

## TO THE QUESTION OF DETECTION OF HEMOPHAGOCYTIC MACROPHAGES IN PERIPHERAL BLOOD OF NEWBORNS WITH THE MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME

Serebrjakova E. N.<sup>2</sup>, Volosnikov D. K.<sup>2</sup>, Beljaeva I. A.<sup>1</sup>,  
Ryzhkova A.<sup>1,3</sup>, Sabirova A. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Scientific and Practical Center for Children's Health, Moscow; <sup>2</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk; <sup>3</sup>Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

The phenomenon of detection of hemophagocytic macrophages in newborns with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) was studied. It has been shown that detection of hemophagocytic macrophages in peripheral blood takes place in newborns with severe manifestations of MODS and is a prognostically unfavorable sign.

*Key words:* multiple organ dysfunction syndrome, newborns, hemophagocyte macrophages, peripheral blood

---

---

## ИНДУКЦИЯ АНТИГЕННЫХ ДЕТЕРМИНАНТ РАСПОЗНАВАЕМЫХ РЕГУЛЯТОРНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ ФАКТОРОМ НА МОЛЕКУЛЕ IgG ЧЕЛОВЕКА

Сидоров А. Ю., Столярова Е. Ю., Храмова Т. В., Терентьев А. С.,  
Ирина М. П., Горбушина А. М., Падерина Л. А.

ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»,  
Ижевск, Россия

Недавно нами был выявлен регуляторный ревматоидный фактор, продукция которого предотвращает развитие и вызывает ремиссию экспериментально-вызванных аутоиммунных заболеваний. Целью данного исследования было выяснить механизм индукции антигенных детерминант для регуляторного ревматоидного фактора на IgG и Fc фрагментах IgG человека. Обнаружено, что индукцию антигенных детерминант для регуляторного ревматоидного фактора можно вызвать посредством обработки IgG человека полиэтиленгликолем или дитиотреитолом. Антигенные детерминанты формируются в шарнирной области IgG или его Fc фрагментов, их образование ассоциировано с восстановлением сульфгидрильных связей шарнира. Продукция у крыс антител подобных по специфичности регуляторному ревматоидному фактору человека в ответ на иммунизацию нативным IgG человека позволяет предположить существование эндогенного механизма формирования неоантигенных детерминант для регуляторного ревматоидного фактора.

*Ключевые слова:* антигенные детерминанты, регуляторный ревматоидный фактор, Fc фрагменты IgG, аутоиммунные заболевания, шарнирная область IgG

**Введение.** Недавно нами был обнаружен новый фактор регуляции (ФР) аутореактивности, продукция которого предотвращает развитие и вызывает ремиссию экспериментально-вызванных аутоиммунных заболеваний [1]. Данный ФР представляет собой популяцию антиидиотипических антител специфичных к антигенсвязывающим участкам антигенра-

спознающих рецепторов аутореактивных лимфоцитов. В отличие от других антиидиотипических антител, ФР помимо индивидуального несет общий паратоп специфичный к идиотопам повторяющимся на антигенраспознающих рецепторах разной специфичности. Антигенные детерминанты (АгД) аналогичные повторяющимся идиотопам, узнаваемые ФР,

могут быть индуцированы на Fc фрагментах IgG крысы (IgGк). Было показано, что иммунизация крыс Fc фрагментами IgGк, стимулирующая продукцию ФР, подавляет продукцию аутоантител к коллагену и редуцирует симптомы в модели коллаген-индуцированного артрита. Учитывая данные о специфичности нового ФР аутореактивности, последний получил название регуляторный ревматоидный фактор (регРФ) [2]. Выяснение механизма индукции антигенных детерминант для регРФ человека на молекуле IgG человека (IgGч) является следующим этапом исследований.

**Методы.** IgGч модифицировали полиэтиленгликолем 4000 (ПЭГ). Кроме того, IgGч модифицировали дитиотреитолом (ДТТ). Очищали от примеси ПЭГ или ДТТ на колонке SephacrylS 100 26/400. Фрагменты IgG получали методом папаинового и пепсинового протеолиза. Выделение и очистку Fc фрагментов проводили методами аффинной хроматографии на proteinG- и proteinA-сефарозе. Количество свободных SH-групп в молекуле Fc фрагментов IgG определяли методом Элмана. О наличии Ag для регРФ на IgG и Fc фрагментах IgG судили по способности последних вызывать дозозависимое торможение агглютинации нагруженных гомологичным IgG эритроцитов, вызванной регРФ. Чтобы выяснить, может ли нативный IgGч вызывать у крысы образование антител со специфичностью регРФ человека, крыс иммунизировали IgGч. Кровь забирали до и еженедельно после иммунизации в течение 35 дней. В крови крыс определяли антитела к видоспецифичным AgД IgGч и антитела к неоантигенным детерминантам, распознаваемым регРФ человека. Для этого образцы плазмы крови крыс наносили на колонку SephadexG10 – humanIgG 16/100, получали транзитную фракцию (могла содержать антитела со специфичностью регРФ человека) и элюируемую, которая содержала антивидовые антитела специфичные к нативному IgGч.

**Результаты.** В поисках потенциальных носителей AgД для регРФ были получены образцы IgG модифицированного ПЭГ и образцы IgG модифицированного ДТТ. Было установлено, что исследуемые модифицированные формы IgG могут нести AgД для регРФ, тогда как нативный IgG их не несет. Полученный факт указывает на неоантигенную природу эпитопов для регРФ. Для выяснения локализации AgД для регРФ методом папаинового

протеолиза были получены Fab и Fc фрагменты IgGч, а также методом пепсинового протеолиза Fc фрагменты IgGч. Было показано, что Fc фрагменты, полученные методом папаинового протеолиза, и содержащие шарнир, вызывают торможение агглютинации вызванной регРФ, тогда как Fab фрагменты и Fc фрагменты, полученные методом пепсинового протеолиза, и не имеющие шарнирной области, не обладают таким свойством. Эти факты указывают на то, что AgД для регРФ формируются в шарнирной области IgGч или его Fc фрагментов. Обнаружено, что не все образцы Fc фрагментов IgG несут AgД для регРФ. Fc фрагменты IgG, несущие AgД для регРФ, содержат 1-1,5SH-группы на молекулу, а не несущие 0-0,8 SH-групп. Наличие свободных SH-групп на Fc фрагментах, несущих AgД распознаваемые регРФ, позволяет предположить, что свободные SH-группы участвуют в формировании AgД распознаваемых регРФ.

Исследование кинетики продукции антител у крыс, иммунизированных IgGч, показало, что в ответ на иммунизацию нативным IgGч появляются антивидовые антитела и антитела специфичность которых схожа со специфичностью регРФ человека. Уровень последних антител достигает максимума на 14 день после иммунизации, после чего снижается. При этом антитела специфичные к видовым детерминантам IgGч впервые выявляются на 14 день и достигают своего максимума на 35 день после иммунизации. Факт появления антител специфичных к неоантигенным детерминантам IgGч, узнаваемым регРФ, в крови крыс иммунизированных нативным IgGч, явился для нас неожиданным. Возможно в ходе процесса IgGч антигенпрезентирующими клетками крысы на продуктах деградации IgG генерируются детерминаты узнаваемые регРФ.

**Выводы.** Антигенные детерминанты для регРФ могут быть индуцированы на молекуле IgGч с помощью обработки молекулы IgG ПЭГ или ДТТ. Формирование исследуемых антигенных детерминант происходит в шарнирной области молекулы IgG и ассоциировано с восстановлением сульфгидрильных связей шарнира. Иммунизация крыс нативным IgGч приводит к индукции антител подобных по специфичности регРФ человека, что позволяет предположить существование эндогенного механизма формирования неоантигенных детерминант для регРФ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beduleva L., Menshikov I., Stolyarova E., Fomina K., Lobanova O., et al., Rheumatoid factor in idiotypic regulation of autoimmunity, *Int. J. Rheum Dis.* 2015, 18, 408-420.
2. Sidorov A., Beduleva L., Menshikov I., Terentiev A., Stolyarova E. et al. Fc fragments of immunoglobulin G are an inducer of regulatory rheumatoid factor and a promising therapeutic agent for rheumatic diseases. *Int. J. Biol. Macromolec.* 2017, 95, 938-945.

## INDUCTION OF ANTIGENIC DETERMINANTS FOR REGULATORY RHEUMATOID FACTOR ON FC FRAGMENTS OF HUMAN IgG

Sidorov A. Yu., Stolyarova E. Yu., Khramova T. V., Terentiev A. S.,  
Irina M. P., Gorbushina A. M., Paderina L. A.

*Udmurt State University, Izhevsk, Russia*

Recently, we detected a rheumatoid factor, called regulatory, whose production prevents development and causes a remission of experimentally-induced autoimmune diseases. The aim of this study was to elucidate the mechanism of induction of antigenic determinants for regulatory rheumatoid factor on IgG and Fc fragments of human IgG. It was found out that antigenic determinants for regulatory rheumatoid factor are formed in the hinge region of IgG upon the reduction of sulfhydryl bond by treatment of the IgG molecule with polyethylene glycol or dithiothreitol. In response to the immunization of rats with native human IgG, the production of antibodies similar in specificity to human regulatory rheumatoid factor occurs, suggests that there is an endogenous mechanism for the formation of neoantigenic determinants for regulatory rheumatoid factor

*Key words:* antigenic determinants, regulatory rheumatoid factor, Fc fragments IgG, autoimmune diseases, hinge region IgG

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ  
ПРОБИОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «СПОРОБАКТЕРИН»  
ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СВИНЦОМ

Сизенцов А. Н., Константинова Ю. А.

*ФГБОУ ВО Оренбургский государственный университет,  
Оренбург, Россия*

Клинический опыт показал, что применение пробиотического препарата «Споробактерин» способствует не только активной элиминации ионов свинца из организма до 58,9% (из кожного покрова до 67,9%, мышечной ткани до 47,1% и костной ткани до 61,5%), но и предотвращает развитие дегенеративных изменений внутренних органов, что на наш взгляд имеет прямую зависимость. По мимо этого применение «Споробактерина» при лечении интоксикации свинцом препятствует развитию воспалительного процесса в организме о чем свидетельствуют морфологические, гематологические и биохимические показатели крови экспериментальных животных, а также оказывают стимулирующее действие факторов неспецифической резистентности организма.

*Ключевые слова:* *Vacillus*, аккумуляция, свинец, интоксикация, Споробактерин

Оренбургская область, обладая крупным многоотраслевым промышленным и топливно-энергетическим комплексом, занимает одно из первых мест среди регионов России по за-

грязнению окружающей природной среды [1]. Особенно эта проблема актуальна для восточной части Оренбургской области где развита добыча и переработка минерального сырья,