

ВЛИЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ОТВЕТА ИММУНИТЕТА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Д.В. Шадуро, В.А. Белоглазов, А.И. Гордиенко

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым

Резюме. *Введение.* Системная красная волчанка (СКВ) — тяжелое аутоиммунное заболевание с высоким уровнем инвалидизации и летальности. С каждым десятилетием уровень заболеваемости СКВ возрастает. Современные исследования не позволяют выявить этиологию данного заболевания. В патогенетической картине заболевания преобладают процессы поликлональной стимуляции Т- и В-лимфоцитов. В качестве одного из мощных триггеров может выступать липополисахарид (ЛПС), или эндотоксин (ЭТ), грамотрицательных бактерий. Активность воздействия которого регулируется специфическим гуморальным и клеточным антиэндотоксиновым ответом иммунитета. *Материалы и методы.* В исследовании участвовало 48 больных СКВ, контрольную группу составили 40 относительно здоровых доноров. Материалом исследования послужила венозная кровь. Были определены следующие показатели: уровни специфических антиэндотоксиновых антител (анти-ЛПС-IgA, IgM и IgG) — методом твердофазного иммуноферментного анализа (тИФА); концентрация общих иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG — микротурбидиметрическим методом; концентрация С-реактивного белка (СРБ) — «сэндвич»-вариантом тИФА; эндогенная интоксикация (ЭИ) — методом определения молекул средней массы по спектру поглощения в ультрафиолете; циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — методом преципитации в полиэтиленгликоле. Статистическую обработку проводили при помощи лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007 и MedStat®. *Результаты.* В ходе исследования было выявлено статистически значимое увеличение анти-ЛПС-IgG у больных СКВ в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой, незначительное увеличение общего IgG на 5%. Индекс эндогенной интоксикации у больных СКВ был выше на 13,9%, ЦИК — на 150%. Уровень СРБ в группе исследования был увеличен в 6,8 раз по сравнению с контролем. Также были выявлены: обратная корреляционная связь между анти-ЛПС-IgG и СРБ и между анти-ЛПС-IgG и ЭИ, прямая корреляционная связь между анти-ЛПС-IgA и возрастом больных. *Обсуждение.* Полученные результаты свидетельствуют о дисфункции антиэндотоксинового иммунного ответа (АЭО) у больных СКВ, а именно об увеличении концентрации специфических анти-ЛПС-Ig. Выявленные увеличения показателей системного воспаления коррелировали с показателями АЭО, что подтверждает их взаимное влияние, что способствует поражению органов мишеней и может усугублять проявление и течение СКВ. Нормализация АЭО и элиминация ЛПС может стать новым направлением терапии больных СКВ.

Ключевые слова: эндотоксин, системная красная волчанка, иммуноглобулины, антиэндотоксиновые антитела, эндогенная интоксикация, циркулирующие иммунные комплексы.

Адрес для переписки:

Шадуро Денис Владимирович
295003, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7,
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО
«Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».
Тел.: 8 978 823-99-76.
E-mail: shadden@mail.ru

Contacts:

Denis V. Shaduro
295003, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Avenue, 5/7,
Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Crimean Federal
University named after V.I. Vernadsky.
Phone: +7 978 823-99-76.
E-mail: shadden@mail.ru

Библиографическое описание:

Шадуро Д.В., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. Влияние гуморального антиэндотоксинового ответа иммунитета на показатели системного воспаления у больных системной красной волчанкой // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 2. С. 165–172. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-165-172

Citation:

Shaduro D.V., Beloglazov V.A., Gordienko A.I. The influence of humoral immunity antiendotoxin response to indicators of systemic inflammation in patients with systemic lupus erythematosus // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2016, vol. 6, no. 2, pp. 165–172. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-165-172

THE INFLUENCE OF HUMORAL IMMUNITY ANTIENDOTOXIN RESPONSE TO INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Shaduro D.V., Beloglazov V.A., Gordienko A.I.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of "Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky", Simferopol, Republic of Crimea

Abstract. *Introduction.* Systemic lupus erythematosus (SLE) — severe autoimmune disease that has a high level of morbidity and mortality. With each decade the SLE incidence rate grows up. Current researches do not allow to identify the etiology of this disease. The polyclonal stimulation of T and B lymphocytes processes are prevailed in pathogenetic picture of the disease. One of the most powerful triggers of stimulation may be a gram-negative bacteria lipopolysaccharide (LPS) or endotoxin (ET). The impact activity is regulated by a specific humoral and cellular antiendotoxin immune response. *Materials and methods.* The study group involved 48 patients with SLE, the control group consisted of 40 healthy donors. The material of the study was the venous blood. The following indicators have been identified: the levels of specific anti-endotoxin antibodies (anti-LPS IgA, IgM and IgG), by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA); concentration of total immunoglobulins IgA, IgM and IgG — microturbidimetric method; the concentration of C-reactive protein (CRP) — ELISA; endogenous intoxication (EI) — a method of determining the average molecular weight for the absorption in the ultraviolet spectrum; circulating immune complexes (CIC) — the method of precipitation in polyethylene glycol. Statistical processing was performed using Microsoft Office Excel 2007 software and MedStat®. *Results.* The study showed a statistically significant increase in anti-LPS-IgG SLE patients by 2.5 times compared with the control group. A slight increase in total IgG by 5%. Endogenous intoxication index in SLE patients was higher by 13.9%, CIC by 150%. The level of CRP in the study group was 6.8 times higher compared with the control. There were also identified the inverse correlation between anti-LPS-IgG and CRP, the inverse correlation between anti-LPS-IgG and EI, direct correlation between anti-LPS-IgA and the age of patients. *Discussion.* These results indicate the presence of dysfunction in the antiendotoxin immune response (AEIR) in SLE patients, namely increasing concentrations of specific anti-LPS-Ig. Identified growth of indicators of systemic inflammation correlated with indicators of AEIR, that confirms their mutual influence, which contributes to the lesion of organ-targets and can aggravate the manifestation and course of SLE. Normalization of AEIR, elimination of LPS may be a new way of treatment for SLE patients

Key words: endotoxin, systemic lupus erythematosus, immunoglobulins, anti-endotoxin antibodies, endogenous intoxication, circulating immune complexes.

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) является одним из наиболее тяжелых аутоиммунных воспалительных заболеваний соединительной ткани, приводящих к летальному исходу. Известно, что в течение 10 лет 28% больных СКВ умирают от поражения жизненно важных органов [14]. Частота встречаемости СКВ возрастает с каждым десятилетием: в период с 1950 по 1979 гг. она составляла 1,51 на 100 тыс. населения, с 1980 по 1992 гг. — 5,56 на 100 тыс. населения [16]. В Республике Крым заболеваемость СКВ за 2011–2014 гг. составила 5,6 на 100 тыс. населения. Рост заболеваемости в последнее десятилетие может быть следствием улучшения диагностической базы, расширения лабораторных критериев, увеличения выявляемости слабовыраженных форм данного заболевания [14].

В настоящее время существует множество противоречивых теорий, объясняющих этиологию данного заболевания, но современные исследования подтверждают мультифакториальность специфического волчаночного воспаления [15]. В качестве мощного триггера и индуктора аутоиммунного воспаления может выступать эндотоксин (ЭТ), или липополиса-

харид (ЛПС), грамотрицательной энтерофлоры, а также процессы усиления его транслокации по оси «слизистые оболочки — внутренние среды организма». Как известно в условиях патологии ЭТ является мощным провоспалительным фактором, поликлональным активатором Т- и В-лимфоцитов. Клинический спектр проявлений его воздействия на организм находится в диапазоне от лихорадочного состояния до эндотоксического шока [12, 17].

Интегральный эффект воздействия ЭТ на организм зависит как от его количества, так и от состояния эндотоксинсвязывающих гуморальных и клеточных систем организма.

Цель данной работы заключалась в изучении состояния гуморального звена антиэндотоксического ответа иммунитета (АЭИ) и его влияния на состояние общего гуморального звена иммунитета у больных СКВ и в исследовании показателей системного воспаления и эндогенной интоксикации.

Материалы и методы

Нами было обследовано 48 пациентов ревматологического отделения КРУ КБ им. Н.А. Семашко г. Симферополя с диагнозом системная красная волчанка в период с 2011 по 2014 гг.

Контрольную группу составили 40 относительно здоровых доноров. Материалом исследования послужила свежемороженая сыворотка крови, полученная методом центрифугирования цельной крови, взятой с письменного разрешения пациентов и доноров. После заморозки сыворотка доставлялась в лабораторию клинической иммунологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, с соблюдением холодовой цепочки. Средний возраст больных составил $36,4 \pm 1,8$ года, минимальный возраст 19 лет, максимальный — 72 года, средний стаж заболевания составил $8,0 \pm 1,4$ года, катамнез заболевания составил от полугода до 25 лет. Женщины преобладали в исследовании и составили 89,6%. Распределение больных по степени активности заболевания было следующим: с первой степенью активности — 41,7%, со второй — 58,3%.

Антиэндотоксиновые антитела классов А, М и G (соответственно анти-ЛПС-IgA, анти-ЛПС-IgM и анти-ЛПС-IgG) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. В качестве антигена использовали коммерческий препарат ЛПС *Escherichia coli* K235 (Sigma Chem. Co., США). Уровни анти-ЛПС-IgA, анти-ЛПС-IgM и анти-ЛПС-IgG выражали в условных единицах оптической плотности (ед. ОП) при длине волны 492 нм (E492), используя протоколы, разработанные на базе лаборатории клинической иммунологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского [3].

Концентрацию общих иммуноглобулинов определяли микротурбидиметрическим методом с использованием моноспецифических овечьих сывороток к иммуноглобулинам человека класса А, М и G (IgA, IgM и IgG), полученные в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.И. Гамалеи (Москва, Россия).

Содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови больных определяли «сэндвич»-вариантом тИФА с использованием биотин-стрептавидиновой системы усиления сигнала. Содержание СРБ выражали в мг/мл.

Для оценки эндогенной интоксикации (ЭИ) определяли содержание молекул средней массы, которое оценивали по спектру поглощения в ультрафиолете безбелковых фракций плазмы или сыворотки крови [7]. Количество средних молекул оценивали по поглощению при длине волн 260 и 280 нм.

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли методом преципитации в 4,2% растворе полиэтиленгликоля (PEG) [4].

Количество ЦИК в сыворотке крови выражали в условных единицах.

Расчеты и статистическую обработку данных осуществляли лицензионным пакетом Microsoft Office Excel 2007 и лицензионной программой MedStat (г. Донецк, Украина). При этом проводили проверку выборок на нормальность с последующим расчетом достоверности параметрическим методом по t-критерию Стьюдента и критерию Шаффе, непараметрическими методами по T-критерию Вилкоксона (для связанных выборок) и H-критерию Крускала–Уоллиса (являющимся обобщением U-критерия Манна–Уитни для несвязанных выборок), расчет корреляционных связей по коэффициенту Пирсона и Спирмена, а также построение уравнения линейной регрессии [11].

Результаты

В ходе исследования уровня специфических антиэндотоксиновых антител классов А, М и G были получены результаты, представленные на рисунке 1.

При изучении специфических антиэндотоксиновых антител классов А, М и G в периферической крови было установлено, что достоверно уровень анти-ЛПС-IgA у больных СКВ не отличался от такового в контрольной группе и составил $0,186 \pm 0,011$ ед. ОП ($p = 0,211$). Медиана уровня анти-ЛПС-IgM у больных СКВ составила $0,155 \pm 0,024$ ед. ОП и достоверно не отличался от такового в группе контроля ($p = 0,072$). При этом статистически значимые отличия уровней антител у больных СКВ в сравнении с контрольной группой были выявлены только при изучении анти-ЛПС IgG, средний уровень которого составил $0,744 \pm 0,041$ ед. ОП. Медиана уровня анти-ЛПС-IgG у больных СКВ оказалась достоверно выше (в 2,5 раза), чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

При определении уровней общих сывороточных иммуноглобулинов были получены результаты, представленные на рисунке 2. Все вариационные ряды не отличались от нормального распределения, а уровни общих IgA и IgM достоверно не отличались от таковых в группе сравнения. Концентрация IgG достоверно была выше у больных СКВ всего на 5%.

При изучении уровня эндогенной интоксикации организма больных СКВ, выявлено увеличение эндогенной интоксикации на 13,9% (статистическая значимость составила $p = 0,002$). Уровень концентрации молекул средней массы и индекс ЭИ представлены в таблице.

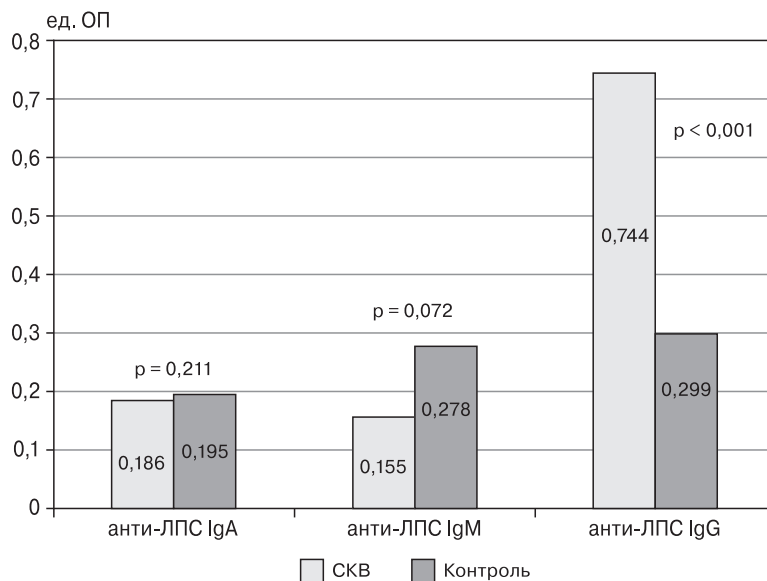


Рисунок 1. Уровни специфических антиэндотоксиновых антител у больных СКВ и лиц контрольной группы

Так же нами выявлено увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов у больных СКВ в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой, что составило $19,29 \pm 1,55$ у.е. (критерий Стьюдента $p < 0,001$, критерий Шеффе $p < 0,01$). В среднем уровень СРБ в группе исследования был увеличен в 6,8 раз по сравнению с контролем, медиана составила $16,55 \pm 4,51$ мг/мл (I квартиль — 7,75 мг/мл, III квартиль — 32,79 мг/мл), W-критерий Вилкоксона составил $p < 0,001$, H-критерий Крускала–Уоллиса: $p < 0,001$. Данные об уровне СРБ и циркулирующих иммунных комплексов представлены в таблице.

Обсуждение

Анализируя данные исследования, нами обнаружено увеличение уровня Анти-ЛПС-IgG, увеличение уровня СРБ, эндогенной интоксикации и ЦИК, незначительное увеличение общего IgG у больных СКВ по сравнению с контрольной группой. В ходе изучения корреляционных связей между вышеперечисленными показателями была обнаружена обратная корреляционная связь между анти-ЛПС-IgG и СРБ, коэффициент корреляции Пирсона $R = -0,341$ на уровне статистической значимости $p = 0,018$. Линейную зависимость можно

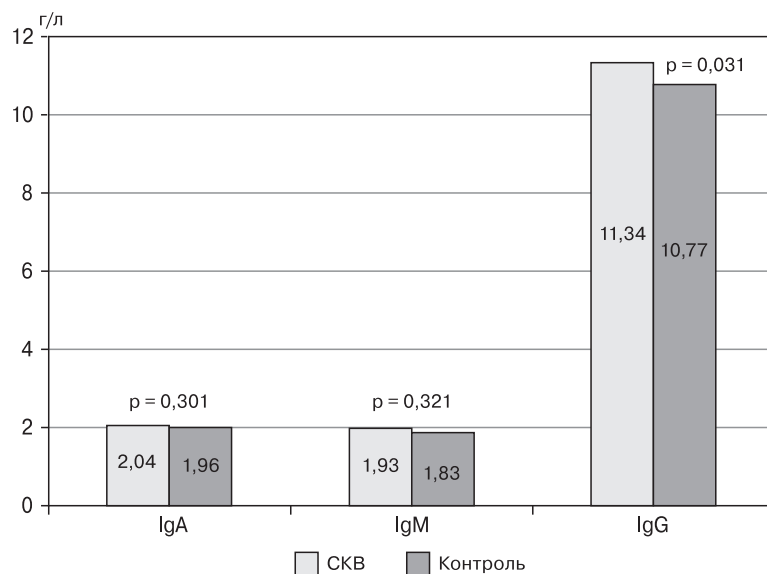


Рисунок 2. Уровни общих IgA, IgM и IgG у больных СКВ и лиц контрольной группы

ТАБЛИЦА. УРОВЕНЬ И ИНДЕКС ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ, СРБ И ЦИК В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ СКВ И ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

Значение	Группа	Среднее значение/ медиана (I–III квантили)	Ошибка среднего/ медианы	Статистическая значимость
Эндогенная интоксикация, при 260 нм (ед. ОП)	СКВ	0,060 М (0,051–0,086)	±0,004 М	p = 0,157 Н
	контроль	0,0718 С	±0,002 С	
Эндогенная интоксикация, при 280 нм (ед. ОП)	СКВ	0,125 М (0,11–0,143)	±0,007 М	p = 0,657 Н
	контроль	0,122 М (0,108–0,137)	±0,006 М	
Индекс эндогенной интоксикации (ед. ОП)	СКВ	2,064 С	±0,063 С	p = 0,002 S
	контроль	1,812 С	±0,047	
СРБ (мг/мл)	СКВ	16,55 М (7,75–32,79)	±4,52 М	p < 0,001 Н
	контроль	2,44 С	±0,3 С	
ЦИК (у.е.)	СКВ	19,29 С	±1,55 С	p < 0,001 S
	контроль	12,67 С	±1,12 С	

Примечание. С – среднее значение, М – медиана, Н – критерий Крускала–Уоллиса, S – критерий Стьюдента.

представить формулой: СРБ = 46,512 – (29,73 × Анти-ЛПС-IgG), коэффициент детерминации составил 0,117. Также обнаружена обратная зависимость между анти-ЛПС-IgG и индексом эндогенной интоксикации. Коэффициент корреляции Пирсона R = –0,290, на уровне значимости p = 0,045. Линейная модель регрессии можно представить формулой: ЭИ = 2,393 – (0,442 × Анти-ЛПС-IgG), коэффициент детерминации составил 0,084.

Исходя из вышеописанной формулы – уменьшение анти-ЛПС-IgG приводит к увеличению СРБ, что является показателем системного воспаления. Данная зависимость свидетельствует о том, что специфические антиэндоксинные антитела значимы в общей картине волчаночного воспаления и имеют протекторную функцию.

Полученная связь между анти-ЛПС-IgG и эндогенной интоксикацией показывает, что с увеличением ЭИ организма снижается специфическая гуморальная антиэндоксинная защита. Логично предположить, что недостаточная нейтрализация ЭТ специфическими антителами закономерно приводит к росту уровня системного воспаления и эндогенной интоксикации, усиливает эндотоксинзависимую поликлональную активацию аутореактивных клеток, стимулирует поражение органов-мишеней. Следовательно, при СКВ определение концентрации анти-ЛПС-IgG в периферической крови приобретает важное диагностическое значение как дополнительный лабораторный критерий тяжести течения

заболевания. С другой стороны, можно сделать предположение, что именно ЛПС грамотрицательных бактерий является фактором риска развития эндогенной интоксикации и формирования высокого системного и аутоиммунного воспаления при СКВ.

Отсутствие изменения концентрации специфического анти-ЛПС-IgM на фоне резкого увеличения титра анти-ЛПС-IgG отражает хронический характер чрезмерной транслокации ЭТ во внутреннюю среду организма. Следует отметить, что Потаповым А.Л. (2011 г.) при изучении гуморального звена антиэндоксинного ответа иммунитета и показателей системного воспаления в периоперационный период было обнаружено усиление продукции анти-ЛПС-IgM, где им отводится протекторная роль, влияющая даже на выживаемость пациентов [9]. Связав их результаты с нашими данными, можно предположить, что при острых воспалительных заболеваниях и состояниях протекторной функцией обладает анти-ЛПС-IgM, а при хронических и длительно текущих – анти-ЛПС-IgG.

Отсутствие ожидаемого изменения концентрации антиэндоксинных антител класса А, которые должны избыточно образовываться первыми на пути транслокации эндотоксина в направлении кишечник–слизистые–портальный и системный кровотоки на фоне гиперпродукции анти-ЛПС-IgG у больных СКВ, возможно является сочетанным результатом нескольких факторов. Известно, что IgA-зависимые плазмоциты повторно заселяясь

в селективные слизистые различных органов и систем, подвергаются терминальной дифференцировке под действием тканевого окружения и цитокинов и первыми реагируют на противовоспалительную терапию снижением своей активности [13]. Поэтому отсутствие достоверного увеличения специфического IgA можно трактовать как реакцию на пероральный прием цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов, применяемых нашими больными. Достоверно известно, что при СКВ поражаются слизистые оболочки практически всех органов и систем, усиливается их ишемия и микротромбообразование. Учитывая, что сывороточный IgA является строительным материалом для синтеза секреторного IgA, мы считаем, что отсутствие достоверных изменений уровня сывороточного IgA является закономерной сочетанной реакцией на морфологические, иммунные и терапевтические изменения, происходящие в слизистых оболочках пациентов. Также следует принять во внимание, что отсутствие увеличения антиэндотоксиновых IgA и IgM может являться следствием их усиленного потребления в ответ на хроническую транслокацию ЭТ. Похожие результаты были получены коллективом авторов, у больных хронической почечной недостаточностью, где было выявлено увеличение только специфического анти-ЛПС-IgG при нормальных значениях других классов антител на фоне эфферентной терапии [1]. Данное сходство полученных результатов можно трактовать тем, что почки, как при СКВ, так и при хронической болезни почек, являются важными органами-мишенями, участвующими в воспалительном процессе.

Также при СКВ нами была обнаружена слабая прямая корреляционная связь между возрастом больного и уровнем анти-ЛПС-IgA, коэффициент корреляции Пирсона составил: $R = 0,294$, на уровне значимости $p = 0,042$. При построении линейной модели (коэффициенте детерминации 0,086) зависимость можно представить формулой: Анти-ЛПС-IgA = $0,121 + (0,0018 \times \text{Возраст})$.

Корреляционная связь показывает, что с увеличением возраста пациента увеличивается количество анти-ЛПС-IgA. Данную закономерность можно трактовать как возрастное истощение возможностей естественных слизистых барьеров и соответственное усиление защитных иммунологических механизмов, способствующих нивелированию избыточного поступления эндотоксина в системный кровоток.

Также следует отметить закономерность увеличения как общего IgG, так и анти-ЛПС-

IgG без достоверно значимых изменений иных гомологичных иммуноглобулинов. Учитывая, что при определении уровня общего IgG исследовались все иммуноглобулины данного класса, то выявленное резкое увеличение анти-ЛПС-IgG и могло повлиять на увеличение общей фракции данных иммуноглобулинов.

Увеличение индекса ЭИ можно трактовать с различных точек зрения, так как эндогенная интоксикация является многофакторным синдромом. Учитывая это, ЭИ является синдромом, который негативно влияет на трофику и функциональное состояние слизистых оболочек, кожных покровов [4], гломерулярного аппарата почки, микрососудистого русла, бронхолегочной ткани [5], ткани центральной и периферической нервной системы [7], то есть именно тех органов, которые и являются мишенями при СКВ. Увеличение анти-ЛПС-IgG, описанное выше, подтверждает, что одной из основных причин ЭИ у больных СКВ может выступать именно липополисахарид грамотрицательной кишечной флоры. Поэтому для достижения управляемой ремиссии у больных СКВ следует использовать не только базисную, но и детоксикационную и элиминационную терапию, а также восстановление нормальной микрофлоры кишечника. Схожие положительные результаты от вспомогательной терапии были получены другими авторами при коррекции антиэндотоксинового гуморального иммунитета при остром воспалительном заболевании [2], а также в терапии воспалительных заболеваний кишечника [10].

Увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов у больных СКВ является характерным для течения данного заболевания. Хотя немаловажным является тот факт, что в формировании ЦИК имеет место хроническая грамотрицательная кишечная инфекция, которая может существенно повышать уровень ЦИК и усугублять степень поражения органов-мишеней.

Выводы

1. У больных СКВ выявлено резкое увеличение титра специфических анти-ЛПС-IgG и индекса ЭИ на фоне нормативного значения анти-ЛПС-IgA и анти-ЛПС-IgM, что свидетельствует о хронической эндотоксиновой агрессии.
2. Обнаруженные корреляционные связи между специфическим анти-ЛПС-IgG с одной стороны, и СРБ и ЦИК — с другой, подтверждают непосредственное влияние дисбаланса антиэндотоксинового ответа иммунитета на системное воспаление

у больных СКВ, поэтому можно считать, что данный дисбаланс играет весомую роль в поддержании аутоиммунного волчаночного воспаления.

3. Наличие высокого уровня ЦИК, СРБ, молекул средней массы является сочетанным результатом как аутоиммунного процесса, так и эндотоксинемии, что спо-

собствует поражению органов-мишеней, усугубляя клиническое течение СКВ. Поэтому элиминация ЛПС, нормализация состава кишечной биофлоры и усиление барьерных функций слизистых оболочек является новым приоритетным и патогенетически обоснованным направлением лечения больных СКВ.

Список литературы/References

1. Белоглазов В.А., Климчук А.В. Антиэндотоксиновый иммунитет и уровень С-реактивного белка у больных хронической болезнью почек, находящихся на диализе // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16, № 4. С. 25–28. [Biloglazov V.A., Klimchuk A.V. Antiendotoxin immunity and the level of C-reactive protein in patients with chronic kidney disease on dialysis. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik = Taurian Biomedical Bulletin*, 2013, vol. 16, no. 4, pp. 25–28. (In Russ.)]
2. Волков Д.Е., Сафина Н.А., Терещенко В.Ю., Зинкевич О.Д., Воронин В.Н., Устинов В.В., Мингазов Р.Г., Ситдииков Р.И. Системная эндотоксинемия и напряженность антиэндотоксинового гуморального иммунитета при использовании энтеросорбции в комплексном лечении острого холецистита и механической желтухи // Казанский медицинский журнал. 2002. Т. 83, № 6. С. 411–413. [Volkov D.E., Safina N.A., Tereshchenko V.Yu., Zinkevich O.D., Voronin V.N., Ustinov V.V., Mingazov R.G., Sitdikov R.I. Systemic endotoxemia and stress of antiendotoxin humoral immunity during enterosorption in combined treatment of acute cholecystitis and mechanical jaundice. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2002, vol. 83, no. 6, pp. 411–413. (In Russ.)]
3. Гриневиц Ю.А., Каменец Л.Я. Основы клинической иммунологии опухолей. Киев: Здоровье, 1986. С. 56–57. [Grinevich Yu.A., Kamenets L.Ya. *Osnovy klinicheskoi immunologii opukhlei* [Basics of clinical immunology of tumors]. Kiev: Zdorov'e, 1986, pp. 56–57]
4. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 3. С. 3–8. [Karyakina E.V., Belova S.V. Medium mass molecules as an integral indicator of metabolic disorders. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*, 2004, no. 3, pp. 3–8. (In Russ.)]
5. Киселева Р.Е. Современные аспекты эндотоксикоза // Успехи современного естествознания. 2006. № 6. С. 74–75. [Kiseleva R.E. Modern aspects of endotoxicosis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = The Successes of Modern Science*, 2006, no. 6, pp. 74–75. (In Russ.)]
6. Копытова Т.В. Молекулы средней массы как субстрат эндогенной интоксикации при тяжелых дерматозах // Успехи современного естествознания. 2006. № 9. С. 7–10. [Kopytova T.V. Mean mass molecules as substrate of endogenous intoxication in patients with strong dermatoses. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = The Successes of Modern Science*, 2006, no. 9, pp. 7–10. (In Russ.)]
7. Парахонский А.П., Цыганок С.С. Роль иммунопатологических механизмов в развитии синдрома эндогенной интоксикации // Фундаментальные исследования. 2008. № 4. С. 28. [Parakhonskiy A.P., Tsyganok S.S. Role of the immunopathological mechanisms in the development endogenous intoxication syndrome. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*, 2008, no. 4, p. 28. (In Russ.)]
8. Патент 70193А Украина, МПК А61К 31/01 (2006.01). Способ определения антител к липополисахаридам грамотрицательных бактерий / Гордиенко А.И., Белоглазов В.А.; заявитель и патентообладатель Крымский государственный медицинский университет (RU). № 70193А; заявл. 29.12.2003; опубл. 15.09.2004, бюл. № 9 [Patent 70193A Ukraine, IPC A61K 31/01 (2006.01). Sposob opredeleniya antitel k lipopolisakharidam gramotritsatel'nykh bakterii [Method for assaying antibodies against lipopolysaccharides of gram-negative bacteria] / Hordiienko A.I., Bilohlazov V.O.; appl. and patent holder Crimea State Medical University (RU). No. 70193A; stat. 29.12.2003; publ. 15.09.2004, Bul. # 9]
9. Потапов А.Л. Влияние различных подходов к ведению периоперационного периода на проявления системной воспалительной реакции после операций на почке и верхней трети мочеточника // Запорожский медицинский журнал. 2011. Т. 13, № 5. С. 47–49. [Potapov A.L. Effect of different approaches to management in perioperative period of manifestation of systemic inflammatory response after surgery on the kidney and third upper of ureter. *Zaporozhskii meditsinskiy zhurnal = Zaporozhye Medical Journal*, 2011, vol. 13, no. 5, pp. 47–49. (In Russ.)]
10. Федорова О.В., Федулова Э.Н., Тутина О.А., Коркоташвили Л.В. Эндогенная интоксикация при воспалительных заболеваниях кишечника у детей: обоснование эфферентной терапии // Современные технологии в медицине. 2011. № 3. С. 94–97. [Fedorova O.V., Fedulova E.N., Tutina O.A., Korkotashvili L.V. Endogenous intoxication in inflammatory bowel diseases in children: substantiation of efferent therapy. *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine*. 2011, no. 3, pp. 94–97. (In Russ.)]
11. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2002. 266 с. [Yunkеров V.I., Grigor'ev S.G. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskiy issledovaniy* [Mathematical and statistical processing of medical research data]. St. Petersburg: VMeda, 2002, 266 p.]
12. Diks S.H., Van Deventer S.J., Peppelenbosch M.P. Lipopolysaccharide recognition, internalisation, signalling and other cellular effect. *J. Endotoxin. Res.*, 2001, vol. 7, no. 5, pp. 335–348. doi: 10.1177/09680519010070050101
13. Fujihashi K., Kato H., Van Ginkel F.W., Koga T., Boyaka P.N., Jackson R.J., Kato R., Hagiwara Y., Etani Y., Goma I., Fujihashi K., Kiyono H., McGhee J.R. A revisit of mucosal IgA immunity and oral tolerance. *Acta Odont. Scand.*, 2001, vol. 59, no. 5, pp. 301–308, doi: 10.1080/000163501750541174

14. Gill J.M., Quisel A.M., Rocca P.V., Walters D.T. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am. Fam. Physician*, 2003, vol. 68, no. 11, pp. 2179–2187.
15. Mok C.C., Lau C.S. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Pathol.*, 2003, vol. 56, no. 7, pp. 481–490. doi: 10.1136/jcp.56.7.481
16. Scolding N.J., Joseph F.G. The neuropathology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2002, vol. 28, no. 3, pp. 173–189. doi: 10.1046/j.1365-2990.2002.00406.x
17. Yakovlev M.Yu. Elements of endotoxin theory of human physiology and pathology: systemic endotoxemia, endotoxin aggression and endotoxin insufficiency. *J. Endotoxin. Res.*, 2000, vol. 6, no. 2, p. 120.

Авторы:

Шадуро Д.В., ассистент и аспирант кафедры внутренней медицины № 2 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым;

Белоглазов В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 2 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым;

Гордиенко А.И., к.б.н., ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией клинической иммунологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым.

Authors:

Shaduro D.V., Assistant Professor and PhD Candidate, Department of Internal Medicine No. 2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea;

Beloglazov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea;

Gordienko A.I., PhD (Biology), Leading Researcher, Head of the Laboratory of Clinical Immunology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea.

Поступила в редакцию 22.03.2016
Принята к печати 18.04.2016

Received 22.03.2016
Accepted 18.04.2016