

## 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

недостаточностью, причиной развития которой явился хронический гломерулонефрит. Все пациенты получали заместительную терапию гемодиализом с последующей пересадкой трупной почки. Пациенты были разделены на две группы ( $M \pm \sigma$ ):

1) с нормально функционирующим трансплантатом ( $n=24$ , средний возраст –  $43,5 \pm 9,1$  лет, диализный стаж –  $23,3 \pm 31,8$  мес., срок после трансплантации –  $3,1 \pm 2,6$  лет),

2) с развитием хронической дисфункции почечного аллотрансплантата ( $n=24$ , средний возраст –  $42,0 \pm 9,4$  лет, диализный стаж –  $35,2 \pm 26,3$  мес., срок после трансплантации –  $2,7 \pm 2,0$  лет).

В качестве факторов развития ХДТ были рассмотрены следующие показатели СВР: CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , диализный стаж (до трансплантации), срок после трансплантации почки, число несовпадений по 6 основным локусам HLA (шкала от 0 до 6 баллов). Уровни показателей СВР в плазме крови определяли методом иммунохемилюминесценции (Immulite). Статистические данные уровня этих маркеров в плазме крови ( $M$ ,  $Me$ ,  $\sigma$ , 25 % квартили) в рассматриваемых группах были представлены ранее [3].

Эмпирические значения этих показателей, а также длительность диализного стажа до трансплантации почки (в месяцах), срок после аллотрансплантации (в годах) и значений шкалы HLA (число несовпадений из 6 определяемых антигенов комплекса HLA локусов A, B, DR) были проанализированы с помощью ROC-анализа (SPSS Statistics 23). На основании значений показателя AUC (area under curve – площадь под кривой) определены критерии, значимые для классификации ( $AUC > 0,7$ ) и интеграции ( $AUC < 0,5$ ) групп.

**Результаты.** Были получены следующие значения AUC для исследуемых показателей: CRP – 0,602; IL-6 – 0,581; IL-8 – 0,600; IL-10 – 0,498; TNF $\alpha$  – 0,798; диализный стаж – 0,724; срок после трансплантации – 0,479; шкала HLA – 0,590. Парадоксальным образом число несовпадений по шкале HLA между донором

и реципиентом почечного трансплантата не оказывают существенного влияния на классификацию групп. Вероятно, это определяется эффективностью иммуносупрессорной терапии. Напротив, среди относительно хорошо классифицирующих факторов выделяются уровень в крови TNF $\alpha$  и диализный стаж.

Эти закономерности можно интерпретировать следующим образом: хроническая почечная недостаточность на фоне программного гемодиализа (систематический контакт крови с инородной поверхностью) обуславливает феномен хронического системного воспаления [4], а связанные с ним латентные микроциркуляторные расстройства являются дополнительным фактором риска развития ХДТ. Как было показано нами ранее, после пересадки почки, проведения иммуносупрессорной терапии и отмены гемодиализа выраженность системного воспаления существенно снижается, но у отдельных пациентов признаки этого процесса сохраняются [3]. Эти пациенты находятся в зоне риска развития хронической дисфункции почечного трансплантата.

**Вывод.** Уровень провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  является перспективным маркером прогноза развития дисфункции почечного трансплантата.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kreis H.A., Ponticelli C. Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors. *Transplantation*. 2001, 71, 5-9.
2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса. *Патол.физиол.эксп.тер.* 2012, 4, 3-14.
3. Гусев Е.Ю., Соломатина Л.В., Паньшина Е.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э. Системное воспаление при хронической дисфункции трансплантационной почки. *Нефрология и диализ*. 2011, 2, 82-88.
4. Гусев Е.Ю., Соломатина Л.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э. Системная воспалительная реакция у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*. 2008, 3-4, 248-253.

## ASSESSMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE INDICATORS AS PREDICTORS FOR CHRONIC RENAL ALLOGRAFT DYSFUNCTION

Solomatina L.V.<sup>1,2,4</sup>, Zhuravleva Iu.A.<sup>1,2</sup>, Groznykh, E.V.<sup>3</sup>

*1Institute of Immunology and Physiology of the UB RAS; 2Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin; 3Sverdlovsk Regional Hospital № 1; 4Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia*

The article presents the results of a study of the diagnostic efficacy of various SIR indicators (IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , CRP), duration of dialysis before renal transplantation, post-allotransplantation period and HLA mismatch score (the number of mismatches from 6 antigens HLA loci A, B, DR) with respect to the development of chronic renal allograft dysfunction (CRAD). It was shown that the level of proinflammatory cytokine TNF $\alpha$  is a promising marker for the prognosis of the CRAD development.

*Key words:* kidney transplantation, cytokines, systemic inflammatory response (SIR), chronic renal allograft dysfunction (CRAD)

---

## ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ FAS-ЗАВИСИМОГО АПОПТОЗА ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ

Сотникова Н. Ю., Малышкина А. И., Крошкина Н. В.,  
Батрак Н. В.

*ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Горюкова» Минздрава России, Иваново, Россия*

Развитие угрозы прерывания беременности на ранних сроках у женщин с привычным невынашиванием сопровождается угнетением апоптоз-индуцирующей активности лимфоцитов и моноцитов, опосредованной FasL молекулами, которое коррелирует со степенью выраженности клинических симптомов невынашивания и наличием маркеров бактериального и вирусного инфицирования.

*Ключевые слова:* апоптоз, привычное невынашивание беременности

Невынашивание является в настоящее время одним из наиболее частых осложнений гестационного процесса, которое диагностируется у 10-25% беременных женщин [1]. Исследования последних лет доказали важную роль иммунных нарушений в досрочном прерывании беременности [2, 3]. Принято считать, что в случаях неадекватной реакции материнской иммунной системы на семиаллогенный плод происходит чрезмерная активация иммунных реакций, направленных на отторжение плода [2, 3]. Известно, что активность клеток иммунной системы, как и любых других клеток организма, регулируется балансом между уровнем пролиферативных процессов

и запрограммированной клеточной гибелью – апоптозом [4]. Ранее было показано, что молекула FasL напрямую участвует в защите клеток плодовой части плаценты от атаки со стороны материнской иммунной системы [5].

Целью нашего исследования было установить особенности регуляции Fas-зависимого пути апоптоза на системном уровне при беременности, осложненной угрозой прерывания и привычным невынашиванием.

Нами было проведено обследование 50 женщин с угрозой прерывания беременности в первом триместре и привычным невынашиванием (основная группа). Контрольную группу составили 30 беременных женщин