

РАННИЕ ЦИТОКИНОВЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

© 2019 г. Т. В. Федоренко^{1,2}, Н. В. Колесникова^{1*}, И. А. Пашкова²

*E-mail: nvk24071954@mail.ru

¹ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия;

²Краевой координационный центр органного донорства ГБУЗ «НИИ ККБ № 1» им. С. В. Очаповского, Краснодар, Россия

Поступила: 12.02.2019. Принята: 26.02.2019

Изучение протективной роли цитокинов крови, оцениваемых методом мультиплексного анализа перед трансплантацией почки у реципиентов с хронической болезнью почек, показало, что предикторами острого отторжения трансплантата почки у реципиентов можно считать высокое содержание в плазме IL-17A, IL-1RA, IL-33, CCL2, а также дефицит BDNF и CCL1. Ранними признаками благоприятного посттрансплантационного периода является полное отсутствие или крайне низкий уровень IL-1 β , IL-6, IL-17A, снижение содержания LIF, IL-33, CXCL12), а также высокий уровень CXCL8, CXCL10, IFN γ и CCL5.

Ключевые слова: цитокины, острое отторжение, трансплантат, диагностика

DOI: 10.31857/S102872210006984-7

Адрес: 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, кафедра клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС. Колесникова Наталья Владиславовна.
Тел. 89186252525 (моб).

E-mail: nvk24071954@mail.ru

Авторы:

Федоренко Т. В., аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; биолог лаборатории Краевого координационного центра органного донорства ГБУЗ «НИИ ККБ № 1» им. С. В. Очаповского, Краснодар, Россия;

Колесникова Н. В., д.б.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия;

Пашкова И. А., д.м.н., руководитель Краевого координационного центра органного донорства ГБУЗ «НИИ ККБ № 1» им. С. В. Очаповского, Краснодар, Россия.

Неблагоприятные прогнозы трансплантации донорских органов не ограничиваются детекцией антигенной системы HLA и аллогенных антител против других антигенных систем [1], к тому же их обнаружение как до, так и после трансплантации, не является абсолютным признаком отторжения трансплантата [2]. Это обуславливает интерес к поиску более надежных и ранних критериев посттрансплантационного

отторжения и в этом отношении перспективно изучение цитокинов, о роли которых в развитии аллоиммунного воспалительного ответа, свидетельствуют некоторые данные современной литературы [3], и оценка их содержания непосредственно перед трансплантацией может оказать неоценимую помощь в ранней диагностике посттрансплантационных осложнений. В этой связи **целью исследования** явилось изучение протективной роли различных групп цитокинов крови (интерлейкинов, интерферонов, факторов роста, хемокинов), оцениваемых до трансплантации почки у реципиентов с хронической болезнью почек с благоприятным и отягощенным (острое отторжение) посттрансплантационным периодом с учетом индукции антител к антигенам гистосовместимости (HLA).

Под наблюдением находилось 58 реципиентов донорской почки по поводу терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП), которые в зависимости от характера течения посттрансплантационного периода (180 дней) и обнаружения HLA-антител в этот период, были распределены на 3 клинические группы: 1 группа – 43 (74,1%) пациента без HLA-антител и с неосложненным течением послеоперационного периода (без острого отторжения);

2 группа – 7 (12,1%) пациентов с HLA-антителами, но без клинических проявлений отторжения; 3 группа – 8 (13,8%) пациентов с осложненным течением послеоперационного периода (с острым отторжением) с обнаружением HLA-антител. За 6 часов до трансплантации аллогенной почки в плазме крови у реципиентов методом мультиплексного анализа с использованием панели цитокинов Simplex Procarta Plex (Bioscience, США) и технологии xMAP (принцип проточной цитометрии) определяли содержание про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-1RA, IL-4, IL-6, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-18, IFN α , IFN γ , TNF α), факторов роста (GM-CSF, NGF- β , BDNF, EGF, HGF, LIF, PDGF-BB, PIGF-1, SCF, VEGF-A, VEGF-D, IL-2, -7, -15, -33), а также хемокинов семейства CC (CCL11, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5) и семейства CXC (CXCL1, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL12). Идентификацию HLA-антител также осуществляли методом мультиплексного иммунологического анализа, с использованием соответствующих тест-систем (Gen-Prob, США) и проточного анализатора Luminex 200 по технологии xMap (бимолекулярные реакции на поверхности микросфер). Статистическую обработку полученных данных выполняли с применением статистической программы «GraphPadPrism 6.0» с оценкой непараметрического U теста Манна-Уитни (Mann-Whitney U). Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$ ($\leq 5\%$).

Результаты исследования про- и противовоспалительных интерлейкинов реципиентов с ХБП накануне трансплантации аллогенной почки, свидетельствуют о том, что достоверным предиктором острого отторжения с высокой степенью вероятности можно считать только возрастание провоспалительного IL-17A, поскольку в группах с неосложненным посттрансплантационным периодом (1 и 2 группа), а также у здоровых лиц он не был обнаружен в плазме крови за 6 часов до трансплантации. Остальные про- и противовоспалительные цитокины, по-видимому, следует рассматривать как показатели клинической тяжести ХБП (наиболее выраженное возрастание провоспалительного IL-6 и противовоспалительного IL-1RA в 3 группе пациентов с ХБП), тогда как критериями благоприятного исхода трансплантации почки (без развития отторжения и образования HLA-антител) следует считать отсутствие или крайне низкий уровень провоспалительных интерлейкинов – IL-1 β , IL-6,

IL-17A. В этой связи уместно вспомнить, что IL-17A, стимулируя продукцию макрофагами IL-6 и TNF α , вовлечен в механизмы повреждения трансплантата [4], тогда как его дефицит или блокада анти-IL-17A-антителами способствует благоприятному течению послеоперационного периода и выживаемости трансплантата [5]. Результаты исследований концентрации провоспалительных IFN α и IFN γ продемонстрировали ее однонаправленное увеличение, однако прогностически благоприятным следует считать возрастание IFN γ в диапазоне от 44,50 до 74,42 пг/мл, поскольку более значительный рост концентрации IFN γ (более чем в 2,5 раза выше нормы) создает угрозу выживаемости трансплантата и коррелирует с образованием HLA-антител даже в группе с неосложненным течением посттрансплантационного периода. Кроме того, исходно высокий уровень содержания TNF α у реципиентов с ХБП накануне трансплантации, не позволяет считать его надежным прогностически значимым критерием отторжения из-за сходства направленности изменений во всех клинических группах. Результаты исследования плазменных факторов роста позволили считать ранним признаком острого отторжения трансплантируемой почки увеличение концентрации IL-33 и резкое снижение содержания фактора, стимулирующего и поддерживающего развитие нейронов (BDNF), а маркером благоприятного течения посттрансплантационного периода – достоверное снижение содержания фактора, ингибирующего лейкозные клетки (LIF) и IL-33, соответственно. Изучение диагностической значимости хемокинов семейства CXC не позволило выявить среди них предикторы острого отторжения, но ранними предтрансплантационными биомаркерами благоприятного течения послеоперационного периода с выработкой HLA антител вполне можно считать возрастание концентрации IL-8 (CXCL8), IP-10 (CXCL10), и снижение содержания SDF-1 α (CXCL12), независимое от выявления HLA-антител. Между тем среди CC-хемокинов были обнаружены предикторы острого отторжения, поскольку только у реципиентов 3 группы было обнаружено достоверное увеличение в плазме концентрации MCP-1 (CCL2) и выраженный дефицит эотаксина CCL11, а, кроме того, биомаркером неосложненного течения посттрансплантационного периода с выработкой HLA-антител можно считать резкое (более чем в 5 раз) увеличение плазменной концентрации RANTES (CCL5). Анализируя в целом ре-

зультаты проведенного исследования, следует заключить, что предикторами острого отторжения трансплантата почки у реципиентов с ХБП накануне трансплантации можно считать высокий уровень в плазме IL-17A, IL-1RA (в 13 раз), IL-33, IFN γ (более чем в 3 раза), MCP-1 (CCL2), а также количественный дефицит фактора развития нейронов (BDNF) и эотаксина CCL11. При этом прогностически значимыми ранними признаками благоприятного посттрансплантационного периода является полное отсутствие или крайне низкий уровень IL-1 β , IL-6, IL-17A, снижение фактора, ингибирующего лейкозные клетки (LIF), IL-33, SDF-1 α (CXCL12), а также повышение в плазме крови до трансплантации IL-8 (CXCL8), IP-10 (CXCL10), IFN γ и резкое (более чем в 5 раз) увеличение плазменной концентрации RANTES (CCL5). Исходя из значимости прогностических биомаркеров для ранней диагностики и мониторинга любого клинического состояния после трансплантации почки [6], полученные в исследовании данные о спектре цитокинов различных классов, как предикторов благоприятного и осложненного течения периода после трансплантации почки, могут найти широкое практическое применение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Reinsmoen N. L., Lai C. H., Mirocha J., Cao K., Ong G., Naim M., Wang Q., Haas M., Rafiei M., Czer L., Patel J., Kobashigawa J.* Increased negative impact of donor HLA-specific together with non-HLA-specific antibodies on graft outcome. *Transplantation*, 2014, 97, 595–601.
2. *Cozzi E., Calabrese F., Schiavon M., Feltracco P., Seveso M., Carollo C. Loy M., Cardillo M., Rea F.* Immediate and catastrophic antibody-mediated rejection in a lung transplant recipient with anti-angiotensin II receptor type 1 and anti-endothelin-1 receptor type A antibodies. *Am J Transplant*, 2017, 17, 557–564.
3. *Rotondi M., Netti G. S., Lazzeri E., Stallone G., Bertoni E., Chiovato L., Grandaliano G., Gesualdo L., Salvadori M., Schena F. P., Romagnani P., Serio M.* High pre-transplant serum levels of CXCL9 are associated with increased risk of acute rejection and graft failure in kidney graft recipients. *TransplInt*, 2010, 23, 465–475.
4. *Lemaître P. H., Vokaer B., Charbonnier L. M., Iwakura Y., Estenne M., Goldman M., Leo O., Rimmelink M., Le Moine A.* IL-17A mediates early post-transplant lesions after heterotopic trachea allotransplantation in Mice. *PloS one*, 2013, 8, 7, 70236.
5. *Yin X. T., Zobell S., Jarosz J. G., Stuart P. M.* Anti-IL-17 Therapy Restricts and Reverses Late-Term Corneal Allojection. *The Journal of Immunology*, 2015, 194, 8.– С. 4029–4038.
6. *Lo D. J., Kaplan B., Kirk A. D.* Biomarkers for kidney transplant rejection. *Nat Rev Nephrol.*, 2014, 10, 215–225.

EARLY CYTOKINE PREDICTORS OF ACUTE REJECTION OF KIDNEY TRANSPLANT

© 2019 T. V. Fedorenko^{1,2}, N. V. Kolesnikova^{1*}, I. A. Pashkova²

*E-mail: nvk24071954@mail.ru

¹“Kuban state medical University” of the Ministry of health care of the Russian Federation, Krasnodar, Russia;

²Regional coordination center of organ donation of the Regional clinical hospital № 1, Krasnodar, Russia

Received: 12.02.2019. Accepted: 26.02.2019

The study of the protective role of blood cytokines evaluated by multiplex analysis before kidney transplantation in recipients with chronic kidney disease showed that the predictors of acute kidney transplant rejection in recipients can be considered high plasma levels of IL-17A, IL-1RA, IL-33, CCL2, as well as BDNF and ccl1 deficiency. The early signs of a favorable post-transplant period are complete absence or extremely low levels of IL-1 β , IL-6, IL-17A, decreased levels of LIF, IL-33, CXCL12), as well as high levels of CXCL8, CXCL10, IFN γ and CCL5.

Key words: cytokines, acute rejection, graft, diagnosis

Authors:

Fedorenko T. V., post-graduate student of the Department of Clinical immunology, allergology and laboratory diagnostics Kuban state medical University of the Ministry of health care of the Russian; laboratory biologist of the Regional coordination center of organ donation of the Regional clinical hospital-1, Krasnodar, Russia;

Kolesnikova N. V., ✉ professor of the Department of Clinical immunology, allergology and laboratory diagnostics Kuban state medical University of the Ministry of health care of the Russian. **E-mail:** nvk24071954@mail.ru;

Pashkova I. A., head of the Regional coordination center of organ donation of the Regional clinical hospital-1, Krasnodar, Russia.