показано статистически значимое снижение продукции Т-лимфоцитами IL-10 и IL-4. На продукцию IFN- γ активированными Т-клетками добавление IL-8 не влияло.

IL-8 значительно усиливал выработку IL-1 и IL-6, то есть цитокинов, которые наряду с IL-8 участвуют в аутокринной регуляции функциональной активности Мц/Мф [4]. При интерпретации этих результатов следует иметь в виду, что активированные Мц/Мф в данной системе продуцируют эндогенный IL-8, который может частично маскировать действие экзогенного IL-8 в отношении продукции цитокинов. Не только сами Мц/Мф, но и взаимодействующие с ними Т-клетки могут быть продуцентами IL-8. При исследовании выявили положительный эффект IL-8 на продукцию IL-2 (и отрицательный эффект на IL-10 и IL-4) Т-клетками. Следовательно, IL-8 обладает способностью опосредованно поддерживать пролиферативные Т-клеточные реакции, в том числе и те, которые лежат в основе формирования иммунной памяти [5]. Таким образом, IL-8 способен поддерживать провоспалительную активность Мц/Мф и содействовать развитию иммунных реакций, опосредуемых Т-хелперами 1 типа.

Информация о спонсорстве: работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания Минобрнауки РФ № 20.5562.2017/8.9.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Martinez F. O., Gordon S.* The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000prime reports*. 2014, 6: 13.
2. *Hirahara K., Nakayama T.* CD4⁺ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *International immunology*. 2016, 28(4), 163–171.
3. *Meniailo M. E., Malashchenko V. V., Shmarov V. A., Gazatova N. D., Melashchenko O. B., Goncharov A. G., Seledtsova G. V., Seledtsov V. I.* Direct effects of interleukin-8 on growth and functional activity of T lymphocytes. *International immunopharmacology*. 2017, 50, 178–185.
4. *Arango Duque G., Descoteaux A.* Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Frontiers in immunology*. 2014, 5, 491.
5. *Hwang E. S., Hong J. H., Glimcher L. H.* IL-2 production in developing Th1 cells is regulated by heterodimerization of RelA and T-bet and requires T-bet serine residue 508. *Journal of experimental medicine*. 2005, 202(9), 1289–1300.

INTERLEUKIN-8 POTENTIATED THE PRO-INFLAMMATORY ACTIVITY OF HUMAN MONOCYTES/MACROPHAGES AND T-LYMPHOCYTES

© 2019 M. E. Meniailo*, V. V. Malashchenko, O. B. Melashchenko, E. O. Shunkin, A. G. Goncharov

*E-mail: max89me@yandex.ru

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Received: 19.07.2019. Accepted: 27.08.2019

We investigated the direct effect of interleukin-8 (IL-8) on the functional activity of human monocytes/macrophages and T-lymphocytes. It was shown that IL-8 enhanced the production of IL-6 and IL-1 β by LPS-activated monocytes/macrophages. In addition, IL-8 enhanced the production of IL-2 and suppressed the production of IL-10 and IL-4 by activated T-lymphocytes. The results demonstrate the ability of IL-8 to stimulate both the pro-inflammatory (M1) activity of monocytes/macrophages, and to participate in the direct regulation of adaptive T-cell responses.

Key words: interleukin-8, cytokines, monocytes/macrophages, T-lymphocytes

Authors:

Meniailo M. E., ✉ PhD, Researcher of Basic Laboratory of Immunology and Cell Biotechnologies, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia. **E-mail:** max89me@yandex.ru;

Malashchenko V. V., 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;

Goncharov A. G., Deputy Director of the Medical Institute for Scientific Work Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia.