



**ОЦЕНКА СТРЕСС-ПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА В ТЕСТЕ ПОРСОЛТА НА МЫШАХ
(краткое сообщение)**

Л.В. ГОЛОЕВА ^{*,**}, С.В. СКУПНЕВСКИЙ ^{*,**}

^{*}ФГОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова»,
ул. Бутырина, д.27, г. Владикавказ, 362025, Россия

^{**}Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской
академии наук», ул. Маркуса, д. 22, г. Владикавказ, 362027, Россия, e-mail: dreammas@yandex.ru

Аннотация. Актуальность разработки новых подходов антистрессовой терапии определяется резким обострением социально-экономических, политических, эпидемиологических и др. факторов современного общества. Согласно данным за 2020 год распространение отдельных нервных расстройств и заболеваний значительно повысилось в период вспышки COVID-19 по сравнению с имеющимися данными до начала эпидемии, что делает актуальными исследования по поиску новых эффективных и безопасных средств лечения нервно-психических заболеваний. **Цель исследования:** оценить стресс-протекторное действие мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека в тесте Порсолта на теплокровных животных. **Результаты и их обсуждение.** Введение животным клеточного материала приводит к дозозависимому купированию проявлений стресс-реакций в модели отчаянного поведения у животных. Так, введение биоматериала в концентрации $4,28 \cdot 10^8$ /кг массы тела привело к сокращению длительности фазы отчаяния животных в 2 раза, что свидетельствует о проявлении выраженного стресс-протекторного эффекта. Используемая в первой группе дозировка $8,57 \cdot 10^7$ явилась малоэффективной, поскольку период иммобилизации у опытных животных увеличился по сравнению с контрольной группой. Концентрация $8,57 \cdot 10^8$ может являться избыточной для иммунной системы и снижать положительный эффект, поскольку защитное действие оказалось меньшим, чем в группе, получившей $4,28 \cdot 10^8$ /кг клеток. Соответственно, оптимальный диапазон концентраций для стресс-защитного действия клетками пуповинно-плацентарной крови может определяться между $4,28 \cdot 10^8$ и $8,57 \cdot 10^8$ /кг, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: депрессия, мононуклеарные клетки крови, поведение отчаяния, стресс, тест Порсолта.

**EVALUATION OF THE STRESS-PROTECTIVE EFFECT OF HUMAN UMBILICAL-PLACENTAL
BLOOD MONONUCLEAR CELLS IN PORSOLT TEST IN MICE
(short message)**

L.V. GOLOEVA ^{*,**}, S.V. SKUPNEVSKIY ^{*,**}

^{*}FGOU VO "K.L. Khetagurov North Ossetian State University",
Butyrina str., 27, Vladikavkaz, 362025, Russia

^{**}Institute of Biomedical Research – branch of the Federal State Budgetary
Institution of Science of the Federal Scientific Center "Vladikavkaz Scientific Center of the Russian
Academy of Sciences", Markusa str., 22, Vladikavkaz, 362027, Russia, e-mail: dreammas@yandex.ru

Abstract. The relevance of developing new approaches to anti-stress therapy is determined by the sharp aggravation of socio-economic, political, epidemiological and other factors of modern society. According to data for 2020, the prevalence of certain nervous disorders and diseases increased significantly during the COVID-19 outbreak compared to the available data before the start of the epidemic, which makes research to find new effective and safe treatments for neuropsychiatric diseases relevant. **The aim:** to evaluate the stress-protective effect of human umbilical-placental blood mononuclear cells in the Porsolt test on warm-blooded animals. **Results.** The administration of cellular material into animals leads to a dose-dependent relief of manifestations of stress reactions in the model of desperate behavior in animals. Thus, the administration of biomaterial at a concentration of $4.28 \cdot 10^8$ /kg of body weight led to a reduction in the duration of the desperation phase of animals by 2 times, which indicates the manifestation of a pronounced stress-protective effect. The dosage of $8.57 \cdot 10^7$ used in the first group was ineffective, since the period of immobilization in experimental animals increased compared to the control group. The concentration of $8.57 \cdot 10^8$ may be excessive for the immune system and reduce the pos-

itive effect, since the protective effect was less than in the group that received $4.28 \cdot 10^8$ /kg of cells. Accordingly, the optimal range of concentrations for stress-protective action by cord-placental blood cells can be determined between $4.28 \cdot 10^8$ and $8.57 \cdot 10^8$ /kg, which requires further research.

Keywords: despair behavior, depression, mononuclear blood cells, Porsolt test, stress.

Введение. Актуальность разработки новых подходов антистрессовой терапии определяется резким обострением социально-экономических, политических, эпидемиологических и др. факторов современного общества, среди которых следует прежде всего отметить боевые действия и COVID-19. Согласно данным за 2020 год (Nochaiwong S, et al., 2021) распространение отдельных нервных расстройств и заболеваний в 32 странах значительно повысилось в период вспышки COVID-19 по сравнению с имеющимися данными до начала эпидемии (депрессия - 28,0%; беспокойство - 26,9%; симптомы посттравматического стресса - 24,1%; стресс - 36,5%; и др.) [4, 5]. При этом важно подчеркнуть, что депрессия относится к одной из основных причин инвалидности во всём мире, стандартным методом лечения которой является применение антидепрессантов [6]. Существуют разные мнения об эффективности и безопасности использования данной категории препаратов для пациентов, особенно с тяжелыми формами заболевания. Антидепрессанты являются одними из наиболее часто назначаемых лекарств, например, в 2018 году было выписано 70 миллионов рецептов, что практически удвоило объем потребления за одно десятилетие [3]. Как ни странно, рост числа назначений объясняется длительным курсом лечения, который может составлять не менее 6 месяцев и поддерживающая терапия для предотвращения рецидива от 6 месяцев и более. Отдаленные последствия применения данной терапии к настоящему времени все еще недостаточно изучены, а появление на рынке новых препаратов происходит достаточно редко ввиду высокой сложности их изучения [3]. В работе (Ramic E, Prasko S и др.) приведены данные о таких негативных последствиях применения, как: утомляемость у 45% обследуемых, головокружение (24%), гипотензия (15%), головная боль (34%) и нечеткость зрения (22%) [7]. Кроме того, они могут иметь ряд нежелательных побочных эффектов: сонливость, увеличение веса, бессонница, беспокойство, сухость во рту, тошнота, сыпь, тремор, астения, недомогание и др. В работе (Bansal N, et al., 2022) приведены данные о способности некоторых антидепрессантов вызывать неблагоприятные сердечно-сосудистые и метаболические изменения. Хотя лекарства данной группы являются препаратами выбора при депрессивных состояниях, они также применяются при обсессивно-компульсивных расстройствах, социальных фобиях, панических расстройствах, генерализованном тревожном расстройстве и посттравматическом стрессовом расстройстве, что говорит об отсутствии узконаправленного действия и воздействии на широкий спектр функций высшей нервной деятельности.

С вступлением в силу ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» (№ 180-ФЗ) на территории Российской Федерации возможна разработка, производство и применение в клинической практике медицинских препаратов на основе жизнеспособных клеток человека – биомедицинских клеточных продуктов. Существуют данные о применении клеточных продуктов для лечения различных травм, лёгочной дисфункции, заболеваний эндокринной, сердечно-сосудистой систем, онкологических заболеваний, шизофрении, нарушений репродуктивной функции, неврологических расстройств и др. [1, 2, 8]. В настоящее время изучается возможность немедикаментозной терапии (включая использование мезенхимальных стволовых клеток) депрессивных состояний, что в совокупности определяет актуальность исследований в данной области.

Цель исследования – оценить стресс-протекторное действие мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека в тесте Порсолта на теплокровных животных.

Материалы и методы исследования. Экспериментальное исследование проводилось на 24 лабораторных гибридных мышах ($F1(CBA \times C57B2/6)$) в возрасте 10 недель. Грызуны находились в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными была проведена в соответствии с этическими нормами и правилами, описанными в руководстве *National Research Council*, 2011 и ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». За 30 дней до тестирования самцам мышам вводили внутривенно концентрат мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови в дозировках: $8,57 \cdot 10^7$ (Оп 1), $4,28 \cdot 10^8$ (Оп 2), $8,57 \cdot 10^8$ (Оп 3) на кг массы тела. *Контрольным животным* (К) вводили транспортную среду в том же объеме, что и опытным животным (2,5 % альбумин, 5 % реополиглокин на физиологическом растворе хлорида натрия). Для оценки стресс-защитного действия использовали тест Порсолта. Установка данного теста представляет собой прозрачный цилиндр из стекла высотой 25 см и диаметром 10 см, наполненные на 15 см водой. Цилиндр заполняли водой с температурой $30,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Длительность тестирования – 6 минут. В течение всего периода наблюдений осуществлялась видеосъемка. Для каждого животного регистрировались показатели иммобилизации (с).

Результаты и их обсуждение. Полученные данные демонстрируют дозо-зависимое снижение времени иммобилизации лабораторных животных в тесте Порсолта, что свидетельствует о стресс-протекторном эффекте концентрата мононуклеарных клеток (табл. 1).

Стресс-протекторное действие концентрата мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови в модели принудительного плавания у мышей

Анализируемый параметр	Время иммобилизации (с)			
	К	Оп 1	Оп 2	Оп 3
<i>Me</i>	64,5	93,5	34,0	54,8
<i>C₂₅</i>	44,7	69,0	28,7	50,5
<i>C₇₅</i>	78,0	100,0	37,0	67,5
<i>P</i>		0,078	0,041	0,668

В контрольной группе общее время иммобилизации составляло 64,5 с, что соответствует 17,9 % от общего времени нахождения в воде. В Оп 1 период иммобилизации увеличился, что может быть связано как с особенностями воздействия клеток пуповинно-плацентарной крови, так и ошибкой эксперимента из-за небольшой выборки животных. В Оп 2 наблюдалось сокращение фазы отчаяния животных в 2 раза, что свидетельствует о проявлении стресс-протекторного эффекта тестируемого биоматериала. Введение мононуклеаров в концентрации $8,57 \cdot 10^8$ может являться избыточным для иммунной системы и способствовать снижению эффективности лечения. Соответственно, оптимальный диапазон для стресс-защитного действия клеток пуповинно-плацентарной крови может лежать между $4,28 \cdot 10^8$ и $8,57 \cdot 10^8$, что требует дальнейших исследований.

Заключение. Введение мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека мышам в концентрации $4,28 \cdot 10^8$ оказывает антидепрессантный эффект и позволяет снизить время иммобилизации в тесте на поведение отчаяния по сравнению с контролем на 52,7 %. Это определяет целесообразность и перспективность дальнейшего изучения эффективности клеточной терапии для лечения социально значимых заболеваний в области психических расстройств. Исследования в данном направлении продолжаются.

Литература

1. Морозова Я.В., Радаев С.М., Воронова Е.И., Емелина Д.А. Применение клеток пуповинной крови в терапии шизофрении в состоянии ремиссии // Гены и клетки. 2021. №1. С. 75–81.
2. Шаймарданова Г.Ф., Мухамедшина Я.О., Челышев Ю.А. Оценка эффективности путей локальной доставки терапевтических генов при травме спинного мозга крысы: корреляции параметров структуры и функции // Современные технологии в медицине. 2013. №3. С. 16–22.
3. Bansal N., Hudda M., Payne R.A., Smith D.J., Kessler D., Wiles N. Antidepressant use and risk of adverse outcomes: population-based cohort study // BJPsych Open. 2022. №8(5). P. e164. DOI: 10.1192/bjo.2022.563
4. Nochaiwong S., Ruengorn C., Thavorn K., Hutton B., Awiphan R., Phosuya C., Ruanta Y., Wongpakaran N., Wongpakaran T. Global prevalence of mental health issues among the general population during the coronavirus disease-2019 pandemic: a systematic review and meta-analysis // Sci Rep. 2021. №11(1). P. 10173. DOI: 10.1038/s41598-021-89700-8.
5. Mohammad D., Qureshi M.F.H., Abbas M.Z., Aleem S. Prevalence, Psychological Responses and Associated Correlates of Depression, Anxiety and Stress in a Global Population, During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic // CommunityMentHealth J. 2021. №57(1). P. 101–110. DOI: 10.1007/s10597-020-00728-y.
6. Marasine N.R., Sankhi S., Lamichhane R., Marasini N.R., Dangi N.B. Use of Antidepressants among Patients Diagnosed with Depression: A Scoping Review // BiomedResInt. 2021. №1. P. 6699028. DOI: 10.1155/2021/6699028.
7. Ramic E., Prasko S., Gavran L., Spahic E. Assessment of the Antidepressant Side Effects Occurrence in Patients Treated in Primary Care // Mater Sociomed. 2020. №32(2). P. 131–134. DOI: 10.5455/msm.2020.32.131-134.
8. Hoang D.M., Pham, P.T., Bach T.Q., Ngo A.T.L., Nguyen Q.T., Phan T.T.K., Nguyen G.H., Le P.T.T., Hoang V.T., Forsyth N.R., Heke M., Nguyen L.T. Stem cell-based therapy for human diseases // Signal transduction and targeted therapy. 2022. № 7(1). P. 272.

References

1. Morozova JaV, Radaev SM, Voronova EI, Emelina DA. Primenenie kletok pupovinoj krvi v terapii shizofrenii v sostojanii remissii [The use of cord blood cells in the therapy of schizophrenia in remission]. Geny i kletki. 2021;1:75-81. Russian.
2. Shajmardanova GF, Muhamedshina JaO, Chelyshev JuA. Ocenka jeffektivnosti putej lokal'noj dostavki terapevticheskikh genov pri travme spinnogo mozga krysy: korreljaciej parametrov struktury i funkciej [Evaluation of the effectiveness of local delivery routes of therapeutic genes in rat spinal cord injury: correlations of structure and function parameters]. Sovremennye tehnologii v medicine. 2013;3:16-22. Russian.
3. Bansal N, Hudda M, Payne RA, Smith DJ, Kessler D, Wiles N. Antidepressant use and risk of adverse outcomes: population-based cohort study. BJPsych Open. 2022;8(5):e164. DOI: 10.1192/bjo.2022.563
4. Nochaiwong S, Ruengorn C, Thavorn K, Hutton B, Awiphan R, Phosuya C, Ruanta Y, Wongpakaran N, Wongpakaran T. Global prevalence of mental health issues among the general population during the coronavirus disease-2019 pandemic: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021; 11(1):10173. DOI: 10.1038/s41598-021-89700-8.
5. Mohammad D, Qureshi MFH, Abbas MZ, Aleem S. Prevalence, Psychological Responses and Associated Correlates of Depression, Anxiety and Stress in a Global Population, During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. CommunityMentHealth J. 2021;57(1):101-10. DOI: 10.1007/s10597-020-00728-y.
6. Marasine NR, Sankhi S, Lamichhane R, Marasini NR, Dangi NB. Use of Antidepressants among Patients Diagnosed with Depression: A Scoping Review. BiomedResInt. 2021:6699028. DOI: 10.1155/2021/6699028.
7. Ramic E, Prasko S, Gavran L, Spahic E. Assessment of the Antidepressant Side Effects Occurrence in Patients Treated in Primary Care. Mater Sociomed. 2020;32(2):131-4. DOI: 10.5455/msm.2020.32.131-134.
8. Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, Ngo ATL, Nguyen QT, Phan TTK, Nguyen GH, Le PTT., Hoang VT, Forsyth NR, Heke M, Nguyen LT. Stem cell-based therapy for human diseases. Signal transduction and targeted therapy. 2022;7(1):272.

Библиографическая ссылка:

Голоева Л.В., Скупневский С.В. Оценка стресс-протекторного действия мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека в тесте Порсолта на мышах (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №5. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-5/3-1.pdf> (дата обращения: 04.09.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-5-3-1. EDN AFTBHC*

Bibliographic reference:

Goloeva LV, Skupnevskiy SV. Ocenka stress-protektornogo dejstvija mononuklearnih kletok pupovinno-placentarnoj krvi cheloveka v teste Porsolta na myshah (kratkoe soobshhenie) [Evaluation of the stress-protective effect of human umbilical-placental blood mononuclear cells in porsolt test in mice (short message)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Sep 04];5 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-5/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-5-3-1. EDN AFTBHC

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-5/e2023-5.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY