

ХЕМОКИНОВЫЕ МАРКЕРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАННИМ ОТТОРЖЕНИЕМ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

**Федоренко Т.В.^{1,2}, Колесникова Н.В.¹, Пашкова И.А.²,
Порханов В.А.², Губарева Е.А.¹, Кувевда Е.В.¹**

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора
С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Резюме. В настоящее время известно, что иммунологические биомаркеры могут стать более чувствительными методами неинвазивной диагностики отторжения трансплантата, чем используемые на сегодняшний день. Растущий объем исследований на моделях животных показывает, что хемокины, как активные участники иммунного процесса, могут быть использованы в этом качестве. Ранее в наших исследованиях была показана достоверная прогностическая значимость повышения IL-6, IL-2, IL-17a и IL-1ra в предоперационном периоде, как маркеров острого отторжения аллотрансплантата почки, а также среди исследуемых факторов роста периферической крови нами было сделано заключение, что резкое снижение содержания BDNF является диагностически значимым ранним признаком отторжения аллотрансплантата почки. Целью данного исследования является выявление прогностической роли сывороточного содержания хемокинов на предоперационном этапе с учетом выработки HLA-антител в период после трансплантации в риске развития отторжения аллотрансплантата почки. Проведен сравнительный анализ сывороточной концентрации хемокинов у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в терминальной стадии. Для этого у пациентов основных клинических групп за 6 часов до трансплантации оценивали содержание в крови Eotaxin (CCL11), GRO- α (CXCL1), IL-8 (CXCL8), IP-10 (CXCL10), MCP-1 (CCL2), MIP-1 α (CCL3), MIP-1 β (CCL4), SDF-1 α (CXCL12), RANTES (CCL5), MIG (CXCL9) методом мультиплексного иммунологического анализа, с использованием соответствующих тест-систем. Исследованиями показаны достоверные изменения ряда хемокинов у пациентов с ХБП относительно возрастного контроля, однако основными диагностически значимыми биомаркерами, ассоциированными с ранним отторжением трансплантируемой почки, следует считать повышение концентрации CCL2 и CCL4 хемокинов, а также резкое снижение CCL11. Маркером благоприятного течения посттрансплантационного периода можно считать достоверное снижение в периферической крови концентрации CXCL12. Появление HLA-антител у реципиентов также ассоциировано с повышенным содержанием в сыворотке крови CXCL8, CXCL10, CCL4 и CCL5.

Ключевые слова: трансплантация почки, хемокины, отторжение аллотрансплантата, трансплантационный иммунитет, биомаркер

Адрес для переписки:

Федоренко Татьяна Владимировна
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
350901, Россия, г. Краснодар, ул. Восточно-Кругликовская, 68-102.
Тел.: 8 (918) 387-79-09.
E-mail: fedorenko.tv@mail.ru

Address for correspondence:

Fedorenko Tatyana V.
Kuban State Medical University
350901, Russian Federation, Krasnodar, Vostochno-Kruglikovskaya str., 68-102.
Phone: 7 (918) 387-79-09.
E-mail: fedorenko.tv@mail.ru

Образец цитирования:

Т.В. Федоренко, Н.В. Колесникова, И.А. Пашкова, В.А. Порханов, Е.А. Губарева, Е.В. Кувевда «Хемокиновые маркеры, ассоциированные с ранним отторжением аллотрансплантата почки» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 4. С. 749-754. doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-749-754
© Федоренко Т.В. и соавт., 2019

For citation:

T.V. Fedorenko, N.V. Kolesnikova, I.A. Pashkova, V.A. Porkhanov, E.A. Gubareva, E.V. Kuevda "Chemokine markers associated with early rejection of kidney allograft", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 4, pp. 749-754. doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-749-754
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-4-749-754

CHEMOKINE MARKERS ASSOCIATED WITH EARLY REJECTION OF KIDNEY ALLOGRAFT

Fedorenko T.V.^{a, b}, Kolesnikova N.V.^a, Pashkova I.A.^b, Porkhanov V.A.^b, Gubareva E.A.^a, Kuevda E.V.^a

^a Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

^b S. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Abstract. It is known at the present time that immunological biomarkers may become more sensitive, non-invasive methods of graft rejection diagnosis than those currently used. A growing amount of studies in animal models shows that chemokines, as active participants in the immune process, may be used to this purpose. Our earlier studies have shown an important prognostic significance of IL-6, IL-2, IL-17a and IL-1ra increase in pre-operative period as markers of acute kidney allograft rejection. When assessing changes in studied peripheral blood growth factors, we concluded that a sharp decrease in BDNF content is a diagnostically significant early sign of kidney allograft rejection. The aim of this study was to identify the prognostic role of serum chemokine levels at the preoperative stage, taking into account the production of anti-HLA antibodies during the post-transplant period as a risk factor of kidney allograft rejection. A comparative analysis of chemokine serum concentrations was performed in the patients with terminal-stage chronic kidney disease (CKD). In the patients from main clinical groups, the blood cytokine levels were measured 6 hours before transplantation, i.e., Eotaxin (CCL11), GRO- α (CXCL1), IL-8 (CXCL8), IP-10 (CXCL10), MCP-1 (CCL2), MIP-1 α (CCL3), MIP-1 β (CCL4), SDF-1 α (CXCL12), RANTES (CCL5), MIG (CXCL9) by means of multiplex immunological assays, using appropriate test systems. The studies have shown significant changes in several chemokines in the CKD patients compared to age-matched controls. However, the following diagnostically significant biomarkers associated with early rejection of transplanted kidney should be considered: increased concentration of CCL2 and CCL4 chemokines, as well as an acute decrease in CCL11. Significantly decreased CXCL12 concentration in peripheral blood could be considered a marker of favorable posttransplant clinical course. Occurrence of HLA antibodies in recipients is also associated with elevated serum levels of CXCL8, CXCL10, CCL4, and CCL5.

Keywords: kidney transplantation, chemokines, allograft rejection, transplantation immunity, biomarker

Введение

В настоящее время известно, что иммунологические биомаркеры могут стать более чувствительными методами неинвазивной диагностики отторжения трансплантата, чем используемые на сегодняшний день [1]. Недавние достижения в методах анализа биомолекул, таких как гены, мРНК и белки, помогли определить биомаркеры, которые можно использовать для мониторинга отторжения трансплантированного органа [11]. Растущий объем исследований на моделях животных показывает, что хемокины, как активные участники иммунного процесса, могут быть использованы в этом качестве [4, 9, 12]. Также было показано, что концентрация хемокинов уменьшается в ответ на терапию отторжения, и их оценка у пациентов может иметь прогностическую ценность для мониторинга в до- и посттрансплантационном периоде [10].

В проведенных нами ранее исследованиях была показана достоверная прогностическая значимость повышения IL-6, IL-2, IL-17a и IL-1ra в предоперационном периоде, как маркеров острого отторжения аллотрансплантата поч-

ки [3]. Наряду с интерлейкинами, среди исследуемых факторов роста периферической крови пациентов с ХБП нами было сделано заключение, что резкое снижение содержания BDNF является диагностически значимым ранним признаком отторжения аллотрансплантата почки [2].

Все вышеизложенное обосновывает целесообразность исследования прогностической роли сывороточного содержания хемокинов на предоперационном этапе с учетом выработки HLA-антител в период после трансплантации в риске развития отторжения аллотрансплантата почки.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили образцы крови 58 пациентов (средний возраст $43,2 \pm 0,82$ лет; 67,24% мужчин и 32,76% женщин), которым в «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» (г. Краснодар) в период с января 2015 года по август 2016 г. была выполнена трансплантация донорской почки по поводу терминальной стадии ХБП (хроническая болезнь почек). У всех реципиентов предшествующие HLA-антитела не были выявлены, что свидетельствовало об от-

сутствии иммунизации антигенами главного комплекса гистосовместимости ранее.

В зависимости от характера течения посттрансплантационного периода (180 дней) и факта обнаружения HLA-антител, пациенты были распределены на 3 клинические группы: 1 группа – 43 (74,1%) пациента без HLA-антител и с неосложненным течением послеоперационного периода (без острого отторжения); 2 группа – 7 (12,1%) пациентов с HLA-антителами, но без клинических проявлений отторжения; 3 группа – 8 (13,8%) пациентов с осложненным течением послеоперационного периода (с острым отторжением), среди которых только у 2-х пациентов (25%) были выявлены HLA-антитела в этот период. Контрольную группу (4 группа) составили 20 человек (здоровые доноры крови) обоего пола, с возрастным диапазоном от 18 до 50 лет.

За 6 часов до трансплантации почки в периферической крови у реципиентов всех групп выполнялось количественное определение сывороточной концентрации хемокинов – Eotaxin (CCL11), GRO- α (CXCL1), IL-8 (CXCL8), IP-10 (CXCL10), MCP-1 (CCL2), MIP-1 α (CCL3), MIP-1 β (CCL4), SDF-1 α (CXCL12), RANTES (CCL5), MIG (CXCL9). Исследование выполняли методом мультиплексного анализа с использованием панели Simplex ProcartaPlex (eBioscience, США) и технологии xMAP (принцип проточной цитометрии). Идентификацию HLA-антител также осуществляли методом мультиплексного иммунологического анализа, с использованием соответствующих тест-систем (Gen-Prob, США), на проточном анализаторе Luminesx 200 по технологии xMap (бимолекулярные реакции на поверхности микросфер).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с применением статистической программы GraphPad Prism 6.0 с оценкой непараметрического U-теста Манна–Уитни (Mann–Whitney U). Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$ ($\leq 5\%$).

Результаты и обсуждение

При анализе медиан выборок концентрации содержания хемокинов семейства CXCL (англ. CXCL chemokine ligand) в сыворотке крови у пациентов с ХБП перед трансплантацией обращает на себя внимание достоверное повышение уровня хемокинов CXCL8 и CXCL10 (в 3,04 и 1,6 раза соответственно) в группе с неосложненным посттрансплантационным периодом, но с выявленными HLA-антителами (группа 2) по отношению к группе практически здоровых лиц, а также по отношению к другим группам (табл. 1). В то же время уровень CXCL1 был в 10,43 раза выше в той же группе (2 группа), в то время как в

остальных группах концентрация этого цитокина была ниже уровня обнаружения. Чрезмерное содержание этих цитокинов перед трансплантацией приводит к постоянному рекрутированию и активации гранулоцитарных лейкоцитов, а также движению CD4⁺ и CD8⁺T-лимфоцитов, макрофагов, натуральных клеток-киллеров и антигенпрезентирующих клеток к месту повреждения после трансплантации, где они будут вовлечены в посттрансплантационные иммунные процессы, что, в свою очередь, может повлиять на аллотрансплантационную биологию [5, 7, 12].

Проведенная оценка содержания CXCL12 в сыворотке крови пациентов с ХБП показала, что только в случае благоприятного течения посттрансплантационного периода имеет место его более низкий исходный уровень содержания в предоперационный период, чем у здоровых лиц и у пациентов с развившимся впоследствии острым отторжением почки. Это позволяет утверждать, что пониженная его концентрация является благоприятным фактором течения посттрансплантационного периода. С другой стороны, исходный повышенный уровень хемокинов семейства CXCL обеспечивает необходимые условия для гуморального иммунного ответа и выработки HLA-антител после трансплантации.

Сравнительный анализ данных семейства CC-хемокинов (англ. CC chemokine ligand) показал, что, несмотря на однонаправленное повышение CCL2 во всех клинических группах, достоверное его повышение (в 2,7 раза) наблюдается только в 3-й группе, то есть у пациентов с развившимся впоследствии острым отторжением аллотрансплантата (табл. 1). Хемокин CCL2 является мощным хемотаксическим фактором, который направляет инфильтрацию моноцитов и макрофагов в тканевые участки воспаления. В исследованиях на животных показано, что CCL2 играет важную роль в гуморальном отторжении трансплантата почки и сердца у мышей [4]. Что касается уровня содержания хемокинов, которые индуцируют хемотаксис клеток-эффекторов воспаления, то уровень CCL4 был достоверно выше во 2-й и 3-й группах (в 1,16 и 1,19 раза соответственно), а значительное повышение CCL5 (в 5,58 раза) наблюдалось только в группе с неосложненным посттрансплантационным периодом, но с выявленными HLA-антителами (группа 2). Оба этих белка способны индуцировать хемотаксис лейкоцитов и их адгезию к эндотелиальным клеткам, влияют на клеточный и гуморальный иммунный ответ, но основной их эффект – усиление антителогенеза.

Роль эотаксина CCL11 при трансплантации почки изучена недостаточно, хотя его значение отчасти продемонстрировано при транспланта-

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ХЕМОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ХПБ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПОЧКИ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CONCENTRATION OF CHEMOKINES IN THE SERUM OF PATIENTS WITH CKD PRIOR TO KIDNEY TRANSPLANTATION, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Группа/ Интерлейкины Group/ Interleukin	Группа 1 Отсутствие острого отторжения трансплантируемой почки и HLA- антител Group 1 Lack of acute rejection of the transplanted kidney and HLA- antibodies n = 43	Группа 2 Отсутствие острого отторжения трансплантируемой почки, HLA- антитела выявлены Group 2 Lack of acute rejection of the transplanted kidney, HLA-antibodies were revealed n = 7	Группа 3 Острое отторжение трансплантируемой почки, HLA- антитела выявлены только у 25% Group 3 Acute rejection of the transplanted kidney, HLA antibodies were detected only in 25% n = 8	Группа 4 Контроль (здоровые доноры) Group 4 Control (healthy donors) n = 20
GRO-α (CXCL1), пкг\мл pkg/ml	0 (0-0)	10,43 (2,52-45,37) p > 0,05	0 (0-0)	0 (0-0)
IL-8 (CXCL8), пкг\мл pkg/ml	0 (0-0)	3,04 (1,52-6,57) p = 0,008***	0 (0-0)	0 (0-0)
MIG (CXCL9), пкг\мл pkg/ml	94,61 (69,11-111,91) p > 0,05	92,72 (71,88-151,30) p > 0,05	84,23 (67,08-264,00) p > 0,05	63,85 (19,08-105,81)
IP-10 (CXCL10), пкг\мл pkg/ml	128,21 (120,74-154,46) p > 0,05	209,20 (179,53-276,69) p = 0,015**^	141,84 (135,79-249,23) p > 0,05	132,39 (80,68-166,14)
SDF-1α (CXCL12), пкг\мл pkg/ml	1219,04 (1169,63-1316,75) p = 0,03**^	1522,44 (1495,42-1626,92) p = 0,03*	1640,97 (1511,70-2612,19) p > 0,05	1915,65 (1741,34-2738,00)
MCP-1 (CCL2), пкг\мл pkg/ml	160,31 (143,73-184,71) p > 0,05	229,24 (215,56-263,57) p > 0,05	282,39 (253,21-320,34) p = 0,007***	101,03 (72,43-243,71)
MIP-1α (CCL3), пкг\мл pkg/ml	10,46 (9,51-10,78) p > 0,05	15,01 (13,54-17,82) p > 0,05	12,38 (11,69-41,50) p > 0,05	17,04 (9,85-21,23)
MIP-1β (CCL4), пкг\мл pkg/ml	762,60 (725,71-795,44) p > 0,05	854,80 (839,57-941,91) p = 0,002**	877,34 (847,38-909,68) p = 0,002**	734,25 (718,34-779,88)
RANTES (CCL5), пкг\мл pkg/ml	674,94 (536,66-882,88) p > 0,05	806,30 (760,91-1084,98) p = 0,007**	521,85 (410,51-585,37) p > 0,05	144,32 (134,76-535,18)
Eotaxin (CCL11), пкг\мл pkg/ml	152,68 (148,57-157,49) p > 0,05	175,44 (163,09-189,05) p > 0,05	94,16 (88,84-113,63) p = 0,0002****^	290,16 (168,55-331,20)

Примечание. *, **, *** – достоверность отличий от контроля; ^ – достоверность межгрупповых различий.

Note. *, **, ***, reliability of differences from control; ^, reliability of intergroup differences.

ции и патологии легких. Так, например, в работе Dosanjh A. установлено усиление экспрессии рецептора эозинофилов CCR3 (CC chemokine receptor 3) к эотаксину и повышение концентрации CCL11 (в 2,5 раза) при хроническом отторжении легкого [8]. Наряду с этим, исследованиями Asosingh K. и соавт. показано, что эотаксины (в том числе и CCL11) представляют собой семейство цитокинов, способствующих аномальной неоваскуляризации в воспаленных дыхательных путях [6]. В этой связи интерес представляют полученные в настоящем исследовании данные о довольно низком уровне CCL11 в группе пациентов с развившимся впоследствии острым отторжением аллотрансплантата почки (группа 3) по сравнению с нормой, а также таковым показателем у пациентов 1-й и 2-й клинической группы. Это дает основание считать пониженный уровень хемокина CCL11 в сыворотке крови до трансплантации неблагоприятным критерием выживания трансплантата почки.

Заключение

Анализ полученных данных в целом позволяет заключить, что характер изменения ряда хемоки-

нов в периферической крови пациентов с ХБП, регистрируемый до трансплантации, может быть ассоциирован с острым отторжением аллотрансплантата или с благоприятным течением посттрансплантационного периода. В частности, исходно повышенная концентрация CCL2 и CCL4, а также резкое снижение сывороточного CCL11 накануне трансплантации свидетельствует о высокой вероятности развития острого отторжения, тогда как маркером благоприятного течения посттрансплантационного периода можно считать достоверное снижение в периферической крови концентрации CXCL12. Важно отметить, что появление HLA-антител у реципиентов также ассоциировано с повышенным содержанием в сыворотке крови CXCL8, CXCL10, CCL4 и CCL5.

Таким образом, оценка сывороточной концентрации хемокинов (CCL2, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL8, CXCL10) у пациентов с ХБП до трансплантации аллогенной почки является необходимым и диагностически значимым компонентом программы предтрансплантационного лабораторного обследования.

Список литературы / References

1. Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятулина Р.С., Ракипов И.Г. Современные биомаркеры острого повреждения почек // Практическая медицина, 2014. №. 3 (79). [Alekseev A.V., Gilmanov A.Zh., Gatiyatullina R.S., Rakipov I.G. Recent biomarkers of acute renal injury. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2014, no. 3 (79). (In Russ.)]
2. Федоренко Т.В., Колесникова Н.В., Филиппов Е.Ф. Ранние интерлейкиновые маркеры риска острого отторжения при трансплантации почки // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11, №. 3. С. 541-543. [Fedorenko T.V., Kolesnikova N.V., Filippov E.F. Early interleukin markers of acute risk of renal transplantation. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11, no. 3, pp. 541-543. (In Russ.)]
3. Федоренко Т.В., Колесникова Н.В., Филиппов Е.Ф. Факторы роста – предикторы острого отторжения трансплантата почки // Молекулярная медицина, 2018. С. 376-377. [Fedorenko T.V., Kolesnikova N.V., Filippov E.F. Growth factors – predictors of acute kidney transplant rejection. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*, 2018, pp. 376-377. (In Russ.)]
4. Abe T., Su C.A., Iida S., Baldwin Lii W.M., Nonomura N., Takahara S., Fairchild R.L. Graft-derived CCL2 increases graft injury during antibody-mediated rejection of cardiac allografts. *Am. J. Transplant.*, 2014, Vol. 14, no. 8, pp. 1753-1764.
5. Amrouche L., Desbuissons G., Rabant M., Sauvaget V., Nguyen C., Benon A., Barre P., Rabaté C., Lebreton X., Gallazzini M., Legendre C., Terzi F., Anglicheau D. MicroRNA-146a in human and experimental ischemic AKI: CXCL8-dependent mechanism of action. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2017, Vol. 28, no. 2, pp. 479-493.
6. Asosingh K., Vasanji A., Tipton A., Queisser K., Wanner N., Janocha A., Grandon D., Anand-Apte B., Rothenberg M.E., Dweik R., Erzurum S.C. Eotaxin-rich proangiogenic hematopoietic progenitor cells and CCR3⁺ endothelium in the atopic asthmatic response. *J. Immunol.*, 2016, Vol. 196, no. 5, pp. 2377-2387.
7. Burke S.J., Lu D., Sparer T.E., Masi T., Goff M. R., Karlstad M.D., Collier J.J. NF-κB and STAT1 control CXCL1 and CXCL2 gene transcription. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2013, Vol. 306, no. 2, pp. E131-E149.
8. Dosanjh A. Activation of eosinophil CCR3 signaling and eotaxin using a bioinformatics analysis of a mouse model of obliterative airway disease. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2014, Vol. 34, no. 7, pp. 543-546.
9. Lee C.M., Peng H.H., Yang P., Liou J.T., Liao C.C., Day Y.J. CC Chemokine Ligand-5 is critical for facilitating macrophage infiltration in the early phase of liver ischemia/reperfusion. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, p. 3698.
10. Liu B., Li J., Yan L.N. Chemokines in chronic liver allograft dysfunction pathogenesis and potential therapeutic targets. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013, Vol. 2013, 325318, 15 p. doi: 10.1155/2013/325318.

11. Sigdel T.K., Sarwal M.M. Recent advances in biomarker discovery in solid organ transplant by proteomics. *Expert Rev. Proteomics*, 2011, Vol. 8, no. 6, pp. 705-715.
12. Zhuang J., Shan Z., Ma T., Li C., Qiu S., Zhou X., Lin L., Qi Z. CXCL9 and CXCL10 accelerate acute transplant rejection mediated by alloreactive memory T cells in a mouse retransplantation model. *Exp. Ther. Med.*, 2014, Vol. 8, no. 1, pp. 237-242.

Авторы:

Федоренко Т.В. — аспирант ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; биолог лаборатории разработки и изучения новых методов лечения ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Колесникова Н.В. — д.б.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Пащикова И.А. — д.м.н., руководитель КККЦОД ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Порханов В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный врач ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Губарева Е.А. — к.м.н., заведующая лабораторией фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Куведя Е.В. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Authors:

Fedorenko T.V., PhD Student, Kuban State Medical University; Biologist, Laboratory of Development and Studying New Methods of Treatment, S. Ochapovsky Research Institute — Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Kolesnikova N.V., PhD, MD (Biology), Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Pashkova I.A., PhD, MD (Medicine), Head, Krasnodar Regional Transplantology Center, S. Ochapovsky Research Institute — Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Porkhanov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Chief Physician, S. Ochapovsky Research Institute — Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Gubareva E.A., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Fundamental Research in Regenerative Medicine, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Kuevda E.V., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Fundamental Research in Regenerative Medicine, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Поступила 29.10.2018
Отправлена на доработку 08.11.2018
Принята к печати 12.11.2018

Received 29.10.2018
Revision received 08.11.2018
Accepted 12.11.2018