

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(22)

2019 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 27.09.19  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 200 экз.  
Усл. печ. л. 16,75. Уч.-изд. л. 9,54.  
Зак. 331.

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), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор),  
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент),  
А.В. Воропаева (к.м.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.),  
В.В. Евсеенко (к.п.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь),  
А.В. Жарикова (к.м.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор),  
И.Н. Коляда (к.м.н.), 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), Я.Л. Навменова (к.м.н.),  
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. Силин (к.б.н., доцент),  
А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.),  
Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент),

## Редакционный совет

В.И. Жарко (Минск), 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 (МЗ РБ, 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),  
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., 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., профессор, 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.Е. Шевчук (к.м.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](mailto:mbp@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2019

№ 2(22)

2019

# 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**

**Н.В. Холупко, Т.В. Мохорт, Я.Л. Навменова,  
М.Г. Русаленко, А.Б. Малков**

Особенности проявлений диабетической кардиальной нейропатии и синдромом обструктивного апноэ сна

6

**Медико-биологические проблемы**

**В.С. Аверин, А.Л. Чеховский**

Структура дозы облучения населения Брагинского, Хойникского и Наровлянского районов Гомельской области от основных источников радиационного воздействия

13

**Г.Я. Брук, А.Б. Базюкин, А.А. Братилова,  
В.А. Яковлев**

Закономерности формирования и прогноз доз внутреннего облучения населения Брянской области в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС

17

**К.Н. Буздалькин, Н.Г. Власова**

Уточнённые карты загрязнения трансураниевыми элементами Белорусского сектора зоны отчуждения Чернобыльской АЭС

24

**Д.А. Евсеенко, З.А. Дундаров, Э.А. Надиров,  
Н.Е. Фомченко, А.В. Величко**

Блеббинг плазмолеммы лимфоцитов периферической крови как маркер окислительного стресса

30

**М.В. Кадука, Л.Н. Басалаева, Т.А. Бекяшева,  
С.А. Иванов, Н.В. Салазкина, В.В. Ступина**

Содержание изотопов радия в основных дозообразующих продуктах на территориях, загрязненных вследствие аварии на ЧАЭС. Оптимизация метода определения

36

**Е.Р. Ляпунова, Л.Н. Комарова**

Воздействие доxorубина и фракционированного облучения на мезенхимальные стволовые клетки человека

44

**Reviews and problem articles**

**N.V. Holupko, T.V. Mohort, Ya.L. Navmenova,  
M.G. Rusalenko, A.B. Malkov**

Peculiarities of manifestations of diabetic cardiac neuropathy and obstructive sleep apnea syndrome

**Medical-biological problems**

**V.S. Averin, A.L. Chekhovskiy**

Structure of dose of radiation appearance of Braginsky, Khoyniksky and Narovlain-sky districts of Gomel region from basic sources of radiation exposure

**G.Ya. Bruk, A.B. Bazjukin, A.A. Bratilova,  
V.A. Yakovlev**

Peculiarities of internal exposure doses forming and their prognosis for the population of Bryansk region in the remote period after the Chernobyl accident

**K.N. Bouzdalkin, N.G. Vlasova**

Updated maps of transuranium elements contamination of the Belarusian sector of the exclusion zone of the Chernobyl NPP

**D. Evseenko, Z. Dundarov, E. Nadyrov, N. Fomchenko, A. Velichko**

Blebbing of plasmolemma of peripheral blood lymphocytes as a marker of oxidative stress

**M.V. Kaduka, L.N. Basalajeva, T.A. Bekjasheva,  
S.A. Ivanov, N.V. Salaskjina, V.V. Stupina**

Potential population exposure doses due to natural radionuclides content in the foodstuffs

**E.R. Lyapunova, L.N. Komarova**

Effect of doxorubicin and fractionated irradiation on human mesenchymal stem cells

<b>Е.С. Пашинская, В.В. Поляржин</b> Способ воспроизведения экспериментальной крысиной глиомы C6 <i>in situ</i>	50	<b>V.V. Pabiarzhyn, E.S. Pashinskaya</b> Method of reproduction of experimental rat glioma C6 <i>in situ</i>	
<b>В.В. Поляржин</b> Изменение экспрессии иммуногистохимических маркёров GFAP, S 100, Ki 67 в тканях крысиной глиомы C6 <i>in situ</i> при экспериментальном аскаридозе	55	<b>V.V. Pabiarzhyn</b> Changes in the expression of immunohistochemical markers GFAP, S 100, Ki 67 in tissues of rat C6 glioma <i>in situ</i> during experimental ascariasis	
<b>Клиническая медицина</b>		<b>Clinical medicine</b>	
<b>Т.В. Бобр</b> Анализ результатов различных видов лечения посттромботической ретинопатии	61	<b>T.V. Bobr</b> Analysis of the results of different treatments for post-thrombotic retinopathy	
<b>А.В. Величко, М.Ю. Жандаров, С.Л. Зыблев, А.Д. Борсук</b> Конфокальная лазерная микроскопия в диагностике патологии паращитовидных желез	66	<b>A.V. Velichko, M.Y. Zhandarov, S.L. Zyblev, A.D. Borsuk</b> Confocal laser microscopy in the diagnosis of parathyroid gland pathology	
<b>С.В. Зыблева</b> Субпопуляции моноцитов CD14 <sup>+mid/high</sup> и CD14 <sup>+low</sup> , экспрессирующие рецептор CD86 у пациентов после трансплантации почки	74	<b>S.V. Zybleva</b> CD14 <sup>+mid/high</sup> and CD14 <sup>+low</sup> monocyte subpopulations, expressing cd86 receptor in patients after kidney transplantation	
<b>А.Г. Карапетян, Н.М. Оганесян, В.С. Григорян</b> Влияние гипоксии и стрессовых факторов на физиологические изменения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС	82	<b>A.G. Karapetyan, N.M. Hovhannisyan, V.S. Grigoryan</b> Influence of hypoxia and stress factors on physiological changes in liquidators of the emergency of the Chernobyl NPP	
<b>Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Д.А. Зиновкин, А.Е. Силин, М.Ю. Жандаров, Ж.Н. Пугачева, Л.Е. Коротаева, Л.А. Смирнова</b> Лабораторные и клинические признаки прогрессии моноклональной гаммапатии неуточненного генеза и множественной миеломы	90	<b>Zh. Kozich, V. Martinkov, D. Zinovkin, A. Silin, M. Zhandarov, Zh. Pugacheva, L. Korotaeva, L. Smirnova</b> Laboratory and clinical signs of progression monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in patients	
<b>Е.В. Кушнерова</b> Опыт применения дистанционной лучевой терапии рака предстательной железы в режиме гипофракционирования дозы излучения	99	<b>E.V. Kushnerova</b> The experience of using remote radiation therapy of prostate cancer in the hypofractionation dose mode	

- |  |            |  |            |
|--|------------|--|------------|
| <p><b>А.Е. Филюстин, Г.Д. Панасюк, С.Н. Никонович</b><br/>Пороговые значения минеральной плотности кости при компьютерно-томографической диагностике постменопаузального остеопороза</p> | <p>105</p> | <p><b>A.E. Filiustin, G.D. Panasiuk, S.N. Nikanovich</b><br/>Threshold values of bone mineral density at the computer-tomographic diagnosis of postmenopausal osteoporosis</p>             | <p>105</p> |
| <p><b>С.А. Ходулева, И.П. Ромашевская, А.Н. Демиденко, Е.Ф. Мицура</b><br/>Оценка гепатотоксичности этапа индукционной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей</p>                | <p>112</p> | <p><b>S.A. Khoduleva, I.P. Romashevskaya, A.N. Demidenko, E.F. Mitsura</b><br/>Assessment of hepatotoxicity of the induction therapy stage of acute lymphoblastic leukemia in children</p> | <p>112</p> |

### *Обмен опытом*

- |  |            |
|--|------------|
| <p><b>А.В. Макарчик, А.А. Чешик</b><br/>Восстановление здоровья населения, пострадавшего от последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС</p>  | <p>117</p> |
| <p><b>Д.К. Новик, А.В. Денисов, Е.М. Репченко, Д.В. Кравченко, С.Г. Кузнецов, С.А. Хаданович</b><br/>Клинический случай приобретенной формы тромботической тромбоцитопенической пурпуры: диагностический поиск и лечение</p> | <p>124</p> |
| <p><b>А.П. Саливончик, О.А. Романива, М.Ф. Квика</b><br/>Клинический случай синдрома Джоба</p>   | <p>129</p> |

### *Experience exchange*

- |   |            |
|---|------------|
| <p><b>A.V. Makarchik, A.A. Cheshik</b><br/>Recovery of population health, affected by the consequences of the Chernobyl accident</p>  | <p>117</p> |
| <p><b>D.K. Novik, A.V. Denisov, E.M. Repchenko, D.V. Kravchenko, S.G. Kuzniatsou, S.A. Khadanovich</b><br/>A clinical case of acquired form of thrombotic thrombocytopenic purpura. Description and treatment</p> | <p>124</p> |
| <p><b>A.P. Salivonchik, O.A. Romaniva, Kvika</b><br/>Clinical case report of Job syndrome</p>   | <p>129</p> |

## СУБПОПУЛЯЦИИ МОНОЦИТОВ CD14<sup>+mid/high</sup> И CD14<sup>+low</sup>, ЭКСПРЕССИРУЮЩИЕ РЕЦЕПТОР CD86 У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

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

Обследовано 76 пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, которым выполнена трансплантация почки. Срок наблюдения составил 12 месяцев. Выявлен значимый дисбаланс в первые 3 месяца послеоперационного периода двух изучаемых субпопуляций моноцитов CD14<sup>+mid/high</sup> и CD14<sup>+low</sup>, экспрессирующих рецептор CD86 у пациентов после трансплантации почки с удовлетворительной функцией донорского органа. Отмечено, что все значимые с группой сравнения отличия нивелировались к 6 месяцам после трансплантации. Кроме того, обнаружены прямые корреляции уровня субпопуляции CD14<sup>+mid/high</sup>, CD14<sup>+mid/high</sup>CD86<sup>+</sup> и обратные корреляции уровня CD14<sup>+low</sup>, CD14<sup>+low</sup>CD86<sup>+</sup> в раннем посттрансплантационном периоде с показателями креатинина и цистатина С в отдаленные сроки после операции. Результаты исследования могут быть использованы в качестве ранних прогностических маркеров поздней функции почечного трансплантата.

**Ключевые слова:** моноциты, рецептор CD86, трансплантация почки, функция трансплантата

### Введение

Посттрансплантационный иммунологический мониторинг остается актуальной задачей современной иммунологии. Влияние комплекса факторов на иммунный ответ реципиента почечного трансплантата затрудняет интерпретацию результатов иммунологического обследования. Большинство работ описывают динамику основных субпопуляций лимфоцитов, их прогностическую значимость в развитии отторжения трансплантата.

Учитывая, что в посттрансплантационном периоде решается множество вопросов, касающихся прогноза функции почечного трансплантата, оценки эффективности токсичности иммуносупрессивной терапии, вторичного иммунодефицита у данных пациентов, связанного с развитием частых и тяжелых инфекционных осложнений, злокачественных новообразований.

Как отмечается многими авторами, у пациентов после трансплантации почки имеют место нарушение основ функционирования как системы приобретенного иммунитета, основанной на лимфоцитах, так и реакций

врожденного иммунитета, связанных с клетками, входящими в состав мононуклеарно-фагоцитарной системы. С этой точки зрения изучение особенностей субпопуляционного состава моноцитов периферической крови для оценки тяжести состояния пациентов и прогнозирования течения посттрансплантационного периода представляется вполне логичным и оправданным.

Клетки системы мононуклеарных фагоцитов рассматриваются как необходимые компоненты иммунного ответа, осуществляющие антигенпредставляющую функцию, опсонизацию и фагоцитоз патогенов, выработку цитокинов и биологически активных веществ [8].

В зависимости от экспрессии высокоаффинного рецептора к LPS (CD14) принято выделять классические субпопуляции моноцитов CD14<sup>+</sup>, переходные CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> и неклассические CD14<sup>+dim</sup>CD16<sup>+</sup> [1, 2]. Субпопуляции моноцитов различаются по экспрессии молекул, опосредующих распознавание, фагоцитоз и представление антигенов, что обуславливает их функциональные особенности.

Классические моноциты CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> составляют около 80-85% всей популяции моноцитов. Данная субпопуляция моноцитов характеризуется высокой экспрессией скавенджер-рецепторов, рецептора CD11b/CD18 (CR3), что свидетельствует о том, что основная их функция – фагоцитоз, в том числе опсонизированных компонентами комплемента [3, 4]. Классические моноциты экспрессируют высокоаффинный рецептор IgG (CD64). У неактивированных клеток этот рецептор связан с иммуноглобулином. CD64 ассоциирован с рецептором к IFN $\gamma$  [5]. Наличие связи CD64-IgG позволяет поддерживать сигнальные пути в преактивированном состоянии и обеспечивает быстрое проведение сигнала при связывании с рецептором IFN $\gamma$  [6, 7, 8]. Классические моноциты играют менее важную роль антигенпрезентации по сравнению с остальными субпопуляциями моноцитов за счет менее выраженной экспрессии HLA-DR и ко-стимуляторных молекул CD80 и CD86 [3].

Две остальные группы моноцитов относятся к минорным субпопуляциям. Переходные моноциты CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> образуются в результате активации и дифференцировки классических моноцитов [3]. На поверхности данных клеток экспрессируются рецепторы CD64 и CD16, CD14 и TLR, HLA-DR и ко-стимуляторные молекулы, благодаря чему их основные функции – это IgG-опосредованный фагоцитоз, распознавание PAMP и синтез цитокинов, антигенпрезентация [3, 4, 9].

Экспрессия скавенджер-рецепторов и CR3 на переходных моноцитах менее плотная, чем на классических [4]. С минимальной плотностью CD14<sup>+</sup> и скавенджер-рецепторы экспрессируют неклассические моноциты. Это снижает их участие в распознавании комплекса липополисахарида + ЛПС-связывающего белка и элиминации апоптотических клеток. Однако неклассические моноциты с максимальной плотностью экспрессируют HLA-DR и ко-стимуляторные молекулы, в следствие чего антигенпрезентация является одной из основных их функций [3, 4].

Фагоцитарная, антигенпрезентирующая и секреторная функции моноцитов обуславливают их ключевую роль в иммунном ответе при бактериальной инфекции.

В нашем исследовании были сопоставлены особенности фенотипа субпопуляций моноцитов у пациентов после трансплантации почки. Проведены динамические исследования, в результате которых определены взаимосвязи между содержанием моноцитов в периферической крови и показателями, отражающими функцию почечного трансплантата при удовлетворительном течении посттрансплантационного периода.

### **Цель работы**

Изучить показатели CD14<sup>low</sup> и CD14<sup>mid/high</sup> субпопуляций моноцитов, экспрессирующих рецептор CD86 у пациентов после трансплантации почки с удовлетворительной ранней и поздней функцией почечного трансплантата.

### **Материалы и методы исследования**

Настоящая работа выполнена на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ») г. Гомель, Республика Беларусь. В исследование включены 76 реципиентов почечного трансплантата (группа РПТ) с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП), которым выполнена трансплантация почки в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии). Срок посттрансплантационного наблюдения составил 12 месяцев. Клиническое исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 года, и одобрено комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (протокол № 5 от 02.12.2013). В качестве группы сравнения участвовало 90 практически здоровых пациентов.

Основными критериями включения в группу исследования являлись: первичная почечная трансплантация; индукционная терапия моноклональными анти-CD25-антителами; трехкомпонентная иммуно-

супрессивная терапия в течение первых 12 месяцев наблюдения; удовлетворительная функция почечного трансплантата на 7 сутки и в течение первых 12 месяцев.

Ранняя функция почечного трансплантата оценивалась на 7 сутки после операции по уровню креатинина крови. При показателях ниже 300 мкмоль/л функция считалась первичной (ПФТ), при значениях равных или превышающих 300 мкмоль/л, а также при возникновении необходимости в диализе на первой неделе после трансплантации состояние классифицировалось как дисфункция почечного трансплантата (ДФТ). Удовлетворительная функция почечного трансплантата через год характеризовалась уровнем креатинина крови ниже 150 мкмоль/л, отсутствием эпизодов отторжения почечного трансплантата и необходимости в диализе на первом году наблюдения.

Мужчин в данной группе было 49 (64,47%), женщин 27 (35,53%). Возраст в изучаемой группе был от 19 до 70 лет, средний возраст (Me) составил  $46,89 \pm 1,37$  [44,16; 49,63] лет. До трансплантации 76,32% пациентов находились на программном гемодиализе и 23,68% на перитонеальном диализе. Показатели креатинина до проведения трансплантации почки составили 649,50 [540,0; 923,0] мкмоль/л, мочевины 20,1 [17,1; 23,0] ммоль/л, цистатина С 5,94 [3,71; 6,22] мг/л. Среднее время холодной ишемии  $11,87 \pm 0,43$  часа. Отрицательный результат прямой перекрестной пробы (cross-match) наблюдался в 100% случаев.

Пациенты получали иммуносупрессивную терапию согласно клиническим протоколам трансплантации почки (Приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6). Пациенты из обследуемой группы получали индукционную терапию моноклональными анти-CD25-антителами, так же ингибиторы кальциневрина в сочетании с микофенолатом (89,47%) или азатиоприном (11,84%) и кортикостероиды. Моноклональные анти-CD25-антитела вводились дважды в дозе 20 мг в 0-е и 4-е сутки. Причем 73,7 % пациентов получали

в качестве ингибитора кальциневрина циклоспорин, а 26,3% такролимус.

Всем пациентам определяли концентрации в сыворотке крови креатинина, мочевины, цистатина С. Для определения иммунологических особенностей реципиентов почечного трансплантата применяли методику проточной цитометрии, используя проточный цитофлуориметр FACS Canto II (Becton Dickinson and Company, BD Biosciences, США) в комплекте со станцией пробоподготовки с применением моноклональных антител (МКАТ) фирмы «Beckman Coulter», Франция, и Becton Dickinson and Company, BD Biosciences, США к CD14PC7, CD86PE (Beckman Coulter, США) моно-, двух- и шестипараметрического анализа согласно инструкции производителя с применением многократного поступательного гейтирования. Иммунологическое обследование пациентов проводилось перед операцией, на 1-е, 3-и, 7-е, 30-е, 90-е, 180-е и 360-е сутки после операции.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10,0. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков – в формате: среднее (доверительный интервал) – M [ДИ±95%] и медиана (интерквартильный размах) – Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Для сравнения значений использовался метод числовых характеристик с оценкой распределения переменных. Связь показателей с помощью корреляционного анализа оценивали с использованием определения ранговой корреляции Спирмана. Результаты считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости менее 0,05.

### **Результаты исследования**

В результате изучения моноцитов периферической крови реципиентов почечного трансплантата, экспрессирующих на своей поверхности основную дифференцирующий маркер – рецептор к липполисахариду CD14, выявлено четкое разделение на две субпопуляции: CD14<sup>+mid/high</sup> и CD14<sup>+low</sup>. Как известно, CD14<sup>+high</sup> моноциты относятся к «классиче-



**Таблица 1** – Показатели абсолютного и относительного содержания субпопуляций моноцитов у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Группы, сут	Ед. изм.	Субпопуляции моноцитов			
		CD14 <sup>+low</sup>	CD14 <sup>+mid/high</sup>	CD14 <sup>+low</sup> CD86 <sup>+</sup>	CD14 <sup>+mid/high</sup> CD86 <sup>+</sup>
ГС	отн х%	3,70 [1,90; 5,50]	95,5 [93,6; 98,1]	93,8 [88,2; 96,4]	98,6 [97,6; 99,6]
	10 <sup>9</sup> кл/л	0,02 [0,01; 0,03]	0,42 [0,37; 0,56]	0,02 [0,01; 0,02]	0,41 [0,37; 0,56]
РПТ0	отн х%	7,50* [6,52; 8,04]	92,5* [92,0; 93,5]	78,3* [69,29; 90,4]	99,4* [99,0; 99,8]
	10 <sup>9</sup> кл/л	0,02 [0,01; 0,02]	0,18 [0,16; 0,37]	0,01 [0,01; 0,03]	0,18 [0,16; 0,43]
РПТ1	отн х%	3,20** [2,28; 3,74]	96,8** [96,3; 97,7]	58,5* [48,7; 66,9]	98,3 [98,0; 98,8]
	10 <sup>9</sup> кл/л	0,01 [0,01; 0,01]	0,39 [0,28; 0,42]	0,004 [0,004; 0,005]	0,36 [0,16; 0,19]
РПТ7	отн х%	5,57*,** [4,87; 6,39]	94,4** [93,6; 95,1]	81,4* [72,4; 90,5]	98,8 [98,5; 99,2]
	10 <sup>9</sup> кл/л	0,03 [0,01; 0,04]	0,18 [0,16; 0,39]	0,02 [0,01; 0,02]	0,18 [0,16; 0,44]
РПТ30	отн х%	6,08*,** [5,48; 7,13]	93,9** [92,9; 94,5]	71,3* [59,9; 75,8]	81,5* [76,4; 90,3]
	10 <sup>9</sup> кл/л	0,04 [0,02; 0,05]	0,29** [0,18; 0,39]	0,02 [0,02; 0,04]	0,28 [0,14; 0,49]
РПТ90	отн х%	6,68*,** [6,21; 7,57]	93,3*,** [92,4; 93,8]	71,7* [66,4; 79,6]	94,6* [94,2; 95,0]
	10 <sup>9</sup> кл/л	0,04 [0,03; 0,05]	0,18 [0,16; 0,39]	0,03 [0,02; 0,04]	0,17 [0,15; 0,43]
РПТ180	отн х%	4,48** [3,43; 5,09]	95,5** [94,9; 96,6]	91,9 [88,3; 96,2]	97,2 [95,0; 98,7]
	10 <sup>9</sup> кл/л	0,02 [0,01; 0,03]	0,19 [0,16; 0,39]	0,02 [0,02; 0,03]	0,18 [0,15; 0,45]
РПТ360	отн х%	4,79** [3,15; 7,0]	95,2** [93,0; 96,9]	85,0* [77,0; 90,1]	97,8 [97,1; 98,6]
	10 <sup>9</sup> кл/л	0,03 [0,02; 0,04]	0,17 [0,15; 0,19]	0,03 [0,02; 0,04]	0,15 [0,15; 0,19]

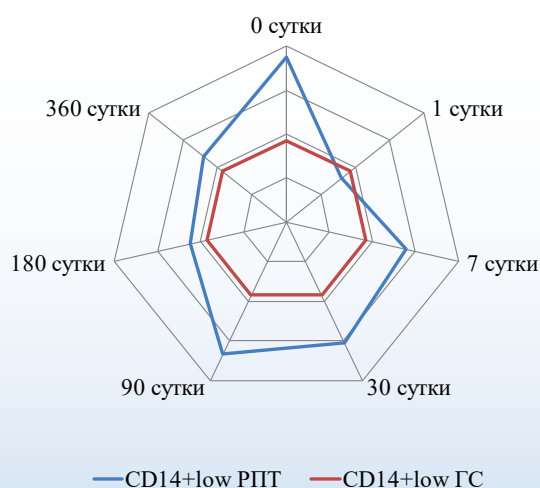
Примечания:

\* – p<0,05 относительно показателей группы сравнения;

\*\* – p<0,05 по сравнению с дооперационным периодом наблюдения.

ским», а CD14<sup>+low</sup> – к «провоспалительным» [6]. Классические моноциты представляют собой более многочисленную популяцию менее зрелых клеток (таблица 1).

Динамика субпопуляции CD14<sup>+low</sup> моноцитов представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1** – Лепестковая диаграмма динамики CD14<sup>+low</sup> моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения

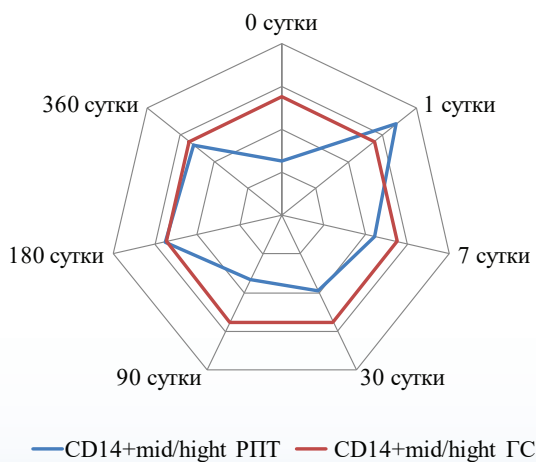
В результате исследования выявлено, что в группе РПТ до трансплантации уровень CD14<sup>+low</sup> был значимо выше, чем в группе сравнения ( $p_{0\text{Mann-Whitney Test}}=0,0003$ ). Отмечено снижение показателя данной субпопуляции на 1-е сутки относительно дооперационного уровня ( $p_{0,1\text{Wilcoxon Test}}=0,001$ ) и достижение уровня группы сравнения ( $p_{1\text{Mann-Whitney Test}}=0,289$ ) с восстановлением и даже значимым превышением показателя контрольной группы к 7 суткам ( $p_{7\text{Mann-Whitney Test}}=0,001$ ;  $p_{30\text{Mann-Whitney Test}}=0,038$ ;  $p_{90\text{Mann-Whitney Test}}=0,001$ ). Некоторое снижение данной субпопуляции мы отметили на 180-е и 360-е сутки. Причем показатели не имели значимых отличий относительно значения группы сравнения ( $p_{180\text{Mann-Whitney Test}}=0,72$ ;  $p_{360\text{Mann-Whitney Test}}=0,279$ ).

Что касается сравнения с дооперационным количеством данной субпопуляции и её относительной динамики, то мы выявили снижение CD14<sup>+low</sup> моноцитов на 1-е сутки ( $p_{0,1\text{Wilcoxon Test}}=0,001$ ) и рост данной субпопуляции с 7 суток ( $p_{0,7\text{Wilcoxon Test}}=0,028$ ,  $p_{0,30\text{Wilcoxon Test}}=0,028$ ,  $p_{0,90\text{Wilcoxon Test}}=0,005$ ,  $p_{0,180\text{Wilcoxon Test}}=0,001$ ,  $p_{0,360\text{Wilcoxon Test}}=0,023$ ).

Известно, что CD14<sup>low</sup> моноциты относятся к антигенпрезентирующим, отвечающим за повышенную продукцию провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 и интерлейкина-6, фактора некроза опухолей. Увеличение количества CD14<sup>low</sup> может служить маркером острых и обострения хронических инфекционных заболеваний [10]. И хотя уровень CD14<sup>low</sup> моноцитов несколько снизился относительно дооперационных показателей, весь период наблюдения мы отмечали его превышение относительно показателя группы сравнения. В данном случае полученные изменения обусловлены влиянием комплекса факторов, таких как само оперативное вмешательство, антигенный конфликт, иммуносупрессивная терапия и оказывают значимое влияние на течение посттрансплантационного периода.

Субпопуляцию CD14<sup>high</sup>, в свою очередь, принято считать «классическим» [11]. Классические моноциты представляют собой более многочисленную популяцию менее зрелых клеток, осуществляющих противомикробную защиту за счет фагоцитарной активности.

В нашем исследовании отмечен сниженный предтрансплантационный уровень субпопуляции CD14<sup>mid/high</sup> ( $p_{0\text{Mann-Whitney Test}}=0,0005$ ) (таблица 1, рисунок 2).



**Рисунок 2** – Лепестковая диаграмма динамики CD14<sup>mid/high</sup> моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения

Начиная с 1-х суток после операции, уровень данной субпопуляции достиг значения группы сравнения и сохранялся таковым до 3 месяцев наблюдения. Отмечено кратковременное его снижение к 90-м суткам наблюдения с восстановлением к 180-м суткам ( $p_{1\text{Mann-Whitney Test}}=0,207$ ,  $p_{7\text{Mann-Whitney Test}}=0,528$ ,  $p_{30\text{Mann-Whitney Test}}=0,077$ ,  $p_{90\text{Mann-Whitney Test}}=0,003$ ,  $p_{180\text{Mann-Whitney Test}}=0,858$ ,  $p_{360\text{Mann-Whitney Test}}=0,426$ ). Относительно дооперационного уровня весь период наблюдения отмечалась значимая тенденция к росту ( $p_{0,1\text{Wilcoxon Test}}=0,001$ ,  $p_{0,7\text{Wilcoxon Test}}=0,0003$ ,  $p_{0,30\text{Wilcoxon Test}}=0,003$ ,  $p_{0,90\text{Wilcoxon Test}}=0,028$ ,  $p_{0,180\text{Wilcoxon Test}}=0,005$ ,  $p_{0,360\text{Wilcoxon Test}}=0,001$ ).

На основании полученных результатов можно констатировать, что до трансплантации и в раннем посттрансплантационном периоде (первые 3 месяца) выявлен значимый дисбаланс двух субпопуляций моноцитов. Но к 6-му месяцу наблюдения мы отметили нормализацию процентного отношения CD14<sup>+</sup> клеток.

Проведя корреляционный анализ уровня субпопуляций CD14<sup>low</sup> и CD14<sup>mid/high</sup> с показателями, характеризующими почечную функцию, мы выявили следующие корреляционные взаимосвязи. Так уровень CD14<sup>low</sup> до трансплантации имел отрицательную корреляцию с показателем креатинина в 1-е сутки ( $r=-0,60$ ;  $p=0,008$ ), а так же абсолютное количество CD14<sup>low</sup> на 7 сутки коррелировало с уровнем креатинина через 1 год ( $r=-0,85$ ;  $p=0,016$ ). Высокий уровень CD14<sup>low</sup> на 30-е сутки наблюдения отрицательно коррелировал с содержанием цистацина С в крови через год ( $r=-0,81$ ;  $p=0,015$ ). В свою очередь дооперационный уровень CD14<sup>mid/high</sup> и содержание креатинина в сыворотке крови в 1-е сутки имели положительную корреляцию ( $r=0,60$ ;  $p=0,008$ ), а уровень CD14<sup>mid/high</sup> через 1 месяц наблюдения имел положительную связь с показателем цистацина С через 1 год ( $r=0,80$ ;  $p=0,015$ ). Таким образом, выявленные связи уровня CD14<sup>low</sup> и CD14<sup>mid/high</sup> в раннем послеоперационном периоде с показателями креатинина и цистацина С через 12 месяцев наблюдения демонстрируют возможность использования

данных показателей с целью прогноза функционирования донорского органа.

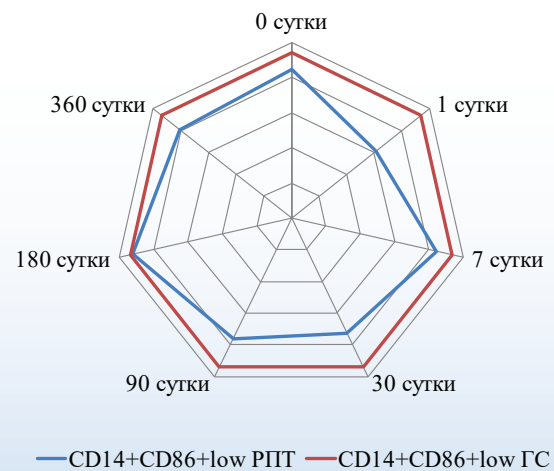
Мы так же проанализировали количество субпопуляций CD14<sup>mid/high</sup> и CD14<sup>low</sup>, экспрессирующих рецептор CD86, являющийся костимуляционным лигандом CD28 и CD152 (таблица 1, рисунок 3). В свою очередь, взаимодействие между данными лигандами способствует либо позитивной, либо негативной регуляции иммунного ответа [12].

В группе РПТ практически весь период наблюдения, за исключением 180-х суток, выявлен значимо более низкий уровень субпопуляции CD14<sup>low</sup>CD86<sup>+</sup> моноцитов, чем в группе сравнения ( $p_{0\text{Mann-Whitney Test}} < 0,001$ ,  $p_{1\text{Mann-Whitney Test}} < 0,001$ ,  $p_{7\text{Mann-Whitney Test}} = 0,001$ ,  $p_{30\text{Mann-Whitney Test}} < 0,001$ ,  $p_{90\text{Mann-Whitney Test}} < 0,001$ ,  $p_{180\text{Mann-Whitney Test}} = 0,789$ ,  $p_{360\text{Mann-Whitney Test}} < 0,001$ ). Что касается динамики относительно дооперационного уровня, то тенденция к снижению количества CD14<sup>low</sup>CD86<sup>+</sup> сохранялась весь период наблюдения ( $p_{0,1\text{Wilcoxon Test}} = 0,001$ ,  $p_{0,7\text{Wilcoxon Test}} < 0,001$ ,  $p_{0,30\text{Wilcoxon Test}} = 0,028$ ,  $p_{0,90\text{Wilcoxon Test}} = 0,005$ ,  $p_{0,180\text{Wilcoxon Test}} = 0,001$ ). А на 360-е сутки различий с дооперационным уровнем выявлено не было ( $p_{0,360\text{Wilcoxon Test}} = 0,307$ ).

В свою очередь, субпопуляция CD14<sup>mid/high</sup>CD86<sup>+</sup> моноцитов имела менее выраженную динамику, и только на 30-е и 90-е сутки значимо снизилась относительно дооперационного уровня ( $p_{0,30\text{Wilcoxon Test}} = 0,028$ ,  $p_{0,90\text{Wilcoxon Test}} = 0,005$ ) (таблица 1, рисунок 4).

Таким образом, можно констатировать, что динамика двух изучаемых субклассов моноцитов, экспрессирующих рецептор CD86 в посттрансплантационном периоде, несколько отличается от динамики общего количества данных моноцитов. Но к 6-му месяцу наблюдения произошло не просто восстановление дооперационного уровня, а нормализация данных показателей относительно группы здоровых лиц.

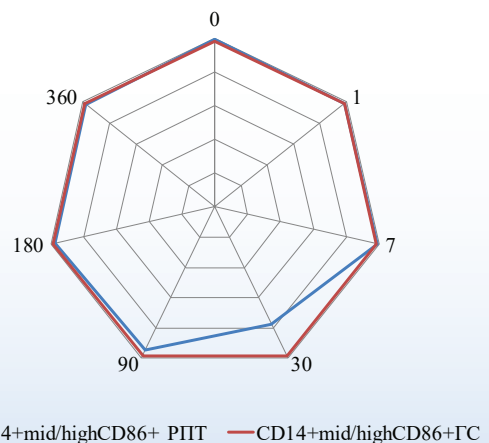
Корреляционный анализ вышеуказанных субпопуляций с показателями функции почечного трансплантата выявил следующее: была обнаружена отрицательная связь между относительным количеством



**Рисунок 3** – Лепестковая диаграмма динамики CD14<sup>low</sup>CD86<sup>+</sup> моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения

CD14<sup>low</sup>CD86<sup>+</sup> на 0 сутки и уровнем креатинина на 7-е сутки и через 1 год ( $r = -0,40$ ,  $p = 0,008$ ;  $r = -0,34$ ,  $p = 0,043$  соответственно). Количество CD14<sup>mid/high</sup>CD86<sup>+</sup> на 0-е сутки положительно коррелировало с уровнем цистатина С, а показатель на 7-е сутки – с уровнем цистатина С на 360-е сутки ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,019$  и  $r = 0,36$ ,  $p = 0,033$  соответственно).

Учитывая, что исследование проведено у пациентов с удовлетворительной функцией почечного трансплантата, получающих одинаковую иммуносупрессивную терапию, то описанная динамика субпопу-



**Рисунок 4** – Лепестковая диаграмма динамики CD14<sup>mid/high</sup>CD86<sup>+</sup> моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения

ляций моноцитов может быть использована для иммунологического мониторинга в посттрансплантационном периоде.

На первом дотрансплантационном этапе сравнения субпопуляций моноцитов с группой здоровых лиц было выявлено сниженное количество классических  $CD14^{+mid/high}$  моноцитов и повышение неклассических  $CD14^{+low}$ . В исследованиях, проведенных ранее по изучению динамики данных субпопуляций при других видах оперативных вмешательств, в частности, у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым выполнялось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, были выявлены схожие изменения [13].

По нашим данным наиболее выраженные изменения двух основных субпопуляций моноцитов  $CD14^{+mid/high}$  и  $CD14^{+low}$  наблюдались в первые сутки. Значимый рост субпопуляции  $CD14^{+mid/high}$  к 1-м суткам может быть объяснен наличием прямой взаимосвязи между содержанием классических моноцитов и концентрацией интерлейкин-6 (ИЛ-6) [1]. Авторы описали, что повышение абсолютного количества классических моноцитов и ИЛ-6 является косвенным критерием оценки степени активации эндотелия – активного продуцента ростовых факторов миелоидного ростка и ИЛ-6 [1]. В отношении секреции ИЛ-6 в раннем посттрансплантационном периоде ряд исследователей отмечали, что при трансплантации почек, полученных от доноров со смертью головного мозга, можно ожидать выброс ИЛ-6 в течение первых 4-6 часов после реперфузии. Так же они указали, что время пика выброса ИЛ-6 зависит от влияния многих факторов: продолжительности тепловой и холодовой ишемии, вида донора, особенностей начальной функции трансплантата. Причем авторами установлено, что отсутствие подобной реакции является плохим прогностическим признаком [14]. Следовательно, пик повышения классических моноцитов в первые сутки и восстановление дооперационного их уровня к 7-м является прогностически благоприятным для пациента.

Выявленные в нашем исследовании особенности динамики субпопуляций моноцитов  $CD14^{+mid/high}$ ,  $CD14^{+low}$ ,  $CD14^{+mid/high}CD86^{+}$  и  $CD14^{+low}CD86^{+}$  заключались в том, что все значимые с группой сравнения отличия нивелировались к 6-му месяцу после трансплантации. На различных этапах обследования были отмечены обратные связи количества субпопуляций  $CD14^{+low}$  и  $CD14^{+low}CD86^{+}$  и прямые связи  $CD14^{+mid/high}$  и  $CD14^{+mid/high}CD86^{+}$  в раннем посттрансплантационном периоде с уровнем креатинина и цистатина С в отдаленные сроки обследования.

### Выводы

1. Наиболее выраженные изменения двух основных субпопуляций моноцитов  $CD14^{+mid/high}$  и  $CD14^{+low}$  у пациентов после трансплантации почки с удовлетворительной ранней и поздней функцией почечного трансплантата наблюдались в первые сутки.
2. У пациентов с удовлетворительной функцией почечного трансплантата уровни моноцитов  $CD14^{+mid/high}$ ,  $CD14^{+mid/high}CD86^{+}$ ,  $CD14^{+low}$  и  $CD14^{+low}CD86^{+}$  достигли нормальных значений к 6 месяцу наблюдения.
3. Наличие прямых зависимостей субпопуляций  $CD14^{+mid/high}$  и  $CD14^{+mid/high}CD86^{+}$  и обратных корреляций субпопуляций  $CD14^{+low}$  и  $CD14^{+low}CD86^{+}$  в первую неделю после трансплантации почки с показателями креатинина и цистатина С через год могут быть использованы в качестве ранних прогностических маркеров поздней функции почечного трансплантата.

### Библиографический список

1. Субпопуляции моноцитов у здоровых лиц и у пациентов с сепсисом / А.А. Калашникова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 815-824.
2. Ziegler-Heitbrock, L. Toward a refined definition of monocyte subsets / L. Ziegler-Heitbrock, T.P. Hofer // Front Immunol. – 2013. – № 4. – P. 23.
3. Mukherjee, R. Non-Classical monocytes display inflammatory features: Validation in sepsis and System Lupus Erythema-

- tous / R. Mukherjee // Sci. Rep. – 2015. – № 5. – P. 13886.
4. Skrzeczynska-Moncznik, J. Peripheral blood CD14<sup>high</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes are main producers of IL-10 / J. Skrzeczynska-Moncznik // Scand. J. Immunol. – 2008. – vol. 67, № 2. – P. 152-159.
5. FcγRI (CD64) resides constitutively in lipid rafts / J.M. Beekman [et al.] // Immunol. Lett. – 2008. – Vol. 116. – № 2. – P. 149-155.
6. A role for the ITAM signaling module in specifying cytokine-receptor function / J.S. Bezbradica [et al.] // Nat. Immunol. – 2014. – Vol. 15, №4. – P. 333-342.
7. Swisher, J.F. The many faces of FcγRI: implication for therapeutic antibody function / J.F. Swisher, G.M. Feldman // Immunol. Rev. – 2015. – Vol. 268, № 1. – P. 160-174.
8. Functional characteristics of the high affinity IgG receptor, FcγRI. / C.E. van der Poel [et al.] // J. Immunol. – 2011. – Vol. 186, № 5. – P. 2699-2704.
9. The MHC class II antigen presentation pathway in human monocytes differs by subset and is regulated by cytokines / J. Lee [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12, №8. – P. 183594.
10. Ziegler-Heitbrock, L. The CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> blood monocytes: their role in infection and inflammation / L. Ziegler-Heitbrock // J. Leuk. Biol. – 2007. – vol. 81. – P. 584-592.
11. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation / O.Y. Kim [et al.] // Critical Care. – 2010. – Vol. 14. – P. 61.
12. Новиков, Д.К. Клиническая иммунопатология: Руководство / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. – М.: Медицинская литература, 2009. – 464 с.
13. Субпопуляции моноцитов крови при неосложненном течении периоперационного периода коронарного шунтирования / А.С. Головкин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 4-5. – С. 305-312.
14. 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.
15. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

S.V. Zybleva

#### CD14<sup>mid/high</sup> AND CD14<sup>low</sup> MONOCYTE SUBPOPULATIONS, EXPRESSING CD86 RECEPTOR IN PATIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

76 patients with end-stage chronic kidney disease who underwent kidney allotransplantation were examined. The observation period was 12 months. A significant imbalance was revealed in the first 3 months of the postoperative period of the two studied subpopulations of CD14<sup>mid/high</sup> and CD14<sup>low</sup> monocytes, expressing the CD86 receptor in patients after kidney allotransplantation with satisfactory transplant function. It was noted that all significant differences with the comparison group were leveled by 6 months after allotransplantation. Moreover, direct correlations of CD14<sup>mid/high</sup>, CD14<sup>mid/high</sup>CD86<sup>+</sup> subpopulations and inverse correlations of CD14<sup>low</sup>, CD14<sup>low</sup>CD86<sup>+</sup> subpopulations in the early post-transplantation period with the creatinine and cystatin C level were found in long terms after the surgery. The results of the study can be used as early prognostic markers of late renal transplant function.

**Key words:** monocytes, CD86 receptor, kidney allotransplantation, transplant function

Поступила 21.06.2019