

## ВЛИЯНИЕ МИЛИАЦИНА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

Смолягин А. И., Фролов Б. А., Филиппова Ю. В.,  
Панфилова Т. В., Железнова А. Д., Сарычева Ю. А.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»,  
Оренбург, Россия

Предварительное введение милиацина мышам (СВА х С<sub>57</sub>Bl<sub>6</sub>)F<sub>1</sub> при двух вариантах генерализованной инфекции, вызванных штаммами *P. aeruginosa* или *K. pneumoniae* способствовало положительной динамике клеточных популяций в органах иммуногенеза, метаболической активности перитонеальных макрофагов и ограничению продукции ИЛ-17 спленоцитами.

*Ключевые слова:* сепсис, перитонеальные макрофаги, милиацин, ИЛ-17

Учитывая установленную ранее способность тритерпеноида – милиацина к стимуляции клеточного и гуморального иммунного ответа [1] представлял интерес вопрос о значимости использования данного средства при двух моделях генерализованной инфекции, вызываемых грамотрицательными бактериями.

Эксперименты выполнены на 156 мышах (СВА х С<sub>57</sub>Bl<sub>6</sub>)F<sub>1</sub> массой 22–24 г. Инфекцию воспроизводили внутрибрюшинным заражением животных штаммами *P. aeruginosa* (70×10<sup>6</sup> КОЕ) или *K. pneumoniae* (5,0 ×10<sup>6</sup> КОЕ) в объеме 0,5 мл. Дозы для заражения были предварительно оттестированы как минимально достаточные для развития генерализованного процесса с летальностью 45–50 % в течение 7 суток. Использованы 5 групп мышей: I – интактные; II – зараженные *K. pneumoniae*; III – зараженные *P. aeruginosa*; получавшие милиацин перед заражением *K. pneumoniae* – IV группа или *P. aeruginosa* – V группа. Милиацин вводили внутрибрюшинно, в разовой дозе 2 мг/кг (0,5 мл за 9, 5 и 1 сутки до заражения). Животных выводили из эксперимента на 5 сутки после инфицирования. У мышей после определения массы тимуса и селезенки, подсчитывали содержание тимоцитов и спленоцитов, исследовали содержание клеток в костном мозге бедренной кости, оценивали фагоцитарный показатель (ФП) и фагоцитарный индекс (ФИ) перитонеальных макрофа-

гов (ПМ) в отношении живой тест-культуры стафилококка (209-Р), а также их метаболическую активность в НСТ-тесте в спонтанном и стимулированном (0,2% зимозан) вариантах [2]. Продукция ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-10, ИЛ-17 исследована в супернатантах нестимулированных и стимулированных КонА культур спленоцитов методом ИФА с помощью наборов фирмы «Bioscience». Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с оценкой различий между средними величинами по t-критерию Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при p<0,05.

Обе модели инфекции характеризовались гипоплазией тимуса, выражавшейся в снижении массы органа (29,0±2,1 мг – II гр. и 26,4±1,5 мг – III гр.; в контроле – 37,8±3,0 мг) и количества тимоцитов (35,2±2,7 – II гр. и 32,6±2,8 – III гр.; в контроле 67,3±5,5×10<sup>6</sup>). Введение милиацина перед заражением приводило к нормализации массы тимуса и количества тимоцитов в IV гр. мышей, тогда как у мышей V гр. данные показатели сохранялись сниженными.

Клебсиеллезная инфекция (II гр.) сопровождалась увеличением массы селезенки при сниженном содержании в органе спленоцитов (соответственно 135,6±10,2 мг и 155,3±4,5×10<sup>6</sup> против 92,8±7,3 мг и 187,0±9,4×10<sup>6</sup> – I гр.). Применение милиацина (IV гр.) существенно

не изменяло массу селезенки, но приводило к увеличению количества спленоцитов (соответственно  $144,2 \pm 6,2$  мг и  $201,7 \pm 14,4 \times 10^6$ ) по отношению к данному показателю у только зараженных мышей (II гр.). Синегнойная инфекция (III гр.) достоверно не изменяла весовые клеточные параметры селезенки, но вызывала падение количества миелокарицитов ( $9,2 \pm 1,1 \times 10^6$  против  $21,2 \pm 4,1 \times 10^6$  – I гр.). Введение милиацина способствовало положительной динамике данного параметра у мышей IV и V групп ( $36,9 \pm 1,6$  и  $13,4 \pm 0,7 \times 10^6$  соответственно).

Фагоцитарный показатель и фагоцитарный индекс в группах II и III были сопоставимы и значимо не отличались от контроля ( $46,3 \pm 4,7\%$  и  $3,9 \pm 0,2$  ед. – II гр.,  $53,9 \pm 3,0\%$  и  $4,3 \pm 0,2$  ед. – III гр. против  $49,4 \pm 2,6\%$  и  $3,8 \pm 0,18$  ед. – I гр.). Спонтанный тест НСТ был увеличен у мышей в группе II ( $10,9 \pm 2,4\%$ ) по сравнению с контролем ( $4,8 \pm 0,4\%$ ). Зимозан-индуцированная активность достоверно превышала показатели контроля ( $18,8 \pm 2,4\%$ ), составляя  $48,5 \pm 7,0\%$  (гр. II) и  $30,2 \pm 3,8\%$  (гр. III). Тритерпеноид не вызывал изменений ФП и ФИ, но существенно повышал показатель индуцированного теста НСТ у ПМ V группы ( $43,5 \pm 2,9\%$ ) по сравнению с аналогичным показателем III группы. В целом эти результаты соответствуют ранее полученным данным [3].

Не выявлено достоверных отличий как спонтанной, так и индуцированной продукции спленоцитами ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10 у мышей II-V групп. Спонтанная продукция ИЛ-17 также была практически одинаковой у животных всех групп. Что касается стимулированной продукции данного цитокина, то у мышей III группы она была увеличена в 4 раза ( $277,0 \pm 65,9$  пг/мл), относительно I группы ( $68,5 \pm 17,9$  пг/мл) тогда как у мышей V группы ( $142,5 \pm 26,0$  пг/мл) – лишь в 2,1 раза.

Таким образом, генерализованная инфекция, вызываемая *K. pneumoniae*, характеризовалась снижением клеточных популяций в органах иммуногенеза, возрастанием отека селезенки (дисбаланс между повышением массы органа и снижением количества клеток), увеличением спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Синегнойная инфекция также характеризовалась клеточным опустошением тимуса, селезенки и костного мозга, значи-

мым возрастанием индуцированного НСТ-теста и индуцированной продукции ИЛ-17. Введение милиацина перед заражением снижало данные сдвиги и способствовало дальнейшему усилению метаболической активности макрофагов в индуцируемом НСТ-тесте. Кроме того, милиацин ограничивал стимулированную продукцию ИЛ-17 спленоцитами животных, повышенную при синегнойной инфекции.

Ранее было показано отсутствие защитного действия различных доз милиацина при токсикосептическом шоке у мышей, вызванном *K. pneumoniae* [4] на фоне гиперпродукции провоспалительных цитокинов, способствующих системному воспалительному процессу. В данной серии экспериментов милиацин оказывал протективный эффект, снижая летальность мышей, ограничивая гипоплазию органов иммуногенеза, стимулируя метаболическую активность перитонеальных макрофагов и уменьшая продукцию провоспалительного цитокина ИЛ-17. Полученные результаты отражают некоторые механизмы протективного влияния милиацина при данных моделях острой генерализованной инфекции, включая его ингибирующий эффект в отношении провоспалительного цитокина – ИЛ-17 и возможность стимуляции макрофагального звена иммунной системы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Железнова А. Д., Панфилова Т. В., Смолягин А. И. и др. Влияние милиацина на дисфункцию иммунной системы у мышей, при действии метотрексата. Иммунология. – 2009. – № 5. – С. 298-302.
2. Волчегорский И. А. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И. А. Волчегорский, И. И. Долгушин, О. Л. Колесников – Челябинск: Изд-во Челябинского государственного педагогического университета, 2000. – 167с.
3. Влияние милиацина на функциональную активность перитонеальных макрофагов/ А. И. Смолягин, Б. А. Фролов, Ю. В. Филиппова и др. // РИЖ. – 2016. – Т. 10(19). – № 2(1). – С. 360-362.
4. Тритерпеноид милиацин не оказывает защитного действия при острой генерализованной инфекции у мышей (СВАхС<sub>57</sub>Bl<sub>6</sub>)F<sub>1</sub>, вызванной *K. pneumoniae*/ Б. А. Фролов, В. С. Полякова, А. И. Смолягин и др. // РИЖ. – 2016. – Т. 10(19). – № 2(1). – С. 369-371.

## MILIACIN EFFECT ON IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN CASE OF EXPERIMENTAL SEPSIS

Smolyagin A. I., Frolov B. A., Filippova Y. V., Panfilova T. V.,  
Zheleznova A. D., Sarycheva Y. A.

*Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia*

Administration of miliacin to mice (CBA x C<sub>57</sub>Bl<sub>6</sub>)F<sub>1</sub> with two types of generalized infection (caused by *P. aeruginosa* or *K. pneumoniae* strains) showed positive dynamics of cell populations in immunogenesis, metabolic activity of immune peritoneal macrophages and limited production of IL-17 splenocytes.

*Key words:* sepsis, immune peritoneal macrophages, miliacin, IL-17

## ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ КАК ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

Соломатина Л. В.<sup>1,2,4</sup>, Журавлева Ю. А.<sup>1,2</sup>, Грозных Е. В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»;  
<sup>3</sup>ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»; <sup>4</sup>ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» МЗ РФ, Екатеринбург, Россия

В статье представлены результаты исследования диагностической эффективности различных показателей СВР (IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, CRP), длительности диализного стажа до трансплантации почки, срока после аллотрансплантации и значений шкалы HLA (число несовпадений из 6 определяемых антигенов комплекса HLA локусов A, B, DR) в отношении развития хронической дисфункции почечного аллотрансплантата. Показано, что уровень провоспалительного цитокина TNFα является перспективным маркером прогноза развития ХДТ.

*Ключевые слова:* аллотрансплантация почки, цитокины, системная воспалительная реакция (СВР), хроническая дисфункция почечного трансплантата (ХДТ)

Основной причиной прогрессирования хронической дисфункции трансплантированной почки (ХДТ) является нефросклероз. В научных исследованиях наряду с изученными факторами риска этого состояния (возраст донора, нефротоксичность иммуносупрессорных препаратов, повторные эпизоды острого отторжения, отсроченная функция трансплантата, возвратный гломерулонефрит), определенная роль отводится системному воспалению [1]. Системное воспаление – общепатологический процесс, интегрирующий некоторые феномены, такие как системная воспалительная реакция (СВР), тканевое повреждение, дистресс

нейро-эндокринной системы, микротромбообразование [2]. Атрибутным признаком развития системного воспаления является СВР, характеризующаяся определенным уровнем цитокинемии. Однако комплексная оценка показателей СВР как предикторов риска развития ХДТ в отечественной литературе не освещена.

**Цель исследования:** оценить диагностическую эффективность различных показателей в отношении развития хронической дисфункции почечного аллотрансплантата.

**Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с терминальной почечной