

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(28)

2022 г.

## Учредитель

Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»

**Журнал включен в** Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

**Журнал зарегистрирован**  
Министерством информации  
Республики Беларусь,  
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.09.22  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 130 экз.  
Усл. печ. л. 16,25. Уч.-изд. л. 9,97.  
Зак. 254.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины и  
экологии человека»  
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП  
«Редакция газеты  
«Гомельская праўда»  
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

## Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

## Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беяковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., доцент, отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н., доцент), Д.В. Кравченко (к.м.н.), А.Н. Лызинов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мишура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надьров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саивончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

## Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Е.Л. Богдан (Минск), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Н. Кроткова (к.м.н., доцент, Минск), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

## Технический редактор

С.Н. Никонович

**Адрес редакции** 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,

ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала

тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97

http://www.mbp.rcrm.by e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2022

№ 2(28)

2022

# Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

## **Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

**ISSN 2074-2088**

**Обзоры и проблемные статьи**

**Ж.М. Козич**  
Прогностическое значение цитогенетических и молекулярно-генетических изменений при множественной миеломе 6

**А.О. Паращенко, М.А. Корнеева, И.А. Семеник, С.Н. Рябцева**  
Микроглия головного мозга: структурно-функциональная характеристика клеток (обзор литературы) 12

**Медико-биологические проблемы**

**К.Н. Бuzдалкин, Н.Г. Власова, Е.К. Нилова, В.С. Аверин**  
Дозы облучения населения Республики Беларусь в результате внешних воздействий на АЭС сопредельных государств 20

**С.А. Баранов, В.В. Шевляков, С.И. Сычик, В.А. Филонюк, Г.И. Эрм, Е.В. Чернышова, А.В. Буйницкая**  
Критерии гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих продуктов, содержащих сывороточные белки коровьего молока 27

**Н.Г. Власова, В.В. Дробышевская, Е.А. Дрозд, А.М. Бuzдалкина, Г.Н. Евтушкова**  
Дозы облучения населения Гомельской области от медицинской рентгенодиагностики до и в начале пандемии COVID-19 35

**И.Н. Коляда, А.М. Островский**  
Анализ рождаемости населения Гомельской области за 2009-2019 гг. 41

**Клиническая медицина**

**В.И. Бронский, С.В. Толканец, К.В. Бронская, Е.В. Гут, Е.Н. Гаврилюк**  
Социально-психологические характеристики противников вакцинации в период новой коронавирусной инфекции 47

**Reviews and problem articles**

**Zh. M. Kozich**  
Prognostic significance of cytogenetic and molecular genetic rearrangements in multiple myeloma

**A.O. Parashchenko, M.A. Korneeva, I.A. Si-amionik, S.N. Ryabtseva**  
Microglia of the brain: structural and functional characteristics of cells (literature review)

**Medical-biological problems**

**K.N. Buzdalkin, N.G. Vlasova, E.K. Nilova, V.S. Averin**  
Radiation doses of belarussian population as a result of hostilities at nuclear power plants of neighboring states

**S.A. Baranov, V.V. Shevlyakov, S.I. Sychyk, V.A. Filanyuk, G.I. Erm, E.V. Chernyshova, A.V. Buinitskaya**  
Criteria for hygienic standarding in the air of the working area of aerosols of dry products containing whey proteins of cow's milk

**N.G. Vlasova, V.V. Drobyshevskaya, E.A. Drozd, A.M. Buzdalkina, G.N. Evtushkova**  
Effective exposure dose to the population of the Gomel region from medical X-ray diagnosis before and in the beginning of the COVID-19 pandemic

**I.N. Koliada, A.M. Ostrovsky**  
Analysis of the birth rate population of the Gomel region for 2009-2019

**Clinical medicine**

**V.I. Bronskiy, S.V. Tolkanets, K.V. Bronskaya, E.V. Gut, E.N. Gavrilyuk**  
Socio-psychological characteristics of antivaxxers during the period of a new coronavirus infection

<b>А.В. Величко, А.А. Чулков, Ю.И. Ярец, И.Г. Савастеева, В.М. Мицура</b> Метод прогнозирования развития субклинического синдрома Кушинга у пациентов с инциденталомами надпочечников	53	<b>A.V. Velichko, A.A. Chulkov, Yu.I. Yarets, I.G. Savasteeva, V.M. Mitsura</b> Method for predicting the development of subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas	
<b>Н.И. Гребень, Е.Л. Малец, С.Н. Рябцева, А.А. Порадовский, Е.Ю. Сташкевич, И.А. Семёник</b> Ультраструктурные особенности стремечка у пациентов с отосклерозом	60	<b>N. Greben, A. Malets, S. Ryabceva, A. Poradovsky, H. Stashkevich, I. Siamionik</b> Ultrastructural features of the stapes in patients with otosclerosis	
<b>А.В. Жарикова, М.А. Шафранская, Н.В. Лысенкова, Л.С. Старостенко</b> Социо-психологические особенности восприятия проблемы табакокурения	66	<b>A.V. Zharikova, M.A. Shafranskaya, N.V. Lysenkova, L.S. Starostenko</b> Socio-psychological features of perception of problems of smoking	
<b>С.Л. Зыблев, С.В. Зыблева, Т.С. Петренко, Б.О. Кабешев</b> Оценка окислительного стресса при определении вероятности развития ранней дисфункции почечного трансплантата	72	<b>S.L. Zyblev, S.V. Zybleva, T.S. Petrenko, B.O. Kabeshev</b> Assessment of oxidative stress in determining the probability of developing early renal allograft dysfunction	
<b>Н.В. Карлович, Т.В. Мохорт</b> Результаты ультрасонографии паращитовидных желез у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек	78	<b>N.V. Karlovich, T.V. Mokhort</b> Results of ultrasonography of the parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease	
<b>О.П. Логинова, Н.И. Шевченко, И.В. Вейлкин, О.А. Давыдова</b> Эпидемиологические аспекты и результаты цитологического скрининга рака шейки матки	87	<b>O.P. Lohinava, N.I. Shevchenko, I.V. Veyalkin, O.A. Davydava</b> Epidemiological aspects and results of cytological screening for cervical cancer	
<b>Е.А. Полякова, С.А. Берестень, М.В. Стёганцева, А.С. Старовойтова, А.Н. Купчинская, И.Е. Гурьянова, С.М. Мезян, М.В. Белевцев</b> Диагностика нарушений иммунного механизма у недоношенных новорожденных с использованием маркеров Т- и В-клеточного неогенеза (TREC и KREC) и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов	93	<b>E.A. Polyakova, S.A. Beresten, M.V. Stegantseva, A.S. Starovoitova, A.N. Kupchinskaya, I.E. Guryanova, S.M. Mezyan, M.V. Belevtsev</b> Diagnosis of immune mechanism disorders in preterm infants using markers of T- and B-cell neogenesis (TREC and KREC) and subpopulations of T- and B-lymphocytes	
<b>Т.В. Рябцева, А.Д. Таганович, Д.А. Макаревич</b> Связывание и удаление из плазмы крови ИЛ-6 с помощью синтетического олигопептида	99	<b>T.V. Ryabtseva, A.D. Taganovich, D.A. Makarevich</b> The using of synthetic oligopeptide for binding and removal of IL-6 from blood plasma	

**А.Е. Силин, А.А. Силина, Я.Л. Навменова**  
Особенности частот аллелей, генотипов и специфических гаплотипов по генам HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 в группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа

105

**Д.А. Чечетин, А.В. Макарьчик**  
Динамика изменений силовой выносливости мышц туловища у детей в процессе коррекции нарушений костно-мышечного взаимоотношения позвоночного столба

114

### *Обмен опытом*

**К.А. Веренич, В.Ф. Миненко**  
Современные подходы к оценке доз облучения пациентов при проведении диагностических рентгенологических исследований

122

**A.E. Silin, A.A. Silina, Ya.L. Navmenova**  
Features of the frequencies of alleles, genotypes and specific haplotypes for the HLA-DRB1, HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genes in the group of patients with type 1 diabetes mellitus

**D.A. Chechetin, A.V. Makarchyk**  
Dynamics of changes in the strength endurance of the trunk muscles of children during the correction of disorders of musculoskeletal relationship of vertebral column

### *Experience exchange*

**K. A. Viarenich, V. F. Minenko**  
Modern approaches to estimation of radiation doses to patients during diagnostic radiographic examinations

## СВЯЗЫВАНИЕ И УДАЛЕНИЕ ИЗ ПЛАЗМЫ КРОВИ ИЛ-6 С ПОМОЩЬЮ СИНТЕТИЧЕСКОГО ОЛИГОПЕПТИДА

*УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь*

В статье представлены результаты экспериментального изучения взаимодействия ИЛ-6 с синтетическим пептидом Ser-Phe-Tyr-Arg, который является структурным аналогом растворимого рецептора ИЛ-6 (gp80). О взаимодействии пептида с цитокином судили по изменению концентрации ИЛ-6, на основании иммуноферментного анализа. Эффективность связывания рассчитывали на основе анализа зависимости концентрации образовавшегося комплекса ИЛ-6 с пептидом от исходной концентрации цитокина. Исследования показали, что Ser-Phe-Tyr-Arg как в свободной, так и в иммобилизованной форме обладает способностью связывать ИЛ-6. Полученные результаты являются основой для разработки изделий медицинского назначения для гемосорбции с целью извлечения ИЛ-6 из плазмы крови человека.

**Ключевые слова:** интерлейкин-6, олигопептид, связывание, лиганд, гемосорбент

### **Введение**

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является провоспалительным цитокином и участвует в развитии острой фазы воспаления ИЛ-6 индуцируют подъем температуры тела через стимуляцию синтеза простагландинов эндотелиальными клетками гипоталамуса, стимулируют продукцию коллагеназы и простагландинов синовиоцитами. Синергизм ИЛ-6 с ФНО- $\alpha$  индуцирует синтез белков острой фазы гепатоцитами [1]. При этом отмечается угнетение гемопоэза, гипертриглицеридемия, гиперферритинемия, гипоальбуминемия [2]. Повышение концентрации ИЛ-6 наблюдается при многих патологических состояниях, в том числе при аутоиммунных (сердечной микседеме, ревматоидном артрите, болезни Кастлемана, псориазе) и онкологических (саркома Капоши, лимфома, миелома и карцинома почек) заболеваниях [3, 4]. Нарастание концентрации ИЛ-6 в плазме крови сопровождает развитие системного воспалительного ответа и так называемого «цитокинового шторма». Высокая концентрация ИЛ-6 (более 80 пг/мл) является неблагоприятным прогностическим признаком [5].

Так как функциональная активность ИЛ-6 опосредуется через взаимодействие со специфическими рецепторами, они являются мишенью для разработки соединений с противовоспалительной антицитокиновой активностью [4, 6]. Широкому клиническому применению антицитокиновой терапии на основе моноклональных антител (МАТ) и рекомбинантных белков препятствует, во-первых, высокая стоимость препаратов, а во-вторых – развитие побочных реакций. Моноклональные антитела являются высокоиммуногенными препаратами, как и рекомбинантные белки, быстро метаболизируются во внутренней среде организма, поэтому для получения клинического эффекта необходимы высокие дозы препаратов [7].

Одним из высокоэффективных подходов снижения концентрации патогенетических метаболитов в крови человека является экстракорпоральная гемосорбция. Данный метод заключается в том, что при пропускании крови через специальный сорбент происходит связывание «нежелательных» молекул с материалом сорбента и элиминация их из организма. В настоящее время успешно применяются некото-

рые виды сорбентов для снижения концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови [8]. Однако они не содержат специального лиганда, поэтому происходит сорбция всего спектра цитокинов. Для повышения специфичности сорбции необходима разработка селективных лигандов.

Олигопептиды являются перспективными молекулами для использования их в качестве лигандов в гемосорбентах, так как они обладают высокой специфичностью, низкой иммуногенностью и недорогим методом получения. Кроме того, существует возможность использования компьютерных технологий для моделирования и химической модификации для повышения эффективности олигопептидов [9, 10, 11].

Методами молекулярно-структурного анализа *in silico* было показано, что олигопептиды, содержащие ароматические аминокислоты и являющиеся структурными аналогами рецептора к ИЛ-6, могут быть использованы для связывания ИЛ-6 [12].

**Целью** данного исследования являлась экспериментальная оценка взаимодействия олигопептида Ser-Phe-Tyr-Arg с ИЛ-6 и изучение возможности удаления ИЛ-6 из плазмы крови с помощью иммобилизованного в гель олигопептида.

### **Материал и методы исследования**

Для экспериментов использовали: Ser-Phe-Tyr-Arg (SFYR), синтезированный на предприятии Changzhou Xuanming Chemical Co. Ltd., (Чанчжоу, Цзянсу, Китай); рекомбинантный ИЛ-6 (Fine test, Китай); карбонатный буфер (15 мМ Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 35 мМ NaHCO<sub>3</sub>, 0,2 г/л NaN<sub>3</sub>, pH 9,3). Раствор пептида (1 мМ) в карбонатном буфере. Концентрат фосфатно-солевого буферного раствора (ФСБ-10X). Раствор для промывки – ФСБ-1X с 0,05% Tween20 (ФСБ-Т). Раствор для блокировки – ФСБ-Т с 10 мг/мл бычьего сывороточного альбумина (ФСБ-Т-БСА). Раствор ИЛ-6 в концентрациях: 0; 0,2; 0,7; 2,2; 6,7; 13,4 пМ/мл. Набор реагентов для иммуноферментного определения ИЛ-6 (Вектор-Бест, Россия).

В первой серии экспериментов исследовали взаимодействие свободной формы олигопептида с раствором ИЛ-6. На основании изменения концентрации цитокина в опытной смеси (с пептидом) по сравнению с контрольной (без олигопептида) делали вывод о взаимодействии олигопептида с цитокином. Для проведения второй серии экспериментов пептид иммобилизовали путем адсорбции на дне лунок 96-луночных планшетов. Затем, используя реактивы набора для иммуноферментного анализа, определяли концентрацию ИЛ-6 в лунках с пептидом, без пептида и с адсорбированными моноклональными антителами к ИЛ-6.

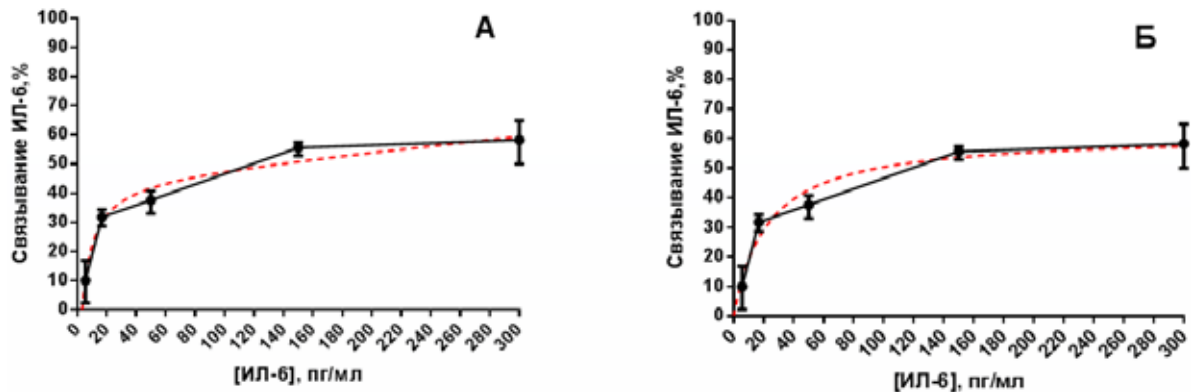
В третьей серии экспериментов олигопептид иммобилизовали путем включения его на стадии полимеризации в трехмерную сетку полиакриламидного геля. Полученным гелем (5 мл) заполняли пробирки, в которые затем вносили 5 мл плазмы крови с высокой концентрацией ИЛ-6 ( $\geq 500$  пг/мл). После инкубации (60 мин при 20-25°C) плазму собирали для определения концентрации ИЛ-6.

Результаты исследования анализировали с использованием пакетов статистического анализа данных Statistical10.0 («StatSoft Inc.») и Prism8 Statistics («GraphPad Software») и представляли в виде медианы и интерквартильного размаха, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>). Для моделирования функции зависимости одной переменной от другой использовали метод нелинейной регрессии. Оценку соответствия модели полученным результатам эксперимента проводили на основании величины коэффициента детерминации (R<sup>2</sup>).

### **Результаты исследования**

Для оценки взаимодействия олигопептида Ser-Phe-Tyr-Arg с рекомбинантным ИЛ-6 использовали величину оптической плотности раствора опытной (ИЛ-6 с олигопептидом) и контрольной (ИЛ-6 с буфером) смеси. По разнице величины оптической плотности судили о количестве ИЛ-6, связанного пептидом и тем самым не взаимодействовавшим с детектирующими ан-





А. Модель неспецифического связывания; Б. Модель специфического связывания

**Рисунок 1** – Модели функциональной зависимости степени связывания ИЛ-6 с олигопептидом

тителами при постановке анализа. Рассчитанная на основании оптической плотности концентрация ИЛ-6 в опытном растворе была ниже, чем в контрольном. Наиболее высокая разница концентраций составила 8,1 (6,4; 10,0) пМ/мл. Это концентрация ИЛ-6, связанного с олигопептидом при исходной концентрации ИЛ-6 в смеси равной 13,4 пМ/мл. При исходной концентрации ИЛ-6 2,2 пМ/мл количество связанного цитокина составило 1,0 (0,9; 1,09) пМ/мл.

Зависимость степени связывания ИЛ-6 с Ser-Phe-Tyr-Arg от исходной концентрации цитокина проанализировали методом нелинейной регрессии. Для модели специфического взаимодействия ИЛ-6 с олигопептидом (рисунок 1Б) максимальная степень связывания составила 61,5 (56,1; 67,0) %, а равновесная концентра-

ция 22,2 (14,4; 30,0) пг/мл. Коэффициент детерминации ( $R^2$ ) составил 0,88. Для модели неспецифического взаимодействия (рисунок 1А) максимальная степень связывания равна 84,9%, а равновесная концентрация 4,0 пг/мл с коэффициентом детерминации  $R^2=0,89$ . Эти данные показывают, что обе модели с высокой степенью соответствия описывают полученные экспериментальные данные. Таким образом, взаимодействие ИЛ-6 с олигопептидом является частично (на 61,5 (56,1; 67,0) %) специфическим.

Оценка способности адсорбированного на дне лунки планшета олигопептида Ser-Phe-Tyr-Arg (SFYR) связывать ИЛ-6 показала, что при добавлении ИЛ-6 в лунки с олигопептидом (SFYR +) и в лунки с моноклональными антителами (MAT+) наблюдается дозозависимое изменение

**Таблица 1** – Величина оптической плотности в лунках с Ser-Phe-Tyr-Arg при определении ИЛ-6

[ИЛ-6], пМ/мл	Оптическая плотность раствора, отн.ед.		
	SFYR –	SFYR +	MAT+
0,2	0,0623 (0,0498; 0,0767)	0,0867 (0,0819; 0,0893)***	0,1048 (0,0989; 0,1081)
0,7	0,0531 (0,0372; 0,0609)	0,1247 (0,1218; 0,1276)***	0,1594 (0,1577; 0,1682)
2,2	0,0556 (0,0498; 0,0617)	0,1805 (0,1772; 0,1821)***	0,3200 (0,3166; 0,3256)
6,7	0,0598 (0,0431; 0,0614)	0,3101 (0,3064; 0,3123)***	0,8728 (0,8629; 0,8746)
13,4	0,0488 (0,0395; 0,0538)	0,3124 (0,3015; 0,3189)***	1,9799 (1,9713; 1,9863)

Примечание – [ИЛ-6] – исходная концентрация ИЛ-6, «SFYR +» – лунки с адсорбированным Ser-Phe-Tyr-Arg, «SFYR –» – лунки без Ser-Phe-Tyr-Arg и без MAT, «MAT+» – лунки с адсорбированными моноклональными антителами к ИЛ-6; \* –  $p \leq 0,05$  при попарном сравнении с контрольными лунками «SFYR –» (тест Манна-Уитни), \*\* –  $p \leq 0,05$  при попарном сравнении с контрольными лунками «MAT+» (тест Манна-Уитни).



оптической плотности раствора после проведения иммуноферментной реакции (таблица 1). В лунках, на дне которых не были адсорбированы ни МАТ, ни олигопептид (SFYR –), величина оптической плотности не изменялась.

Обнаружение ИЛ-6 в лунках после отмывания проб свидетельствует о его связывании с адсорбированным пептидом или с МАТ. Соответственно, менее выраженная интенсивность окрашивания раствора после проведенной иммуноферментной реакции в лунках «SFYR +» по сравнению с «МАТ+» показывает, что количество ИЛ-6, связанного с пептидом, меньше.

Максимальное связывание ИЛ-6 с адсорбированным пептидом наблюдали при использовании исходной концентрации цитокина 6,7 пМ/мл. При этом с пептидом связалось 1,9 (1,9; 2,0) пМ/мл ИЛ-6. При увеличении концентрации вносимого ИЛ-6 с 6,7 пМ/мл до 13,4 пМ/мл концентрация ИЛ-6, связанного с SFYR, не нарастала (таблица 2). Максимальный процент связывания ИЛ-6 с адсорбированным олигопептидом составил 76,2 (70,7; 77,6) % при концентрации вносимого цитокина 0,2 пМ/мл.

Зависимость концентрации ИЛ-6, связанного с олигопептидом, от концентрации цитокина в растворе может быть представлена в виде гиперболы (рисунок 2). Анализ графика показал, что максимальная концентрация ИЛ-6, связанного с адсорбированным на дне лунки планшета олигопептидом, составляет 2,4 (2,2; 2,6) пМ/мл, а равновесная концентрация ИЛ-6 равна 2,3 (1,8; 2,8) пМ/мл.

Дальнейшие исследования проводили при иммобилизации олигопептида в полиакриламидном геле (ПААГ). Данный способ иммобилизации обеспечивает необходимую пространственную свободу для взаимодействия и прочное связывание пептидов с молекулами полимера. Кроме того, ПААГ является носителем для гемосорбентов, которые уже зарегистрированы и являются безопасными для клинического применения в лечебных учреждениях Республики Беларусь.

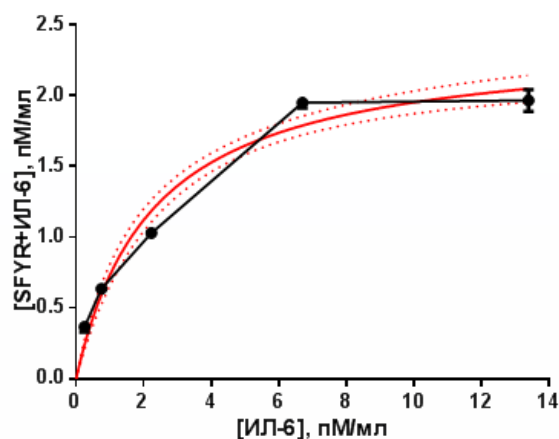
**Таблица 2** – Результаты оценки связывания ИЛ-6 с адсорбированным на дне лунки олигопептидом Ser-Phe-Tyr-Arg

[ИЛ-6], пМ/мл	[SFYR+ИЛ-6], пМ/мл	Связывание ИЛ-6, %
0,2	0,4 (0,3; 0,4)	76,2 (70,7; 77,6)
0,7	0,6 (0,6; 0,6)*	71,0 (68,9; 75,4)
2,2	1,0 (1,0; 1,0)*	50,7 (50,1; 51,4)
6,7	1,9 (1,9; 2,0)*	32,8 (32,6; 33,0)
13,4	2,0 (1,9; 2,0)	14,2 (13,8; 14,6)

Примечание – [ИЛ-6] – концентрация ИЛ-6, вносимая в лунку; [SFYR+ИЛ-6] – концентрация ИЛ-6, связанного с адсорбированным в лунке Ser-Phe-Tyr-Arg, \* –  $p \leq 0,05$  при попарном сравнении с предыдущим значением в списке (тест Манна-Уитни).

После контакта плазмы крови с иммобилизованным в ПААГ пептидом (ПААГSFYR) наблюдали снижение концентрации ИЛ-6. Наиболее выраженное уменьшение, на 91,7 (83,8; 128,4) пг/мл, наблюдали при максимальной исходной концентрации цитокина в плазме 551,3 (507,5; 568,8) пг/мл (таблица 3).

График зависимости концентрации ИЛ-6, связанного гелем, от его исходной концентрации в плазме крови описывается гипер-



Примечание – Сплошной линией без круглых точек обозначен график нелинейной интерполяции, коэффициент детерминации  $R^2=0,9622$ , [ИЛ-6] – исходная концентрация ИЛ-6, [SFYR+ИЛ-6] – концентрация комплекса ИЛ-6 с адсорбированным Ser-Phe-Tyr-Arg

**Рисунок 2** – Зависимость концентрации ИЛ-6, связанного с адсорбированным на дне лунки планшета Ser-Phe-Tyr-Arg

**Таблица 3** – Изменение концентрации ИЛ-6 (пг/мл) в плазме крови после контакта с иммобилизованным в полиакриламидном геле Ser-Phe-Tyr-Arg

Исходная [ИЛ-6] в плазме крови	[ИЛ-6] в плазме крови после контакта с гелем	Разница концентрации ИЛ-6, $A = [C_{исх}] - [C_{после}]$
67,1 (62,1;75,3)	26,0 (21,2;29,8)*	40,7 (39,8;49,9)
130,9 (122,0;146,1)	82,7 (75,4;93,7)*	50,9 (42,1;55,8)
259,6 (242,8;255,4)	190,8 (185,3;209,7)*	69,2 (51,1;79,5)
551,3 (507,5;568,8)	424,7 (410,4;468,3)*	91,7 (83,8;128,4)

Примечание: \* –  $p < 0,005$ , при сравнении исходных значений и после контакта с гелем, тест Вилкоксона.

болой. Согласно статистическому анализу данной зависимости, предел сорбции или максимальная концентрация ИЛ-6, связанного с иммобилизованным в геле Ser-Phe-Tyr-Arg, составит 142,1 (111,1; 173,1) пг/мл или 6,34 (4,96; 7,73) пМ/мл. Процент связывания ИЛ-6, рассчитанный относительно исходной концентрации, уменьшается при нарастании исходной концентрации цитокина в плазме крови с 64,0 (56,8; 68,2) % (при исходной концентрации ИЛ-6 67,1 (62,1; 75,3) пг/мл) до 16,6 (15,1; 25,2) % (при исходной концентрации ИЛ-6 551,3 (507,5; 568,8) пг/мл). Линейная интерполяция результатов экспериментов позволила рассчитать максимальный процент связывания ИЛ-6 гелем с олигопептидом, который составил 53,7 (48,9; 58,5) %.

Согласно научным публикациям по изучению эффективности гемосорбентов с антицитокиновой активностью, эффективность удаления ИЛ-6 составляет от 50 до 90% в зависимости от условий проведения эксперимента и от используемого вида сорбента. Следует отметить, что данные сорбенты являются неселективными и удаляют, кроме ИЛ-6, и другие биологические активные молекулы, в том числе и лекарственные средства [13]. Таким образом, использование олигопептида Ser-Phe-Tyr-Arg в качестве иммобилизованного лиганда будет способствовать повышению селективности сорбции в гемосорбентах.

### Выводы

Полученные результаты подтвердили высокую связывающую активность олигопептида Ser-Phe-Tyr-Arg по отношению к

ИЛ-6. Максимальная степень связывания ИЛ-6 свободной формой олигопептида составила 61,5 (56,1; 67,0) %. Процент связывания ИЛ-6 пептидом, иммобилизованным в гель, составил 53,7 (48,9; 58,5) %. Исследования показали, что предел связывания 1 мл геля с иммобилизованным пептидом равен 6,34 (4,96; 7,73) пМ ИЛ-6. Гемосорбционная колонка, наполненная 300 мл геля, сможет удалить из плазмы крови около 1902 (1488; 2319) пМ цитокина. Таким образом, пептид Trp-Asp-Phe-Asp может быть рекомендован в качестве лиганда для связывания и удаления ИЛ-6 из плазмы крови человека.

### Библиографический список

- Hunter, C.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease / C.A. Hunter, S. Jones // *Nature immunology*. – 2015. – Vol. 16, №5. – P. 448-457.
- Kishimoto, T. The biology of interleukin-6 / T. Kishimoto // *Blood*. – 1989. – Vol. 74. – P. 1-10.
- Hexameric structure and assembly of the interleukin-6/IL-6 aIL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions / M. Mihara [et al.] // *Clinical Science*. – 2012. – Vol. 122. – P. 143-159.
- Kang, S. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storm / S. Kang, T. Kishimoto // *Experimental & Molecular Medicine*. – 2021. – Vol. 53. – P. 1116-1123.
- A panoramic review of IL-6: structure, pathophysiological roles and inhibitors / S. Kaur [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 28. – P. 115237-115242.
- Kang, S. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody / S. Kang, T. Tanaka, T. Kishimoto // *International Immunology*. – 2017. – Vol. 27, №1. – P. 21-29.
- Синтез аффинных сорбентов с иммобилизованными синтетическими лигандами для процедур терапевтического афереза / П.А. Левашов

[и др.] // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56, №6. – С.739-746.

8. Aptamers against pro- and anti-inflammatory cytokines: a review / M. Boshtam [et al.] // Inflammation. – 2017. – Vol. 40, №1. – P.340-346.

9. Van Regenmortel, M.H.V. Antigenicity and Immunogenicity of Synthetic Peptides / M.H.V. Van Regenmortel // Biologicals. – 2001. – Vol. 29. – P.209-213.

10. Menegatti, S. The hidden potential of small synthetic molecules and peptides as affinity ligands for

bioseparations / S. Menegatti // Pharm.Bioprocess. – 2013. – Vol. 1, №5. – P. 467-485.

11. Молекулярное моделирование и виртуальный докинг олигопептидов для связывания и элиминирования из плазмы крови интерлейкина-6 / Т.В. Рябцева [и др.] // Вести Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. – 2019. – Т.64, №3. – С.350-358.

12. Taniguchi, T. Cytokine adsorbing columns / T. Taniguchi // Contrib Nephrol. – 2010. – Vol. 166. – P.134-141.

**T.V. Ryabtseva, A.D. Taganovich, D.A. Makarevich**

**THE USING OF SYNTHETIC OLIGOPEPTIDE FOR BINDING  
AND REMOVAL OF IL-6 FROM BLOOD PLASMA**

The article presents the results of an experimental study of the IL-6 interaction with the synthetic peptide Ser-Phe-Tyr-Arg, which is a structural analogue of the soluble IL-6 receptor (gp80). The interaction of the peptide with the cytokine was evaluated by the change in the concentration of IL-6, which was assessed by enzyme immunoassay. The binding efficiency was calculated based on a statistical analysis of the dependence of the concentration of the complex IL-6 with the peptide on the initial concentration of the cytokine. Studies have shown that Ser-Phe-Tyr-Arg, both in free and immobilized form, has the ability to bind IL-6. The results obtained are the basis for the development of medical products for hemosorption in order to extract IL-6 from human blood plasma.

**Key words:** *interleukin-6, oligopeptide, binding, ligand, hemosorbent*

*Поступила 23.05.22*