

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(26)

2021 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 30.09.21
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 21,75. Уч.-изд. л. 13,99.
Зак. 81.

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. Беляковский (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.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (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. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силян (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

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклев (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), 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), 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», 2021

№ 2(26)

2021

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

- А.В. Величко, С.Л. Ачинович, Ю.В. Бондарева**
Морфологические аспекты в диагностике аденомы и гиперплазии паращитовидных желез (обзор литературы) 6
- Б.О. Кабешев**
Серебро и нанотехнологии при профилактике развития инфекции области хирургического вмешательства 13
- В.М. Мицура**
Последствия перенесенной инфекции COVID-19 и возможности реабилитации пациентов с пост-ковидным синдромом 22
- Е.В. Молчанова, Л.М. Габдрахманов, Ю.И. Рожко, А.В. Куроедов, И.Р. Газизова, Н.А. Бакунина, Ю.П. Сотникова**
Сахарный диабет и глаукома: взаимосвязи патогенетических механизмов развития заболеваний 28

Медико-биологические проблемы

- О.Е. Клементьева, А.С. Лунёв, К.А. Лунёва, Г.Г. Шимчук**
Дифференциальная визуализация злокачественных и доброкачественных процессов с использованием фторированного тимидина у лабораторных животных 38
- В.А. Лемеш, В.Н. Кипень, М.В. Богданова, А.А. Буракова, А.Г. Булгак, А.В. Байда, О.В. Зотова, М.А. Кругликова, О.И. Добыш, В.И. Сакович**
Метилирование ДНК в образцах буккального эпителия человека в связи с определением возраста 44
- В.П. Невзоров, Т.М. Буланова, В.В. Пырву**
Математическая модель изменения состояния здоровья населения и демографии в едином территориально-временном пространстве 53
- Е.С. Пашинская**
Экспрессия сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* при токсоплазмозе во время развития экспериментальной глиомы 63

Reviews and problem articles

- A.V. Velichko, S.L. Achinovich, Y.V. Bondareva**
Morphological aspects in the diagnosis of adenoma and parathyroid hyperplasia (literature review) 6
- B. Kabeshev**
Silver and nanotechnologies in modification of suture material for prevention of surgical site infection 13
- V.M. Mitsura**
Long-term consequences of COVID-19 infection and the rehabilitation options for patients with post-covid syndrome 22
- E.V. Molchanova, L.M. Gabdrakhmanov, Yu.I. Razhko, A.V. Kuroyedov, I.R. Gazizova, N.A. Bakunina, Yu.P. Sotnikova**
Diabetes mellitus and glaucoma: interrelations of pathogenetic mechanisms of disease development 28

Medical-biological problems

- O.E. Klement'eva, A.S. Lunev, K.A. Luneva, G.G. Shimchuk**
Differential visualization of malignant and benign processes using fluorinated thymidine in laboratory animals 38
- V.A. Lemesh, V.N. Kipen, M.V. Bahdanava, A.A. Burakova, A.G. Bulgak, A.V. Bayda, O.V. Zotova, M.A. Kruglikova, O.I. Dobysh, V.I. Sakovich**
DNA methylation in human buccal epithelium samples in determining age 44
- V.P. Nevzorov, T.M. Bulanova, V.V. Pyrvu**
Mathematical model of change of a state of health of the population and demography in uniform territorial and time space 53
- E.S. Pashinskaya**
Expression of survivin (*BIRC5*), epidermal growth factor (*ErbB-2/HER2-Neu*), vascular endothelial growth factor (*VEGF*) and anti-oncogene *TP53* in toxoplasmosis during the development of experimental glioma 63

Н.Л. Проскурякова, А.В. Симаков, Т.М. Алферова К вопросу сочетанного действия ионизирующей радиации и вредных факторов на организм человека	70	N.L. Proskuryakova, A.V. Simakov, T.M. Alferova To the question of the combined effect of ionizing radiation and harmful factors on the human body	
М.Н. Стародубцева, И.А. Челнокова, А.Н. Шклярва, Е.В. Цуканова, О.В. Шаховская, Н.И. Егоренков, Н.Н. Веялкина Наноархитектоника и наномеханические свойства поверхности эритроцитов человека и мыши линии BALB/c после облучения цельной крови рентгеновским излучением в дозе 0,5 Гр	77	M.N. Starodubtseva, I.A. Chelnokova, A.N. Shklyarova, A.U. Tsukanava, O.V. Shakhovskaya, N.I. Yegorenkov, N.N. Veyalkina Nanoarchitectonics and nanomechanical properties of the surface of human and mouse erythrocytes of the BALB/c line after irradiation of whole blood with x-ray radiation at a dose of 0,5 Gy	
Д.А. Чечетин Динамика антропометрических показателей позвоночника и стоп в процессе реабилитационных мероприятий при нарушениях осанки у детей	85	D.A. Chechetin Dynamics of anthropometric indicators of spine and feet during the process of rehabilitation measures for children posture disorders	
Клиническая медицина		Clinical medicine	
О.Н. Василькова, И.Ю. Пчелин, В.К. Байрашева, Я.А. Боровец, Ю.И. Ярец, Я.Л. Навменова, Е.П. Науменко, Т.В. Мохорт Кардиопротективные эффекты эмпаглифлозина и вилдаглиптина: клинико-инструментальная оценка структурно-функциональных показателей сердца и сердечных маркеров у пациентов с СД 2 типа	91	V.N. Vasilkova, I.Yu. Pchelin, V.K. Bayrasheva, Ya.A. Borovets, Yu.I. Yarets, Ya.L. Navmenova, E.P. Naumenka, T.V. Mokhort Cardioprotective effects of empagliflozin and vildagliptin: clinical and instrumental assessment of structural and functional parameters of the heart and cardiac markers in patients with diabetes type 2	
В.В. Гарькавенко Клинико-демографическая характеристика пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и эффективность их хирургического лечения в Красноярском крае	99	V.V. Gar'kavenko Clinical and demographic characteristics of patients with primary open-angle glaucoma and the efficiency of their surgical treatment in Krasnoyarsk region	
С.Л.Зыблев, С.В.Зыблева, Л.Е.Коротаева Цитокиновый профиль реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде	105	S. Zyblev, S. Zybleva, L. Korotaeva Cytokine profile in kidney transplant recipients in the early postoperative period	
Н.А. Метляева, А.Ю. Бушманов, И.А. Галстян, А.А. Давтян, В.В. Кореньков, О.В. Щербатых Психофизиологическая адаптация двух пациентов с острой лучевой болезнью и лейкозом, пострадавших в аварии на ЧАЭС	111	N.A. Metlyaeva, A.Yu. Bushmanov, I.A. Galstyan, A.A. Davtyan, V.V. Korenykov, O.V. Shcherbatykh Psychophysiological adaptation of two patients with acute radiation sickness and leukemia affected in the accident at Chernobyl NPP	

Е.А. Полякова, С.А. Берестень, М.В. Стёганцева, И.Е. Гурьянова, Д.В. Луцкович, М.В. Белевцев

Оценка влияния перинатальных и интранатальных факторов на количество копий ТРЭК/КРЕК у недоношенных новорожденных

121

В.В. Татчихин

Клинические результаты хирургического лечения пациентов при раке оррофарингеальной области

128

Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко, В.Н. Мартинков
Биологические свойства *Staphylococcus aureus*-продуцентов биопленки, выделенных из раневого отделяемого пациентов

134

Обмен опытом

Н.А. Бакунина, Ю.П. Сотникова, Ю.И. Рожко, А.В. Куроедов, И.Р. Газизова, Е.В. Молчанова, Л.М. Габдрахманов

Современный взгляд на эпидемиологию, классификацию и генетику закрытоугольной глаукомы

144

А.Ю. Бушманов, Н.А. Богданенко, В.А. Ратников

Метрологическое обеспечение и стандартизация основных направлений деятельности ФГБУ «ГНЦ РФ – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России в области радиобиологии, радиационной и химической защиты и безопасности, радиационного и дозиметрического контроля, медико-биологической безопасности неионизирующих излучений

153

Л.П. Зайцева, В.Н. Беляковский, Д.М. Лось, В.В. Похожай

Способы стандартизации цитологического исследования клеточного осадка мочи

159

Ю.И. Рожко, И.А. Глушнёв, Н.А. Ребенко, А.В. Куроедов, А.Ю. Брежнев

Оригинальные авторские идеи в сфере лечения глаукомы (обзор изобретений по базам патентов)

165

E.A. Polyakova, S.A. Beresten, M. V. Stegantseva, I.E. Guryanova, D.V. Lutsckovich, M.V. Belevtsev

Assessment of the Influence of Perinatal and Intranatal Factors on the Number of TREC/KREC Copies in Premature Infants

V.V. Tatchikhin

Clinical results of surgical treatment of patients with oropharyngeal cancer

Y.I. Yarets, N.I. Shevchenko, V.N. Martinkov

Biological properties of *Staphylococcus aureus* – biofilm producers isolated from wound swabs from patients

Experience exchange

N.A. Bakunina, Yu.P. Sotnikova, Yu.I. Razhko, A.V. Kuroyedov, I.R. Gazizova, E.V. Molchanova, L.M. Gabdrakhmanov

Modern aspects of epidemiology, classification and genetics of angle-closure glaucoma

A.Yu. Bushmanov, N.A. Bogdanenko, V.A. Ratnikov

Metrological support and standardization of the main activities of State research center Burnasyan Federal medical biophysical center of Federal medical biological agency in the field of radiobiology, radiation and chemical protection and safety, radiation and dosimetric control, medical and biological safety of non-ionizing radiation

L.P. Zaitsava, V.N. Belyakovski, D.M. Los, V.V. Pohozhay

Ways to standardize the cytological examination of urine cell sludge

Yu.I. Razhko, I.A. Glushnev, N.A. Rebenok, A.V. Kuroyedov, A.Yu. Brezhnev

Original author's ideas in field of glaucoma treatment (review of inventions from patent databases)

УДК: 616.61-089.819.843-032-
089.168.1:612.017.11

С.Л.Зыблев, С.В.Зыблева,
Л.Е.Коротаева

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Проведен сравнительный анализ содержания цитокинов в периферической крови 41 пациента с хронической болезнью почек, которым выполнена трансплантация почки в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». Определяли уровень интерлейкина 2, 1 β , 6, 8 до трансплантации, через 24 часа и через 3-е суток после трансплантации. Выявлен значимый рост уровня ИЛ-2 уже через 24 часа после операции с некоторым снижением к 3-м суткам, однако показатель оставался выше относительно концентрации в группе сравнения. Отмечен значимый рост уровня ИЛ-6 по сравнению с контролем уже через 24 часа после пересадки почки, высокий показатель которого сохранялся на протяжении 3-х суток, несмотря на некоторое снижение. Не было выявлено значимых различий показателей уровня ИЛ-1 β у реципиентов почечного трансплантата по сравнению с группой сравнения и в первые трое суток послеоперационного периода. Однако отмечен рост концентрации данного цитокина к 3-м суткам после трансплантации. Значимое преобладание уровня ИЛ-8 у реципиентов по сравнению с контролем выявлено только в первые сутки послеоперационного периода. Изучение профиля ИЛ-1 β , 2, 6, 8 и факторов, влияющих на их концентрацию, у реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде является перспективным для определения новых возможностей для специфической терапии с целью улучшения результатов почечной аллотрансплантации.

Ключевые слова: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, трансплантация почки

Введение

При трансплантации органов в организме формируются индивидуальные специфические программы реагирования на аллоантигены, которые, используя естественные эволюционно выработанные активационные и тормозные механизмы, формируют различную степень устойчивости двух физиологических стереотипов «поведения иммунной системы» – эффекторного и толерогенного. После стимуляции иммунной системы развивается реакция, в которой преобладает гуморальный или клеточно-опосредованный иммунный ответ [1]. В данном процессе цитокины, играющие определяющую роль, можно классифицировать на две основные группы: цитокины Th1-типа (ИЛ-2, IFN- γ , TNF- α), опосредующие клеточный иммунный ответ, и цитокины Th2-типа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10),

опосредующие гуморальный иммунный ответ [2]. На ранних этапах иммунного ответа Т-клетки секретируют большое количество цитокинов, при этом четкие различия в синтезе цитокинов можно наблюдать лишь после продолжительной антигенной стимуляции. Интерферон-гамма является определяющим цитокином группы Th1, и преобладание данной субпопуляции приводит к появлению клеточно-опосредованного иммунного ответа. Интерес сообщества трансплантологов основан на возможности того, что, хотя иммунный ответ, вызванный Th1, неизбежно повреждает и, с высокой долей вероятности, приводит к отторжению трансплантата, Th2-опосредованный иммунный ответ может не оказывать подобного эффекта, а приводить к индукции иммунологической толерантности [1, 3]. Некоторые группы ученых обнаружили, что толерантная или слабая реактивность на антигены до-

нора связана с сокращенной продолжительностью секреции Th1-ассоциированных цитокинов: ИЛ-2 и IFN- γ [4]. Другие, не Th2-клетки, могут также секретировать подобный спектр цитокинов, и их детекция не всегда подтверждает наличие или активацию субпопуляции Th2.

Иммунный ответ на трансплантат является сложной реакцией: гуморальные и клеточные механизмы могут вызвать разрушение трансплантата, и, следовательно, любой тип иммунитета, опосредованный Th1, Th2 или Th17, может привести к отторжению трансплантата [3]. Ряд авторов пытались оценить роль ключевых цитокинов, проводя эксперименты, в которых тестировалась повышенная активность цитокинов или их отсутствие. Две группы ученых показали, что толерантность может быть вызвана использованием реагентов, которые блокируют сигналы с CD28-рецептора у ИЛ-4^{-/-} мышей [5]. В других экспериментах, также с использованием мышей с блокированными генами, было показано, что наличие ни ИЛ-2, ни IFN- γ не является обязательным для отторжения трансплантата, однако они оба участвуют в формировании толерантности [6]. Интерпретация данных экспериментов может быть затруднительна, поскольку цитокины часто могут взаимозаменять функции друг друга. Также остается неясным факт: может ли фенотип блокированной по определенным генам мыши точно отражать важность данных цитокинов у обычной мыши или у человека. Альтернативный метод исследований был использован несколькими группами ученых в экспериментах, в которых цитокины были введены или сверхэкспрессированы в трансплантационных моделях животных, в попытке ориентировать иммунную систему к Th1 или Th2 иммунному ответу. Введение или сверхэкспрессия ИЛ-4 также не может вызвать толерантность и, хотя данный вид лечения может косвенно продлить выживание трансплантата, это может затормозить индукцию толерантности [5].

Вывод, который можно сделать из этих исследований, следующий: эффекторный

этап иммунного ответа, вызванный клетками Th1 или Th2 опасен, хотя в некоторых случаях реакция, вызванная клетками Th2, может нанести менее сильный ущерб, нежели реакция, вызванная клетками Th1. Индивидуальное действие определенных цитокинов до сих пор ясно не полностью, но цитокины ИЛ-2 и IFN- γ могут брать на себя и другие функции, в зависимости от времени или расположения источника их секреции [1]. По этой причине лабораторная оценка цитокинов представляет значимый практический интерес, поскольку эти белки широко используются в качестве биомаркеров для понимания и прогнозирования прогрессирования заболевания и мониторинга эффектов лечения [7].

Цель исследования

Провести сравнительный анализ содержания интерлейкина 2, 1 β , 6, 8 в сыворотке крови реципиентов почечного трансплантата.

Материал и методы исследования

Настоящая работа выполняется на базе хирургического отделения (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский практический центр радиационной медицины и экологии человека» г. Гомель. Был проведен сравнительный анализ содержания цитокинов в периферической крови 41 пациента с хронической болезнью почек, которым выполнена трансплантация почки в ГУ «РНПЦ РМи-ЭЧ». Определяли уровень интерлейкина 1 β , 2, 6, 8 до трансплантации (РПТ0), через 24 часа (РПТ1) и через 3-е суток (РПТ3) после трансплантации с помощью автоматического иммуноферментного анализатора BRIO (Seac «REDIM GROOP», Италия) с использованием реагентов «Интерлейкин-2-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-1 β -ИФА-БЕСТ» «Вектор-Бест» (РФ).

Полученные данные обрабатывали в соответствии с прикладным к прибору пакетом программ, и результаты фиксиро-

вали в цифрах и графически. Статистическую обработку полученных данных проводили на ПЭВМ-IBM с использованием пакета STATISTICA 6.1 (Stat Soft, GS-35F-5899H). Для статистической обработки результатов исследования использовался метод числовых характеристик (Mann-Whitney U Test) с оценкой распределения переменных. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков – в формате: среднее (доверительный интервал) – М (ДИ -95%; +95%) и медиана (интерквартильный размах) – Me (Q₁; Q₃). Работа выполнена в рамках НИР «Разработать метод диагностики ишемически-реперфузионного повреждения почечного трансплантата в раннем постоперационном периоде» (договор с БРФФИ от 04 мая 2020 г. № М20-100). В качестве группы сравнения (ГС) участвовало 15 здоровых добровольцев.

Результаты исследования

Клиническая характеристика пациентов с ХБП 5 стадии и ГС представлена в таблице 1.

Показатели уровня цитокинов в периферической крови реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения представлены в таблице 2.

Как видно из рисунка 2, трансплантация почки сопровождается активацией множества провоспалительных цитокинов у пациентов (увеличение практически в 4 раза), что может быть обусловлено активацией множества транскрипционных факторов, таких как NF-κβ, белка теплового шока, гипоксия-индуцируемого фактора в результате ишемического повреждения почки [8]. Нами выявлен значимый рост уровня ИЛ-2 уже через 24 часа после трансплантации с некоторым снижением к 3-м суткам (p=0,003, p= 0,049), однако показатель оставался выше относительно концентрации в группе сравнения (рисунки 1 и 2).

Интерлейкин-2 является гликопротеином, преимущественно продуцируемым активированными Т-клетками, являясь фактором роста и активации НК, В- и Т-лимфоцитов. Действие ИЛ-2 на лимфоциты основано на ряде факторов, таких как активация иммунного ответа за счет стимуляции Т-клеточных популяций, образование других продуцируемых Т-клетками цитокинов (ИФН- γ, ФНО), стимуляция роста НК-клеток и усиление их цитотоксических свойств с образованием лимфокинактированных киллеров (ЛАК). Помимо этого, реализация эффекта ИЛ-2 осуществляется посредством действия на В-лимфоциты человека как фактора их роста и стимулятора

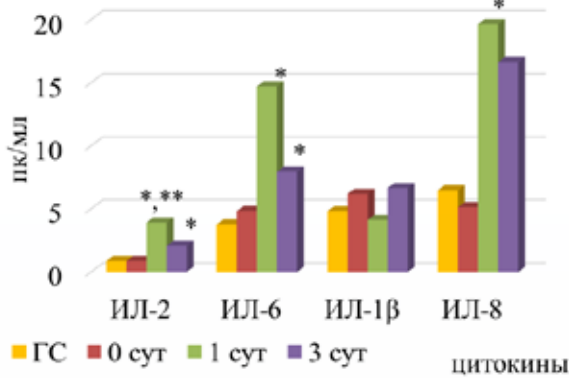
Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов (М (ДИ- 95 %;+95 %))

Группа	Возраст, лет	Пол, n (%)	Вид диализа, n (%)	Время на диализе, лет,
ГС (n=15)	45,93 (39,48; 52,38)	муж – 7 (46,67 %) жен – 8 (53,33 %)	-	-
РПТ (n = 41)	46,05 (42,10; 50,00)	муж – 28 (68,29 %) жен – 13 (31,71 %)	ГД – 27 (65,85 %) ПД – 14 (34,15 %)	26,76 (19,05; 34,46)

Таблица 2 – Показатели уровня цитокинов в периферической крови РПТ и группы сравнения (Me (Q₁; Q₃)), пг/мл

Группы	Цитокины				
	ИЛ-2	ИЛ-6	ИЛ-1β	ИЛ-8	
ГС	0,87 (0,70; 1,52)	3,77 (2,18; 6,44)	4,81 (3,12; 6,30)	6,48 (4,58; 6,98)	
РПТ	0 сутки	0,87 (0,22;1,52)	4,83 (3,45;20,64)	6,18 (4,51;6,60)	5,13 (3,14;5,77)
	1 сутки	3,91*** (2,83;5,22)	14,71* (9,32;19,74)	4,12 (2,57;5,36)	19,64* (10,89;30,17)
	3 сутки	2,06* (1,41;3,91)	7,94* (4,09;12,44)	6,65 (5,95;8,06)	16,63 (6,98;18,51)

Примечания: * – p<0,05 относительно показателей группы сравнения; ** – p<0,05 по сравнению с дооперационным уровнем.



* – $p < 0,05$ относительно показателей группы сравнения; ** – $p < 0,05$ по сравнению с дооперационным уровнем

Рисунок 1 – Показатели уровня цитокинов в периферической крови групп исследования, пг/мл

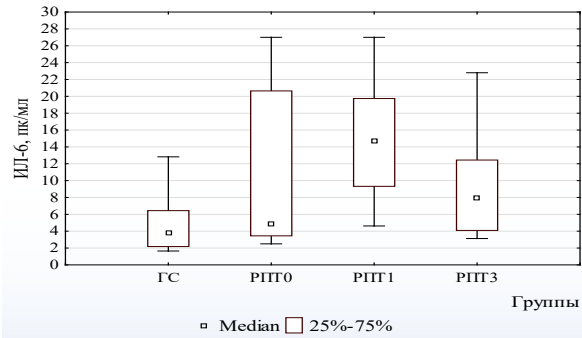


Рисунок 3 – Уровень ИЛ-6 у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения

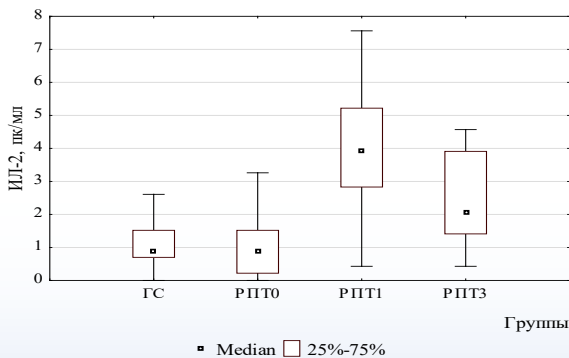


Рисунок 2 – Уровень ИЛ-2 у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения

синтеза антител, повышения образования циркулирующих эозинофилов и тромбоцитов, при этом опосредует подавление миелоидного и эритроидного ростков кроветворения, способствуя развитию экстрамедуллярных очагов гемопоэза [9].

По нашим данным отмечен значимый рост уровня ИЛ-6 по сравнению с контролем уже через 24 часа после пересадки почки, высокий показатель которого сохранялся на протяжении 3-х суток ($p < 0,0001$ и $p = 0,044$), несмотря на некоторое снижение (таблица 2, рисунок 1 и 3).

Интерлейкин-6 – это плейотропный цитокин, выполняющий важные функции врожденного и адаптивного иммунитета, играющий так же центральную роль в торможении опухолевого роста, патогенезе шока и

сепсиса. Под воздействием ИЛ-6 образуются ИЛ-1, ФНО-а, интерфероны, колониестимулирующие факторы, бактериальные продукты, митогены. ИЛ-6, являясь мощным провоспалительным цитокином, синтезируется несколько позже ИЛ-1 и ФНО, ингибируя их синтез, и, как полагают, относится к цитокинам, завершающим развитие воспалительной реакции [8]. Его разнообразные иммунологические и физиологические действия включают направление дифференцировки иммунных клеток, начальный ответ на патогены и ишемическое повреждение, устойчивый рост плазматических клеток и выработку иммуноглобулинов. Нарушение регуляции транскрипции ИЛ-6 обычно наблюдается у пациентов с аутоиммунными или воспалительными заболеваниями. Существует множество доказательств связи ИЛ-6 с повреждением аллотрансплантата, опосредованным острым воспалением, адаптивными клеточными/гуморальными ответами, врожденным иммунитетом и фиброзом. Кроме того, ИЛ-6 активирует реакции острой фазы, индуцирует созревание В-клеток/образование антител, направляет дифференцировку цитотоксических Т-клеток и ингибирует развитие регуляторных Т-клеток [10].

В отношении показателей уровня ИЛ-1β нами не было выявлено значимых различий у реципиентов почечного трансплантата по сравнению с группой сравнения в первые трое суток послеоперационного периода. Однако отмечен рост концентрации данного цитокина к 3-м суткам после трансплантации (таблица 2, рисунок 1 и 4).

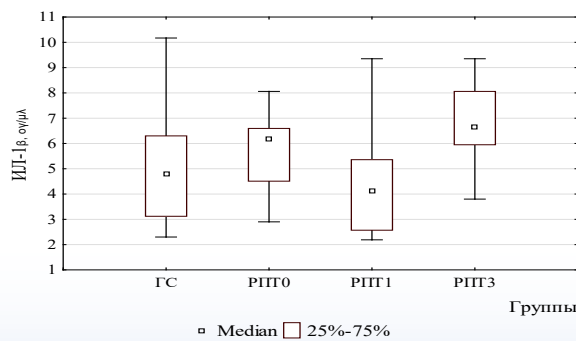


Рисунок 4 – Уровень ИЛ-1β у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения

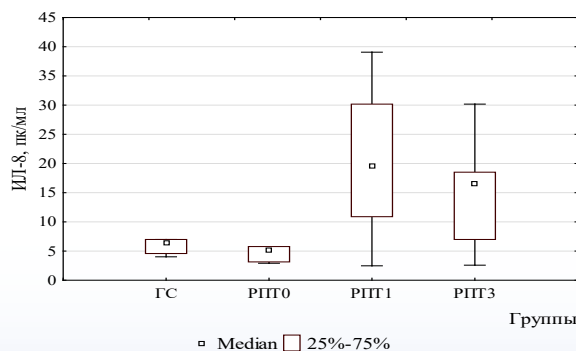


Рисунок 5 – Уровень ИЛ-8 у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения

Интерлейкин-1 является мощным провоспалительным цитокином, действие которого смягчается циркулирующим антагонистом рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1РА). Мало что известно об эффектах периоперационного ингибирования ИЛ-1 во время трансплантации почки [11].

Сегодня имеются убедительные доказательства того, что хемокины участвуют в органических поражениях, индуцированных воспалительных и иммунных реакциях после трансплантации [12]. Хемокины влияют на иммунную клеточную миграцию, являясь хемоаттрактантами, действуя в четырех основных направлениях [13], включая привлечение мононуклеарных клеток к месту воспаления, индукцию миграции антигенпрезентирующих клеток (АПК) в лимфатические узлы, участие во взаимодействии Т-клеток и АПК в лимфоузлах и усиление миграции аллореактивных Т-лимфоцитов в трансплантат.

В частности, при реперфузии вырабатываются провоспалительные цитокины (TNF-α, ИЛ-1β), которые, в свою очередь, стимулируют высвобождение хемокинов из эндотелиального эндотелия, усиливающих миграцию фагоцитов (моноцитов/макрофагов и нейтрофилов) в трансплантат [14].

При динамическом исследовании уровня ИЛ-8 было выявлено статистически достоверное преобладание данного цитокина у реципиентов почечного трансплантата по сравнению с контролем только в первые сутки послеоперационного периода ($p=0,046$) (таблица 2, рисунок 1 и 5).

Интерлейкин-8 – это хемотаксический фактор, продуцируемый активированными мононуклеарными клетками, который вызывает миграцию клеток-мишеней, включая нейтрофилы, к месту повреждения. Более того, уровни ИЛ-8 в сыворотке связаны с функцией почечного аллотрансплантата [15]. В одном из исследований в образцах мочи в группе пациентов с отторжением почечного трансплантата была выявлена сверхэкспрессия мРНК ИЛ-8, что может быть использовано как диагностический критерий диагностики хронического повреждения [16].

Заключение

Установлено, что трансплантация почки у пациентов сопровождается активацией ряда цитокинов, играющих важную роль как в местных, так и в системных процессах реципиента. В связи с этим изучение профиля ИЛ-1β, 2, 6, 8 и факторов, влияющих на их концентрацию, у реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде является перспективным для определения новых возможностей для специфической терапии с целью улучшения результатов почечной аллотрансплантации.

Библиографический список

1. Morris, P. J. Kidney transplantation: principles and practice / P. J. Morris, S. J. Knechtle; edited by P. J. Morris, S. J. Knechtle. – 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2013. – 880 p.
2. Influence of Innate Immunity on Immune Tolerance / U. C. Kucuksezer [et al.] // Acta medica academica. – 2020. – № 49. – P. 164-180.

3. Cytokines affecting CD4+T regulatory cells in transplant tolerance. II. Interferon gamma (IFN- γ) promotes survival of alloantigen-specific CD4+T regulatory cells / M. Nomura [et al.] // *Transpl Immunol.* – 2017. – №42. – P. 24-33.
4. Paunicka, K. Role of IFN- γ in the establishment of anterior chamber-associated immune deviation (ACAID)-induced CD8+ T regulatory cells / K. Paunicka, P. W. Chen, J. Y. Niederkorn // *J Leukoc Biol.* – 2012. – Vol. 91, №3. – P. 475-483.
5. Prolonged islet allograft acceptance in the absence of interleukin 4 expression / P. Nickerson [et al.] // *Transplant Immunol.* – 1996. – №4. – P. 81-85.
6. Sakaguchi, S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance / S. Sakaguchi // *Cell.* – 2000. – № 101. – P. 455-458.
7. Stenken, J. A. Bioanalytical chemistry of cytokines-A review / J. A. Stenken, A. J. Poschenrieder // *Analytica chimica acta.* – 2015. – Vol. 853. – P. 95-115.
8. Профиль интерлейкина-6 в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки / А.В. Ватазин [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2013. – Т. 15, №1. – С. 51-59.
9. Телетаева, Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет / Г. М. Телетаева // *Практическая онкология.* – 2007. – Т. 8, №4. – С. 211-218.
10. Uciechowski, P. Interleukin-6: a masterplayer in the cytokine network / P. Uciechowski, W.C.M. Dempke // *Oncology.* – 2020. – Vol. 98, №3. – P.131-137.
11. Peri- and Postoperative Treatment with the Interleukin-1 Receptor Antagonist Anakinra Is Safe in Patients Undergoing Renal Transplantation: Case Series and Review of the Literature / C.M. Mulders-Manders [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2017. – Vol. 31, №8. – P. 342.
12. Liu, B. Chemokines in Chronic Liver Allograft Dysfunction Pathogenesis and Potential Therapeutic Targets / B. Liu, J. Li, L.N. Yan // *Clinical and Developmental Immunology.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-15.
13. Belperio, J.A. Chemokines and transplant vasculopathy / J.A. Belperio, A. Ardehali // *Circ Res.* – 2008. – Vol. 103, №5. – P. 454-466.
14. Cravedi, P. Immunologic monitoring in transplantation revisited / P. Cravedi, P.S. Heeger // *Current opinion in organ transplantation.* – 2012. – Vol. 17, №1. – P. 26.
15. Cytokines signatures in short and long-term stable renal transplanted patients / A.P. Mota [et al.] // *Cytokine.* – 2013. – Vol. 62, №2. – P. 302-309.
16. Interleukin 8 Is Overexpressed in Acute Rejection in Kidney Transplant Patients / L. García-Covarrubias [et al.] // *Transplant Proc.* – 2020. – Vol. 52, №4. – P. 1127-1131.

S. Zyblev, S. Zybleva, L. Korotaeva

CYTOKINE PROFILE IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

We have carried out a comparative analysis of the cytokine content in the peripheral blood of 41 patients with chronic kidney disease who underwent kidney transplantation at the RRCRM&HE. The level of interleukin 2, 1 β , 6, 8 was determined before transplantation, 24 hours later and 3 days after transplantation. A significant increase in the IL-2 level was revealed already 24 hours after the transplantation with a slight decrease by the 3rd day, however, the indicator remained higher relative to the concentration in the control group. There was a significant increase in the IL-6 level in comparison with the control group already 24 hours after kidney transplantation, a high level of which persisted for 3 days, despite a slight decrease. There were no significant differences in relation to the IL-1 β level in renal transplant recipients in comparison with the control group in the first three days of the postoperative period. However, an increase in the concentration of this cytokine was noted by the 3rd day after transplantation. A significant predominance of the IL-8 level in recipients compared with control groups was revealed only on the first day of the postoperative period. The study of the IL-1 β , 2, 6, 8 profile and factors affecting their concentration in renal transplant recipients in the early postoperative period is promising for determining new possibilities for specific therapy in order to improve the results of renal allograft transplantation.

Key words: *IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, kidney transplantation*

Поступила 20.08.21