

Отделённые эффекты проведённой в ювенильный период трансплантации иммунокомпетентных клеток на функциональную активность основных гомеостатических систем

Аникеева О.С., Маркова Е.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии».
630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14

Long-term effects of transplantation of immunocompetent cells performed in the juvenile period on the functional activity of the main homeostatic systems

Anikeeva O.S., Markova E.V.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology,
Yadrintsevskaya street 14, Novosibirsk 630099, Russian Federation

На данный момент является общеизвестным фактом, что иммунная, нервная и эндокринная системы оказывают взаимное регуляторное влияние на всех этапах онтогенеза [1, 2]. Ранее нами впервые было показано, что иммунокомпетентные клетки (ИКК) у сингенных реципиентов влияют на формирование определенного уровня функциональной активности указанных регуляторных систем, включая поведенческий фенотип [2-5]. Клеточные технологии в настоящее время успешно используются в терапии многих нозологических форм иммунологических, онкологических и гематологических заболеваний. При этом механизмы воздействия трансплантируемых клеток на организм в целом, особенно в детском возрасте, когда формируются межсистемные регуляторные связи, недостаточно изучены, и сложно прогнозировать отдаленный эффект терапии, поскольку, даже при направленном воздействии на одну из систем, влияние оказывается на весь организм.

Целью данного исследования было изучение отдаленных эффектов проведенной в ювенильный период трансплантации ИКК с различным функциональным фенотипом, на уровень нейроактивных стероидных гормонов в центральной нервной системе и в сыворотке крови сингенных реципиентов.

Материалы и методы. Исследование выполнено на мышах-самцах (СВАхС57BL/6)F1 различного возраста, составивших группу доноры (10–12-недельного возраста) и группу реципиенты (4–5 недель). Донорам и реципиентам, достигшим 10–12-недельного возраста, проводилось определение типа поведения в тесте «открытое поле». Реципиентам с 4–5-недельного возраста до периода полового созревания (10–12 недель) проводилась трехкратная внутривенная трансплантация спленоцитов

от сингенных доноров 3-месячного возраста с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типами поведения. В контрольной группе животным в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI-1640. У реципиентов обеих групп и мышей контрольной группы по достижении половозрелого возраста определялся уровень нейроактивных стероидных гормонов (кортикостерона и тестостерона) в супернатантах лизатов головного мозга и его отдельных структур и в сыворотке периферической крови. Количественное содержание гормонов определяли методом ИФА (ELISA) с использованием специфических тест – систем Bio-Rad (Germany) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Результаты обрабатывались с применением t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни (компьютерная программа STATISTICA 10.0 for Windows, StatSoft, USA). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что после трансплантации ИКК уровень кортикостерона в головном мозге был значительно выше у всех реципиентов относительно контрольной группы. При этом у реципиентов, которым трансплантировали клетки от доноров с активным типом поведения, уровень кортикостерона в мозге был выше относительно реципиентов группы 2 (8,0 [7,9; 8,1] и 4,1 [4,0; 4,2], $p < 0,05$) за счет более высокого содержания гормона в стриатуме (5,2 [4,1; 6,3] и 3,3 [2,9; 3,8], $p < 0,05$), фронтальной коре (4,4 [4,0; 4,9] и 2,55 [2,4; 3,0], $p < 0,05$) и гиппокампе (7,8 [5,5; 9,9] и 4,0 [3,7; 4,5], $p < 0,05$); относительно контрольной группы мышей – за счет его более высокого содержания в гиппокампе (7,8 [5,5; 9,9] и 3,8 [2,4; 5,4], $p < 0,05$) и стриатуме (5,2 [4,1; 6,3] и 3,9 [3,4; 4,5], $p < 0,05$). У реципиентов, которым вводили ИКК от доноров с пассив-

ным типом поведения, регистрировался более высокий по сравнению с контрольной группой уровень кортикостерона в головном мозге (4,1 [4,0; 4,2] и 3,2 [3,0; 3,4], $p < 0,05$), за счет его относительно высокого содержания в гипоталамусе (3,6 [3,3; 4,0] и 2,75 [2,1; 3,5], $p < 0,05$), при этом уровень гормона в коре мозга был ниже (2,55 [2,4; 3,0] и 5,1 [4,7; 5,3], $p < 0,05$). При исследовании уровня тестостерона в головном мозге реципиентов группы 1 было зарегистрировано более низкое содержание гормона в гипоталамусе (1,5 [1,3; 1,7] и 3,1 [1,7; 4,3], $p < 0,05$), в то же время уровень тестостерона в гиппокампе (5,5 [5,3; 5,8] и 2,15 [1,3; 3,0], $p < 0,05$) и фронтальной коре (1,6 [1,5; 1,7] и 1,15 [1,1; 1,3], $p < 0,05$) был выше относительно контрольной группы мышей. По сравнению со второй группой реципиентов относительно высокий уровень тестостерона выявлен в гиппокампе (5,5 [5,3; 5,8] и 2,95 [2,8; 3,1], $p < 0,05$) и стриатуме (3,85 [3,8; 4,0] и 1,55 [1,5; 1,7], $p < 0,05$), а относительно низкий – в гипоталамусе (1,5 [1,3; 1,7] и 2,6 [2,1; 3,1], $p < 0,05$). При этом содержание тестостерона в головном мозге реципиентов второй группы был относительно более высоким во фронтальной коре (1,95 [1,5; 2,4] и 1,15 [1,1; 1,3], $p < 0,05$) и более низким в стриатуме (1,55 [1,5; 1,7] и 3,45 [2,7; 4,3], $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Также у реципиентов группы 1 в сыворотке крови регистрировали более высокий уровень кортикостерона ($474,1 \pm 27,59$ и $352,49 \pm 12,67$, $p < 0,01$), и отмечалась выраженная тенденция к повышению уровня тестостерона, относительно контрольной группы животных. В группе реципиентов второй опытной группы также установлен более высокий уровень кортикостерона относительно такового в контрольной группе мышей, однако при этом регистрировался низкий уровень тестостерона ($4,39 \pm 0,28$ и $6,34 \pm 0,37$, $p < 0,01$). Важным для физиологической адаптации является баланс гормонов, то есть, индексы соотношения гормонов. В настоящем исследовании установлено, что у реципиентов, после трансплантации ИКК от доноров с пассивным типом поведения к периоду половозрелости индекс соотношения указанных гормонов равнялся 110, что практически на 50% выше такового в оппозитной группе ре-

ципиентов и в контрольной группе. Выявленное резкое отличие в гормональном балансе обусловлено, по всей видимости, низким уровнем тестостерона, зарегистрированным в этой группе реципиентов, и указывает с физиологической точки зрения на гормональный дисбаланс/напряжение.

Заключение. Учитывая вышеизложенное, а также принимая во внимание показанные нами ранее особенности нейроиммуноэндокринного статуса реципиентов, выросших в условиях трансплантации ИКК от доноров с пассивным типом поведения, проявляющиеся сниженными показателями иммунитета, повышенным содержанием в структурах головного мозга ряда провоспалительных цитокинов и пониженным уровнем мозгового нейротрофического фактора BDNF, а также доминированием пассивного типа поведения [2, 4, 5], можно обоснованно полагать о снижении в указанной группе реципиентов адаптационных возможностей организма с повышенным риском развития соматической, неврологической и психической патологии с нейроиммунным компонентом в патогенезе, что указывает на необходимость исследования функционального фенотипа ИКК при проведении терапевтических манипуляций с использованием клеточных технологий, что позволит прогнозировать или даже влиять на отдаленный результат терапии.

Список литературы

1. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol. Rev.* 2018; 98(1): 477–504. DOI: 10.1152/physrev.00039.2016
2. Маркова Е.В. *Иммунокомпетентные клетки и регуляция поведенческих реакций в норме и при патологии.* Красноярск: Научно-инновационный центр. 2021, 184 с.
3. Markova E.V., Abramov V.V., Korotkova N.A., Kozlov V.A. Effect of transplantation of immunocompetent cell on orientation and exploratory behavior and cytokine gene expression in the brain of experimental animals. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006. 142(3): 338–340. DOI: 10.1007/s10517-006-0360-4
4. Аникеева О.С., Маркова Е.В. Нейроиммунные показатели у реципиентов, подвергнутых многократной трансплантации иммунных клеток. *Медицина Кыргызстана.* 2017; 2: 51–54.
5. Маркова Е.В., Аникеева О.С., Савкин И.В., Козлов В.А. Пролиферация и апоптоз лимфоцитов у экспериментальных животных после многократной трансплантации клеток иммунной системы в проведенной в ювенильный период развития. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019; 18(2): 119–126. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-119-126