

УДК 616.155.34:616.61-089.843

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

*Китель А. С.*

**Научный руководитель: ассистент В. В. Железко**

**Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель, Республика Беларусь**

### **Введение**

Нейтрофилы представляют собой многочисленную популяцию клеток миелоидного типа, составляющей в норме 45–70 % всех лейкоцитов крови [1]. Нейтрофилы являются одним из компонентов врожденного иммунитета, участвуют в формировании и регуляции воспалительного процесса, путем активации фагоцитоза и NADPH-оксидазы, приводящей к массовому образованию активных форм кислорода, которые участвуют в уничтожении патогенов как вне, так и внутри клетки [1, 2]. Реализация этих функций обеспечивается за счет способности нейтрофилов к миграции, адгезии, поглощению и уничтожению микроорганизмов, секреторной дегрануляции, выработки активных форм кислорода, оксида азота и др. [2].

Одним из механизмов антибактериальной защиты является образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs), состоящих из модифицированного хроматина, гистонов, белков и ферментов гранул [1, 2, 4]. Компоненты NETs являются активными участниками тромбообразования, иммунных реакций, процесса ремоделирования внеклеточного матрикса [5]. Процесс образования нейтрофильных внеклеточных ловушек носит название нетоз. Нейтрофильные внеклеточные ловушки образуются в результате воздействия различных патогенов таких как, бактерии, вирусы, простейшие, липополисахариды бактериальной клеточной стенки (ЛПС). Нетоз могут индуцировать антитела и иммунные комплексы, цитокины и хемокины (IL8, TNF), микрокристаллы и другие физиологические стимулы [1].

В настоящее время в экспериментах *in vitro* используют форбол-миристат-ацетат, который стимулирует нейтрофилы, повышая их способность к нетозу, однако эффект наблюдается не ранее чем через 120 мин инкубации клеток [2]. Нетоз, сопровождающийся активацией NADPH-оксидазы, называют «суицидальным», так как в процессе реализации данной формы нетоза клетки погибают. В тоже время некоторыми авторами описана возможность быстрой индукции нетоза (в течение 5–60 мин) без активации NADPH-оксидазы и гибели нейтрофилов, например, под действием *S. aureus* (витальный нетоз или «классический») [2, 3].

Известно, что у реципиентов почечного аллотрансплантата, находящихся в состоянии эндогенной интоксикации (уремическими токсинами), увеличивается продукция активных форм кислорода (АФК), с последующим увеличением способности нейтрофилов к апоптозу. Также было показано, что применяемые иммуносупрессивные препараты, в определенной степени влияют на функциональную активность нейтрофилов [2]. Таким образом, интересным представляется не только изучение параметров функциональной активности нейтрофилов, но и их динамический мониторинг.

### **Цель**

Динамическая оценка параметров функциональной активности нейтрофилов у пациентов почечного аллотрансплантата.

### Материал и методы исследования

Материалом для исследования служили лейкоциты ( $5 \times 10^6$  клеток/мл), полученные путем отстаивания гепаринизированной венозной крови (10 Ед/мл) в течение 45 мин при 37 °С, 26 реципиентов почечного аллотрансплантата (8 женщин, 18 мужчин в возрасте от 27 до 62 лет) в динамике: на 1–2-е сутки после операции, а затем каждые 7–10-е сутки.

Оценка параметров функциональной активности нейтрофилов включала в себя: исследование кислород-продуцирующей активности НГ в спонтанном и стимулированном *S. aureus* тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ<sub>СП</sub> и НСТ<sub>СТ</sub> соответственно); поглотительной активности в реакции фагоцитоза *S. aureus* ( $10^8$  КОЕ/мл) с расчетом фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ); образования нейтрофильных внеклеточных ловушек по методу И. И. Долгушина (2010) в нашей модификации [6].

Контрольную группу составили 36 практически здоровых лиц, не имеющих клинико-лабораторных признаков иммунологической недостаточности.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов, результаты выражали в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (25; 75 %). Различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждения

Результаты оценки параметров функциональной активности нейтрофилов у пациентов почечного аллотрансплантата в динамике представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Динамика изменений параметров функциональной активности нейтрофилов у реципиентов почечного аллотрансплантата

| Параметр                 | Доноры (n = 20) | Пациенты (n = 26) |                |                |                          |
|--------------------------|-----------------|-------------------|----------------|----------------|--------------------------|
|                          |                 | 1–2-е сутки       | 10-е сутки     | 20-е сутки     | 30-е сутки               |
| НСТ <sub>СП</sub> , %    | 11 (9; 12)      | 10 (9; 18)        | 12,5 (10; 18)* | 13,5 (11; 17)* | 13 (10; 16)*, p = 0,01   |
| НСТ <sub>СТ</sub> , %    | 54 (53; 56)     | 52,5 (50; 58)     | 49 (42; 54)*   | 44 (39; 53)*   | 48,5 (42; 56)*, p = 0,03 |
| ФИ, %                    | 73 (68; 78)     | 70,5 (65; 76)     | 73 (68; 80)    | 72,5 (69; 77)  | 72 (69; 77)              |
| ФЧ                       | 8 (7; 9)        | 7 (5; 9)          | 7,5 (6; 8)     | 7 (7; 8)       | 7 (7; 8)                 |
| NET <sub>СП30</sub> , %  | 3 (2; 3)        | 6 (4; 9)*         | 6 (5; 9)*      | 6 (5; 9)*      | 6 (5; 9)*, p < 0,001     |
| NET <sub>СТ30</sub> , %  | 4 (3; 5)        | 8,5 (5; 12)*      | 9 (6; 11)*     | 9 (8; 11)*     | 9 (8; 11)*, p < 0,001    |
| NET <sub>СП150</sub> , % | 5 (3; 6)        | 6,5 (3; 10)*      | 7,5 (5; 10)*   | 6,5 (5; 8)*    | 5,5 (5; 7)*, p = 0,01    |
| NET <sub>СТ150</sub> , % | 6 (5; 11)       | 16 (9; 24)*       | 12 (9; 18)*    | 10 (8; 13)*    | 9 (7; 11)                |

Примечание. Данные представлены в виде Me (25 %; 75 %); \* — различия значимы относительно группы здоровых лиц ( $p < 0,050$ ; U-критерий Манна — Уитни).

Из таблицы 1 видно, что у реципиентов почечного аллотрансплантата отмечались комплексные изменения параметров функциональной активности нейтрофилов различной степени выраженности. Так лабораторная оценка изучаемых показателей в первые сутки затрагивала лишь нетотическую активность нейтрофилов — активация как «витального», так и «суицидального» нетоза ( $p_{\text{NETСП30}} = 0,0005$ ;  $p_{\text{NETСТ30}} = 0,002$ ;  $p_{\text{NETСП150}} = 0,09$ ;  $p_{\text{NETСТ150}} = 0,0005$  соответственно) относительно группы контроля. Мониторинг функционального статуса нейтрофилов на 10-е сутки после трансплантации также продемонстрировал активацию NET-образования, но уже на фоне активации спонтанной кислород-продуцирующей активности с одновременным снижением стимулированного АФК-образования ( $p_{\text{NETСП30}} < 0,001$ ;  $p_{\text{NETСТ30}} < 0,001$ ;  $p_{\text{NETСП150}} = 0,002$ ;  $p_{\text{NETСТ150}} = 0,002$ ,  $p_{\text{НСТСП}} = 0,003$  и  $p_{\text{НСТСТ}} = 0,002$  соответственно) по отношению к группе здоровых лиц. Аналогичные изменения в параметрах функциональной активности нейтрофилов сохраняются на 20-й и 30-й дни проведенной аллотрансплантации ( $p_{\text{NETСП30}} < 0,001$ ;  $p_{\text{NETСТ30}} < 0,001$ ;  $p_{\text{NETСП150}} = 0,001$ ;  $p_{\text{NETСТ150}} = 0,001$ ;  $p_{\text{НСТСП}} = 0,002$  и  $p_{\text{НСТСТ}} = 0,0001$  для 20-го дня и  $p_{\text{NETСП30}} < 0,001$ ;  $p_{\text{NETСТ30}} < 0,001$ ;  $p_{\text{NETСП150}} = 0,01$ ;  $p_{\text{НСТСП}} = 0,01$  и  $p_{\text{НСТСТ}} = 0,03$  для 30-го дней наблюдения соответственно).

Сравнительная оценка выделенных групп пациентов между собой статистически значимых различий не выявила.

### **Выводы**

1. У реципиентов почечного аллотрансплантата отмечались комплексные изменения в параметрах функциональной активности нейтрофилов различной степени выраженности.

2. Активация нетотической активности «витальным» и «суицидальным» способами отмечалась уже на 1–2-е сутки после проведенной трансплантации.

3. Однотипные изменения, характеризующиеся активацией нетоза после 30- и 150-минутной культивации клеточных культур, интенсификацией спонтанного АФК-образования и угнетением стимулированной кислород-продуцирующей активности нейтрофилов, сохраняются от 10 до 30 сут наблюдений включительно.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. НЕТоз: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии / Н. В. Воробьева [и др.] // Журн. Росс. акад. наук. Биохимия. 2020. Т. 85, № 10. С. 1383–1397.
2. Functional Status of Neutrophils in Recipients of Renal Allograft / I. Novikova [et al.] // Laboratory Diagnostics. Eastern Europe. 2019. Vol. 8, № 2. P. 249–256.
3. An extracellular matrixbased mechanism of rapid neutrophil extracellular trap formation in response to *Candida albicans* / A Byrd [et al.] // J. Immunol. 2013. Vol. 190, № 8. P. 4136–4148.
4. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann [et al.] // Science. 2004. Vol. 303. P. 1532–1535.
5. New aspects of the biology of neutrophil extracellular traps / D. Dabrowska [et al.] // Scand. J. Immunol. 2016. Vol. 84. P. 317–322.
6. Железко, В. В. Функциональные свойства нейтрофилов крови у пациентов с ревматоидным артритом / В. В. Железко, И. А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. 2015. № 3 (45). С. 50–54.

**УДК 616.34-008.1-097.3**

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ G К ЦЕЛИАКИИ**

**Кохан В. Н.<sup>1</sup>, Гусакова Н. В.<sup>2</sup>, Петренко Т. С.<sup>2</sup>**

**Научный руководитель: ассистент В. В. Железко**

**<sup>1</sup>Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»,**

**<sup>2</sup>Учреждение**

**«Гомельская областная клиническая больница»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

### **Введение**

Целиакия — это хроническое заболевание, характеризующиеся стойкой непереносимостью белка ряда злаковых (глютена). Заболевание имеет генетическую основу, связанную с атрофическими изменениями в слизистой оболочке тонкой кишки и как следствие проявлению дефицитов питательных веществ (белков, жиров, углеводов) [1].

Наиболее часто целиакией болеют дети с момента начала употребления в пищу продуктов, содержащих глютен и подростки. Однако эта болезнь долгое время может не проявлять никаких симптомов и впервые обнаруживается у взрослых людей.

Симптомы заболевания возникают при употреблении блюд из пшеницы, ячменя и ржи. Также в отдельных случаях они могут возникнуть из-за стрессовых реакций организма, таких как: кишечные инфекции, беременность. Проявлениями целиакии являются частый и жидкий стул с жировыми включениями, потеря массы тела, плохой аппетит, абдоминальная боль, боль в суставах, хроническая усталость. Кроме того, следует помнить о возможной ассоциации целиакии с аутоиммунными заболеваниями: сахарный диабет 1 типа, аутоим-