

МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ КИШЕЧНО- АССОЦИИРОВАННОЙ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

Камышный А.М., Топол И.А.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Резюме. Стресс-индуцированная иммунная дисрегуляция является фактором риска развития аутоиммунных и воспалительных заболеваний, однако механизмы такого влияния на сегодняшний момент в полной мере не известны.

Мы изучили уровень экспрессии мРНК NR3C1- и Adrβ2-рецепторов, провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-17α, Nlrp3-субъединицы инфламмосомы, а также выявили особенности распределения RORγt⁺, FoxP3⁺, LMP2⁺, XBP1⁺ лимфоцитов в КАЛТ крыс в условиях ХСС.

Эксперимент проводили на самках крыс линии Вистар в возрасте 5-6 месяцев. Для определения уровня экспрессии мРНК генов-мишеней проводили ОТ-ПЦР в реальном времени на амплификаторе CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США). Относительный уровень экспрессии вышеуказанных генов оценивали по методу ΔΔCt, нормализуя по референс-гену GAPDH. Иммунопозитивные лимфоциты были идентифицированы с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител.

Развитие ХСС приводит к снижению уровня экспрессии мРНК Nr3c1 и Adrβ2-рецепторов в клетках КАЛТ и сопровождается однонаправленной динамикой по увеличению транскрипционной активности генов провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-17α и Nlrp3-инфламмосомы. Данные изменения сопровождаются снижением соотношения FoxP3⁺/RORγt⁺ клеток, свидетельствуя о доминировании Th17-дифференцировки на фоне супрессорной недостаточности. Развитие ХСС сопровождалось однонаправленной тенденцией по увеличению общего количества LMP2⁺ лимфоцитов и снижению плотности популяции XBP1⁺ клеток в лимфоидных структурах подвздошной кишки крыс.

События, происходящие в КАЛТ в условиях ХСС, противоречат классической парадигме стресса и провоцируют не иммуносупрессию, а выраженную активацию иммунной системы и воспалительный процесс.

Ключевые слова: хронический социальный стресс, Nr3c1, Adrβ2, IL-1β, IL-17α, Nlrp3

ACTIVATION MECHANISMS OF GUT-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE UNDER CHRONIC SOCIAL STRESS CONDITIONS

Kamyshnyi A.M., Topol I.A.

Zaporozh'ye State Medical University, Zaporozh'ye, Ukraine

Abstract. Stress-induced immune dysregulation is a risk factor of autoimmune and inflammatory diseases, but, so far, the mechanisms for this effect are not fully known. Expression levels of specific mRNAs were assessed

Адрес для переписки:

*Камышный Александр Михайлович
Запорожский государственный медицинский университет
69035, Украина, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26.
Тел.: +38 (061) 234-26-31.
E-mail: alexkamyshny@yandex.ru*

Address for correspondence:

*Kamyshnyi Alexandr M.
Zaporozh'ye State Medical University,
69035, Ukraine, Zaporozh'ye, Mayakovsky ave, 26.
Phone: +38 (061) 234-26-31.
E-mail: alexkamyshny@yandex.ru*

Образец цитирования:

*А.М. Камышный, И.А. Топол, «Механизмы активации
кишечно-ассоциированной лимфоидной ткани в условиях
хронического социального стресса» // Медицинская
иммунология, 2015. Т. 17, № 5. С. 455-460.
doi: ???*

For citation:

*A.M. Kamyshnyi, I.A. Topol, "Activation mechanisms of gut-
associated lymphoid tissue under chronic social stress conditions",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2015, Vol. 17, no. 5, pp. 455-460.
doi: ???*

© Камышный А.М., Топол И.А., 2015

DOI: <http://dx.doi.org/????????????????????????????????>

in gut-associated lymphoid tissue (GALT) from Wistar rats subjected to chronic social stress (CSS). Gene expression was evaluated for NR3C1, Adr β 2, as well as IL-1 β , IL-17 α pro-inflammatory cytokines, and *Nlrp*, an inflammasome gene. Under the CSS conditions, we have shown altered distribution of ROR γ t⁺, FoxP3⁺, LMP2⁺, XBP1⁺ lymphocytes in GALT.

The experiments were carried out with female Wistar rats aged 5–6 months. Specific mRNA expression for the target genes was determined by means of real-time PCR performed in a CFX96™ thermocycler («Bio-Rad Laboratories, Inc», USA). Relative levels of a target gene expression were quantified by the $\Delta\Delta$ Ct method, being compared with rat GAPDH reference gene expression. Statistical analysis was performed with available «Bio-Rad CFX Manager 3.1» software. Specific monoclonal rat antibodies were used for detection of immunopositive lymphocytes by means of indirect immunofluorescence technique.

CSS development leads to decreased levels of mRNA expression for *Nr3c1* and *Adr β 2*-genes in the GALT cells, being accompanied with unidirectional changes, i.e., increased transcription of pro-inflammatory cytokine mRNAs (IL-1 β , IL-17 α) and *Nlrp3*-inflammasome genes. These changes are accompanied by decreased FoxP3⁺/ROR γ t⁺ cell ratio and predominant Th17 differentiation accompanied by suppressor failure. In addition, CSS development was characterized by unidirectional tendency for increasing total number of LMP2⁺ lymphocytes and reduced XBP1⁺ cell population density in lymphoid structures of rat ileum.

The events observed in GALT cell populations under CSS conditions are opposing classical paradigm of the stress response. The CSS-associated effects do not promote immunosuppression, however, are able to cause activation of immune system and inflammatory process.

Keywords: chronic social stress, lymphoid tissue, gut-associated, gene expression, Nr3c1, Adr β 2, IL-1 β , IL-17 α , Nlrp3

Введение

Стресс-индуцированная иммунная дисрегуляция приводит к значительным негативным последствиям для здоровья, увеличивая риск развития аутоиммунных и воспалительных заболеваний, включая сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [9]. Главными эффекторными гормонами во время стресс-реакции являются глюкокортикоиды (ГК) и катехоламины (КХ), а изменения уровня экспрессии их рецепторов *Nr3c1* и *Adr β 2* могут приводить к резистентности к ГК и КХ и объяснить преобладание провоспалительной сигнализации в условиях хронического социального стресса (ХСС) [10, 14]. Известно, что иммунокомпетентные клетки имеют рецепторы к ГК и КХ, и благодаря этому обстоятельству возможно прямое влияние этих гормонов на функциональные элементы как врожденного, так и адаптивного иммунитета и их участие в регуляции иммунного ответа в условиях ХСС [11, 14].

В наших предыдущих работах было установлено, что развитие ХСС сопровождается увеличением количества TLR2⁺ и TLR4⁺ лимфоцитов в КАЛТ, изменяет баланс TLR2⁺/TLR4⁺ клеток, усиливает экспрессию *Nf- κ B*, что закономерно должно активировать продукцию провоспалительных цитокинов в этом регионе [16]. Для подтверждения этой гипотезы мы выяснили в данном исследовании уровень экспрессии в КАЛТ мРНК наиболее «агрессивных» цитокинов IL-1 β и IL-17 α , а также *Nlrp3*-инфламماسомы. *Nlrp3* ответственна за активацию каспазы-1 и способствует созреванию IL-1 β , а ее увеличенная экспрессия связана с развитием многих ауто-

иммунных и воспалительных заболеваний [12]. Интригуют также данные о способности глюкокортикоидов в условиях стресса активировать образование *Nlrp3*-инфламماسомы [4].

Кроме того, тонкий кишечник является одним из основных мест генерации индуцибельных Treg – клеток (iTreg) [1] и резервуаром пула Th17-клеток [8], так как именно здесь происходит индукция их дифференцировки из наивных Т-лимфоцитов с участием кишечной микрофлоры. Не менее важную роль в функционировании адаптивного звена иммунитета в условиях ХСС играют иммунные протеасомы и система ответа на несвернутые белки (unfolded protein response – UPR) [2]. В частности, иммунная протеасома LMP2 принимает участие в образовании антигенных эпитопов из собственных и чужеродных белков, их презентации вместе с молекулами МНС I-II классов Т-лимфоцитам, а транскрипционный фактор XBP1 является одним из ключевых участников UPR при стрессе эндоплазматического ретикулаума (СЭР) [5].

Цель исследования – изучить уровень экспрессии мРНК *NR3C1* и *Adr β 2*, провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-17 α , *Nlrp3*-субъединицы инфламماسомы, а также выявить особенности распределения ROR γ t⁺, FoxP3⁺, LMP2⁺, XBP1⁺ лимфоцитов в КАЛТ крыс в условиях ХСС.

Материалы и методы

Исследования проводились на 60 самках крыс линии Wistar, которые были разделены на три экспериментальные группы: контрольные крысы (группа 1); крысы, которым моделировали ХСС1 путем трехнедельной социальной изоля-

ции и длительного психоэмоционального воздействия (ПЭВ) (группа 2); крысы, которым моделировали ХСС2 путем содержания животных в перенаселенных клетках (20 крыс на клетку) в течение 3 недель с ежедневной сменой группировки, при котором подопытную самку каждый день помещали в новую сбалансированную и перенаселенную колонию (группа 3).

Объектом для молекулярно-генетических исследований у экспериментальных животных были сгруппированные лимфоидные узелки подвздошной кишки. РНК получали из гистологических срезов толщиной 15 мкм, для этого проводили их депарафинизацию в ксилоле и регидратацию в нисходящих концентрациях этанола (100%, 96%, 70%). Выделение тотальной РНК проводили с использованием набора «Trizol RNA Prep 100» (Изоген Lab., LTD, Россия). Для проведения обратной транскрипции и получения кДНК использовали набор ОТ-1 фирмы «Синтол» (Россия). Реакционная смесь общим объемом 25 мкл содержала 1 мкл Random-6 праймера, 2 мкл тотальной РНК, 8,5 мкл деионизированной H₂O, очищенной от нуклеаз, 12,5 мкл 2,5х реакционной смеси и 1 мкл ревертазы MMLV-RT. Для определения уровня экспрессии исследуемых генов использовали амплификатор CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) и набор реактивов Maxima SYBR Green/ROX qPCR MasterMix (2X) (ThermoScientific, США). Специфические пары праймеров для анализа исследуемых и референтного генов были подобраны с помощью программного обеспечения PrimerBlast (www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast) и изготовлены фирмой Metabion (Германия). После начальной денатурации в течение 10 мин при 95 °С амплификация состояла из 45-50 циклов и проводилась при следующих условиях: денатурация — 95 °С, 15 сек., отжиг — 59-61 °С, 30-60 сек., элонгация — 72 °С, 30 сек. В качестве референс-гена для определения относительного значения изменения уровня экспрессии исследуемых генов был использован ген глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH). Относительное нормализованное количество кДНК целевых генов определяли методом ΔΔC_t. Статистический анализ данных ПЦР проводили при помощи программного обеспечения CFX Manager™ (Bio-Rad, США).

Структуру популяции RORγ⁺, FoxP3⁺, LMP2⁺, XBP1⁺ клеток изучали на основании анализа серийных гистологических срезов и данных их морфометрических и денситометрических характеристик. Для проведения данного исследования на ротационном микротоме MICROM HR-360 (Microm, Германия) делали 5-микронные серийные срезы подвздошной кишки.

Данные срезы депарафинировали в ксилоле, проводили регидратацию в нисходящих концентрациях этанола (100%, 96%, 70%), отмывали в 0,1М фосфатном буфере (pH = 7,4) и окрашивали с первичными моноклональными антителами (МКАТ) к соответствующим антигенам крысы (SantaCruzBiotechnology, США) в течение 18 часов во влажной камере при T = 4 °С. После отмывания избытка первичных антител в 0,1М фосфатном буфере, срезы инкубировали 60 минут (T = 37 °С) с вторичными антителами (SantaCruzBiotechnology, США), конъюгированными с FITC. После инкубации срезы промывали 0,1М фосфатным буфером и заключали в смесь глицерина и фосфатного буфера (1:9) для последующей люминесцентной микроскопии. Обработанные гистологические срезы изучали с помощью компьютерной программы ImageJ (НИН, США). Изображение, получаемое на микроскопе PrimoStar (ZEISS, Германия) в ультрафиолетовом спектре возбуждения 390 нм (FITC) с помощью высокочувствительной камеры AxioCam 5c (ZEISS, Германия) и пакета программ для получения, архивирования и подготовки изображений к публикации AxioVision 4.7.2 (ZEISS, Германия) немедленно вводилось в компьютер. При этом в автоматическом режиме определялись области со статистически значимой флюоресценцией, характерной для клеток, экспрессирующих RORγ⁺, FoxP3⁺, LMP2⁺ и XBP1⁺. Рассчитывались морфометрические и денситометрические характеристики иммунопозитивных клеток. При окраске МКАТ исследовали RORγ⁺, FoxP3⁺, LMP2⁺ и XBP1⁺ лимфоциты, расположенные в собственной пластинке слизистой оболочки заполненных лимфоцитами ворсинок (Lymphocyte-filled villi, LFV, ЗЛВ), являющиеся отдельным компартментом КАЛТ у крыс и в субэпителиальной зоне сгруппированных лимфоидных узелков (СЭЗ, PPSub). Все полученные экспериментальные данные обрабатывали на персональном компьютере пакетом прикладных и статистических программ EXCEL из пакета MS Office 2010 (MicrosoftCorp.США), STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001).

Результаты

На первом этапе работе для подтверждения нашей гипотезы о том, что в условиях ХСС наблюдается активация иммунной системы и усиление провоспалительной сигнализации в КАЛТ вопреки классической парадигме стресса, мы изучили уровень экспрессии мРНК NR3C1 и Adrβ2, цитокинов IL-1β, IL-17α, Nlrp3-субъединицы инфламмосомы. Исследование экспрессии Nr3c1 и Adrβ2 в КАЛТ подвздошной кишки показало, что развитие ХСС приводило к значительному

снижению содержания мРНК исследуемых генов (Nr3c1 – в 3,1 раза ($p < 0,05$) при ХСС1 и в 10 раз ($p < 0,01$) на фоне ХСС2 (рис.1А); Adrβ2 – в 12,5 раз ($p < 0,02$) при ХСС1 и в 10,1 раз ($p < 0,01$) в случае ХСС2 по сравнению с контрольной группой крыс (рис. 1Б). Кроме того, в нашем исследовании было выявлено, что ХСС сопровождается транскрипционной индукцией генов провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-17α, а также Nlrp3-инфламмосомы в КАЛТ крыс, более выраженной в случае ХСС1. В частности, проведенное исследование показало одностороннюю динамику роста транскрипционной активности генов Nlrp3-инфламмосомы (в 17 раз ($p < 0,05$) при ХСС1 и в 2,2 раза ($p < 0,05$) при ХСС2, рис.1В); IL-1β (в 6 раз ($p < 0,05$) при ХСС1 и в 2,8 раз ($p < 0,05$) при ХСС2, рис.1Г); IL-17α (в 2,3 раза ($p < 0,05$) при ХСС1 и на 50% ($p < 0,05$) при ХСС2 по сравнению с контрольной группой животных.

На втором этапе исследования мы выяснили особенности распределения RORγt⁺, FoxP3⁺, LMP2⁺, XBP1⁺ лимфоцитов в КАЛТ крыс в условиях ХСС. Нами установлено, что развитие ХСС приводило к увеличению количества RORγt⁺ лимфоцитов (на 94% – в 2,1 раза в ЗЛВ, в 2,3 раза в СЭЗ только в случае ХСС2) по сравнению с контролем и сопровождалось ростом концентрации RORγt. Эти изменения происходили на фоне уменьшения количества FoxP3⁺ лимфоцитов (на 44-49% в ЗЛВ, 20-39% в СЭЗ) и свидетельствовали о доминировании в условиях ХСС Th17-дифференцировки и повышении уровня провоспалительной сигнализации в кишечнике. При этом коэффициент распределения FoxP3⁺/RORγt⁺ клеток уменьшился в ЗЛВ в 4,1 раза ($p < 0,05$) в случае ХСС1 и в 3,5 раза ($p < 0,05$) при ХСС2; в СЭЗ – на 39% ($p < 0,05$) при ХСС1 и в 3,8 раза ($p < 0,05$) в случае ХСС2, по сравнению с контролем.

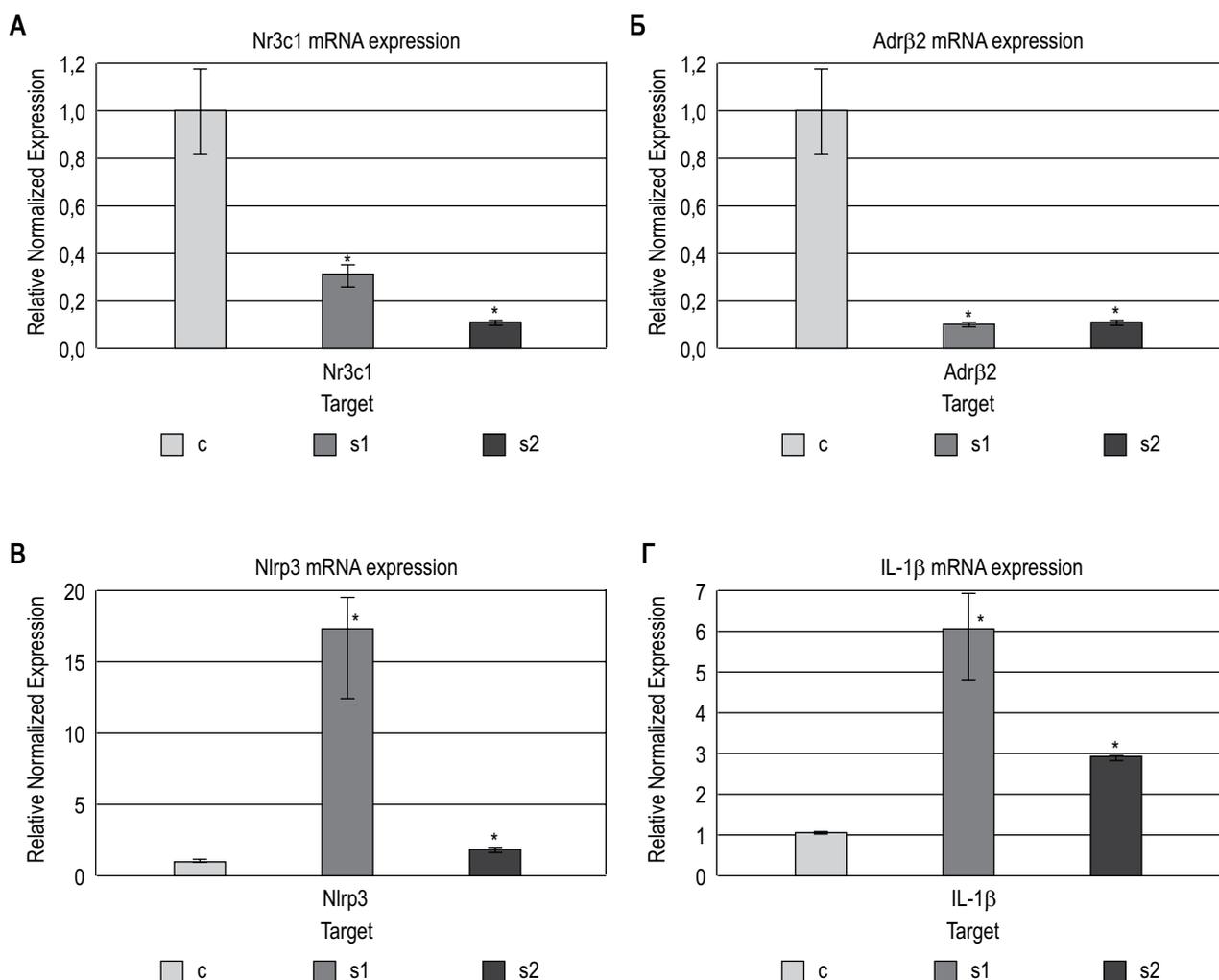


Рисунок 1. Относительное нормализованное количество мРНК гена глюкокортикоидных рецепторов Nr3c1 (А), β2-адренергического рецептора Adrβ2 (Б), Nlrp3-субъединицы инфламмосомы (В), IL-1β (Г) в клетках КАЛТ. Нормализация по методу ΔΔCt с референс-геном GAPDH. с-контроль; s1-ХСС1; s2-ХСС2

Нами установлено, что развитие ХСС сопровождалось однонаправленной тенденцией к увеличению общего количества LMP2⁺ лимфоцитов в лимфоидных структурах подвздошной кишки крыс, наиболее выраженной в ЗЛВ, а изменение концентрации LMP2 в иммунных клетках зависело от вида стресса. Так, суммарная плотность LMP2⁺ клеток в ЗЛВ выросла в 3,2 раза ($p < 0,05$) при ХСС1 и в 2,5 раза ($p < 0,05$) при ХСС2; в СЭЗ – в 2,6 раза ($p < 0,05$) при ХСС1 и на 46% ($p < 0,05$) на фоне ХСС2. Развитие ХСС сопровождалось однонаправленной тенденцией к снижению общего количества ХВР1⁺ лимфоцитов в ЗЛВ на 31% (ХСС1) – 35% (ХСС2) ($p < 0,05$), в СЭЗ – на 47% (ХСС2) – 58% (ХСС1) ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Обсуждение

Полученные нами данные подтверждаются целым рядом других исследований. Так, применение различных экспериментальных моделей ХСС показало, что он может вызвать генерацию и выход незрелых, провоспалительных миелоидных клеток, которые являются нечувствительными к эффектам глюкокортикоидов. Так, Jung S. et al., (2015) установили, что экспрессия мРНК ГК рецепторов была значительно уменьшена в макрофагах селезенки при ХСС [10]. Sanders V. et al. (2012) было установлено, что активация β 2AR нарушает дифференцировку, пролиферацию и функции Th1-клеток в результате повышения концентрации цАМФ в лимфоцитах, что приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и снижению продукции провоспалительных IL-2, IL-12, TNF α и IFN γ и стимулирует выработку противовоспалительных IL-10 и TGF- β [14]. В исследованиях Guerreschi M.G. et al. (2013) было обнаружено, что передача сигналов через β 2AR усиливала супрессорную активность Treg *in vitro*, способствовала конверсии FoxP3⁺ клеток в FoxP3⁺ индуцибельные iTreg клетки [6]. Кроме того, в Treg-клетках β 2AR сигнализация увеличивала экспрессию негативной ко-стимуляторной молекулы CTLA-4 [6]. Поэтому обнаруженное нами в работе снижение уровня экспрессии мРНК β 2AR может частично объяснить причину дефицита супрессорной сигнализации, помимо резистентности к ГК.

Выявленная нами транскрипционная индукция генов провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-17 α , а также Nlrp3-инфламмосомы соответствует целому ряду клинических наблюдений,

показавших, что ХСС самой различной природы, включая социальную изоляцию, потерю близких родственников, низкий социально-экономический статус, угрожающий жизни диагноз и другое увеличивает экспрессию провоспалительных генов в иммунных клетках (например, IL1 β , IL6, IL8, IL17A, TNF α) и уменьшает экспрессию генов, вовлеченных во врожденные противовирусные ответы (IFNB, IFIs, MX, OAS) [13]. Усиление экспрессии мРНК NLRP3 было показано и при воспалении тонкого кишечника, а также на моделях колита [3], а в исследовании Meng et al. (2010) при анализе CD4⁺T-клеточного ответа у мышей в результате гиперактивации NLRP3 наблюдалось явное смещение баланса Th1/Th17 в сторону Th17-ответа [12].

Полученные нами результаты совпадают с данными Hong M. (2013), которые демонстрируют, что при развитии стресса и стресс-индуцированной депрессии в лимфоидных органах у мышей изменяется количество Th17-лимфоцитов и нарушается баланс между Treg/Th17-клетками [7]. Это подтверждается и обнаруженной нами общей тенденцией к достоверному снижению соотношения Treg/Th17-лимфоцитов в лимфоидных структурах подвздошной кишки крыс.

Повышенная экспрессия LMP2 может способствовать развитию воспалительных и аутоиммунных заболеваний, в частности СД1 типа, ревматоидного артрита, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, воспалительных заболеваний кишечника [17]. Кроме того, иммунные протеасомы напрямую влияют на дифференцировку, выживание и пролиферацию Т-лимфоцитов, а их ингибирование приводит к уменьшению экспансии Th1- и Th17-клеток и способствует развитию Treg при экспериментальном колите. В свою очередь, выявленные нами изменения экспрессии Xbp1 могут индуцировать развитие воспалительных и АИЗ [5], а ХВР1-дефицитные В-лимфоциты демонстрируют нарушенную дифференцировку в плазматиче- ские и изменения продукции антител [15].

Таким образом события, происходящие в КАЛТ в условиях ХСС явно противоречат классической парадигме стресса и провоцируют не иммуносупрессию, а выраженную активацию иммунной системы и воспалительный процесс. Данные изменения, на наш взгляд, могут быть одними из триггеров развития ВЗК.

Список литературы / References

1. Angelina M., Lafaille J.B., Lafaille J.J. Induced CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in Immune Tolerance. *Annu. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 30, pp. 733-758.
2. Basler M., Kirk C., Groettrup M. The immunoproteasome in antigen processing and other immunological functions. *Curr. Opin. Immunol.*, 2013, Vol. 1, pp. 74-80.

3. Dupaul-Chicoine J., Yeretssian G., Doiron K. Control of intestinal homeostasis, colitis, and colitis-associated colorectal cancer by the inflammatory caspases. *Immunity*, 2010, Vol. 32, pp. 367-378.
4. Frank M.G., Hershtman S.A., Weber M.D. Chronic exposure to exogenous glucocorticoids primes microglia to pro-inflammatory stimuli and induces NLRP3 mRNA in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, Vol. 40, pp. 191-200.
5. Glimcher L. XBP1: the last two decades. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, Vol. 69, pp. 67-71.
6. Guerreschi M.G., Araujo L.P., Maricato J.T. Beta2-adrenergic receptor signaling in CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells enhances their suppressive function in a PKA-dependent manner. *Eur. J. Immunol.*, 2013, Vol. 43, no. 4, pp. 1001-1012.
7. Hong M. Imbalance between Th17 and T-reg cells may play an important role in the development of chronic unpredictable mild stress-induced depression in mice. *Neuroimmunomodulation*, 2013, Vol. 20, no. 1, pp. 39-50.
8. Huber S., Gagliani N., Flavell R. Life, death, and miracles: Th17 cells in the intestine. *Eur. J. Immunol.*, 2012, Vol. 42, pp. 2238-2245.
9. Iglesias-Rey M., Barreiro-de Acosta M., Caamaño-Isorna F. Psychological factors are associated with changes in the health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2014, Vol. 20, no. 1, pp. 92-102.
10. Jung S., Wang Y., Kim T. Molecular mechanisms of repeated social defeat-induced glucocorticoid resistance: Role of microRNA. *Brain Behav. Immun.*, 2015, Vol. 44, pp. 195-206.
11. Meijsing S.H., Pufall M.A., So A.Y. DNA Binding Site Sequence Directs Glucocorticoid Receptor Structure and Activity. *Science*, 2009, Vol. 324, no. 5925, pp. 407-410.
12. Meng G., Strober W. New insights into the nature of autoinflammatory diseases from mice with Nlrp3 mutations. *Eur. J. Immunol.*, 2010, Vol. 40, pp. 649-653.
13. Powell D., Sloan K., Bailey M. Social stress sup-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome α -adrenergic induction of myelopoiesis. *PNAS*, 2013, Vol. 3, pp. 1-6.
14. Sanders M. The Beta2-Adrenergic Receptor on T and B Lymphocytes: Do We Understand It Yet? *Brain Behav. Immun.*, 2012, Vol. 26, no. 2, pp. 195-200.
15. Todd D., Lee A., Glimcher L. The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 9, pp. 663-674.
16. Topol I., Kamyshnyi A. Study of expression of TLR2, TLR4 and transcription factor NF- κ B structures of GALT of rats in the conditions of the chronic social stress and modulation of structure of intestinal microflora. *Georgian Medical News*, 2013, Vol. 12, no. 225, pp. 115-122.
17. Visekruna A., Slavova N., Dullat S., Grone J., Kroesen A., Ritz J., Buhr H., Steinhoff U. Expression of catalytic proteasome subunits in the gut of patients with Crohn's disease. *Int. J. Colorect. Dis.*, 2009, Vol. 10, pp. 1133-1139.

Авторы:

Камышный А.М. — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Топол И.А. — ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Authors:

Kamyshnyi A.M., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Chief, Department of Microbiology, Virology, and Immunology, Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

Topol I.A., Assistant Professor, Department of Microbiology, Virology, and Immunology, Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

Поступила 17.06.2015

Отправлена на доработку 30.06.2015

Принята к печати 01.07.2015

Received 17.06.2015

Revision received 30.06.2015

Accepted 01.07.2015