

УДК 612.017.1:616.5-008.9; 606:577.151.5; 577.083.3

©Коллектив авторов

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ КАТАБОЛИЗМА НУКЛЕОПРОТЕИНОВ НА МОДЕЛИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ В ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.С. Трофименко^{1}, И.П. Гонтарь¹, О.В. Парамонова²,
Е.С. Симакова¹, И.А. Зборовская¹*

¹НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН,
400138, Волгоград, ул. Землячки, 76; тел.: (8442)78-90-92; эл. почта: a.s.trofimenko@mail.ru

²Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

На экспериментальной модели, воспроизводящей основные нарушения катаболизма нуклеопротеинов при системной красной волчанке (СКВ), изучена эффективность и безопасность коррекции данных расстройств с помощью экстракорпоральной перфузии крови через магнитоуправляемые гранулы, содержащие ДНКазу I и C1q. В эксперименте использовали 20 крыс, которые были рандомизированы в основную подгруппу и подгруппу плацебо-контроля. В основной группе удалось достигнуть статистически значимого снижения высоких уровней циркулирующих иммунных комплексов и ДНК плазмы, а также добиться достоверного уменьшения концентрации креатинина плазмы и содержания депозитов IgG в почках по сравнению с плацебо-перфузией. В рамках острого эксперимента не было отмечено гибели животных, значительной деструкции форменных элементов и признаков гепатотоксичности.

Ключевые слова: системная красная волчанка, экстракорпоральная терапия, C1q, ДНКазы I, индуцированная модель

DOI: 10.18097/PBMC20156105622

ВВЕДЕНИЕ

Лечение системной красной волчанки (СКВ) представляет собой редкий в современной медицине пример “высокой планки” эффективности лечения, основные принципы которого были разработаны более полувека назад. Несмотря на интенсивное изучение СКВ, принципиально улучшить классическую схему неспецифической иммуносупрессивной терапии, включающую глюкокортикостероиды, цитостатики, аминохинолиновые препараты и плазмаферез, пока не удалось [1]. В последние годы для лечения СКВ стали активно использоваться новые для ревматологов цитостатические иммунодепрессанты (микофенолата мофетил, циклоспорин), а также моноклональные антитела к поверхностным маркерам В-лимфоцитов (ритуксимаб, эpratузумаб) и к эндогенному стимулятору В-лимфоцитов (белimumаб). Однако всем им присущ главный недостаток традиционных методов лечения – неспецифический характер иммуносупрессии,

который ограничивает их применение вследствие значительного повышения риска инфекционных осложнений [2, 3].

С учётом имеющихся к настоящему времени данных, принято считать, что выработка характерных для СКВ патогенных аутоантител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и нуклеосомам в значительной степени инициируется резким повышением содержания продуктов распада хроматина во внеклеточной среде вследствие нарушения элиминации последних [4]. По современным представлениям, внеклеточные дезоксирибонуклеопротеины ядерного происхождения не несут какой-либо значимой физиологической функции [5]. Следовательно, можно предположить, что процессинг аутореактивных эпитопов ДНК и нуклеосом при помощи дезоксирибонуклеазы I типа (ДНКазы I) у больных СКВ будет способствовать снижению выработки патогенных антител и распаду ДНК-содержащих иммунных комплексов.

* - адресат для переписки

С учётом особенностей фармакодинамики и фармакокинетики этого фермента лечебное воздействие путём экстракорпоральной перфузии крови через ДНКазу I, иммобилизованную на магнитоуправляемых гранулах (МГ), представляется наиболее перспективным подходом. Кроме того, для уменьшения высвобождения в кровоток патогенных анти-дсДНК, содержащихся в циркулирующих иммунных комплексах (ЦИК), а также для потенцирования эффекта фермента, при перфузии через иммобилизованную ДНКазу I *in vivo* целесообразно применение в качестве адьюванта иммобилизованного C1q-компонента комплемента [6]. Используя перфузию изолированной крови больных СКВ *in vitro* через комбинированный сорбент (содержащий смесь иммобилизованных ДНКазы I и C1q) нами ранее была показана эффективность данной модификации экстракорпоральной терапии для снижения ЦИК и циркулирующей ДНК [7]. Для дальнейшего исследования эффективности и безопасности этого метода лечения нами была успешно адаптирована экспериментальная модель на крысах, воспроизводящая основные нарушения катаболизма ДНК, характерные для СКВ [8].

Целью заключительной части нашего исследования являлась оценка эффективности и переносимости ДНКазы I при лечении СКВ, используя экспериментальную модель нарушения катаболизма ДНК на самках крыс линии Вистар.

МЕТОДИКА

Основные морфометрические параметры животных, протокол моделирования, методы регистрации исследуемых биомаркеров, используемые статистические показатели и аббревиатуры были подробно охарактеризованы нами ранее [8]. Для использования в рамках методов аналитической статистики титры трансформировали путём логарифмирования.

Для получения МГ бычьей панкреатическую ДНКазу I (“Sigma-Aldrich”, США) использовали в виде водного раствора с активностью 100 ед. Кунитца/мл [9]. Иммобилизацию производили методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота с включением магнитного материала по методу Гонтаря и соавт. [6]. В органическую фазу при нагревании до +90°C добавляли эмульгатор и гидрофильные частицы окиси железа, перемешивали и переносили в охлажденную до +4°C органическую среду с последующим добавлением мономеров полиакриламидного геля и вышеупомянутого раствора ДНКазы I. Таким образом на поверхности инертной железосодержащей полиакриламидной гранулы создавался слой с концентрированным антигеном. Полученные гранулы имели форму правильных сфер с диаметром от 10 до 100 мкм. Удельная активность иммобилизованной ДНКазы I составила 65,2±1,7 ед. Кунитца/мл в пересчёте на изолированный объём гранул. C1q-содержащие МГ получали

аналогичным способом, используя раствор C1q (“Sigma-Aldrich”) с концентрацией 1 мг/мл. МГ-плацебо синтезировали тем же методом без добавления иммобилизуемого вещества.

Дизайн эксперимента был построен по принципу рандомизированного плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах. Животным, рандомизированным в основную подгруппу, производили перфузию крови *in vivo* через смесь МГ с иммобилизованной ДНКазой I и МГ с иммобилизованным C1q; крыс контрольной подгруппы подвергали аналогичной процедуре с МГ-плацебо. Эффективность и безопасность перфузии оценивали, сопоставляя в этих подгруппах динамику лабораторных показателей: титр IgG, фиксированных в почках (IgG_ф), концентрации ЦИК, ДНК, анти-дсДНК, форменных элементов крови (Э, Л, Т), общего белка (ОБ) и креатинина крови (Кр), активность АсАТ и АлАТ, а также времени свертывания крови (ВСК). Объём выборочной совокупности, необходимый для оценки различий первичной конечной точки (IgG_ф) между двумя подгруппами крыс, рассчитывали, оценивая вариабельность показателя с помощью ранее опубликованных данных [10]. Минимальный уровень различий принимали равным 2 рангам, альфа-риск – 0,05, бета-риск – 0,10. Определённый таким образом необходимый объём обеих подгрупп составил 20 животных.

Контур для перфузии *in vivo* состоял из приводящей и отводящей магистралей, реакционной мини-колонки CRC (“MoBiTec GmbH”, Германия), перистальтического насоса, установленного на приводящую магистраль, и пузырьковой ловушки на отводящей магистрали. Перед перфузией контур дезинфицировали 70% этиловым спиртом. Для экспериментов с животными основной группы рабочую камеру мини-колонки объёмом 0,2 мл, ограниченную фильтрами с размером пор 35 мкм, заполняли смесью МГ с иммобилизованной ДНКазой I и МГ с иммобилизованным C1q в пропорции 3:1 (объём : объём), соответственно. Для контрольной группы использовали МГ-плацебо. Общий объём контура (без учёта объёма, вытесненного МГ) составлял 5,7 мл.

Сразу после выполнения моделирующего протокола крысу наркотизировали. Подключение контура осуществляли вено-венозным способом путем катетеризации бедренных вен, используя иглы-“бабочки” диаметром 26-27G, к которым присоединяли коммутирующие магистрали. После заполнения контура кровью в отводящую магистраль вводили 10 мл стерильного 0,9% раствора NaCl с температурой 37°C, содержащего гепарин (150 ЕД/кг массы тела). Перфузию проводили со скоростью 1 мл/мин до достижения суммарного объёма перфузии 100 мл/кг массы тела, затем отбирали образцы венозной крови. Крысу декапитировали, тщательно обескровливали и извлекали почки. Последние разделяли на блоки размером до 0,5 см³, быстро замораживали в потоке сжатого CO₂ и хранили при -40°C.

Таблица. Динамика показателей эффективности в основной и контрольной подгруппах после перфузии.

Показатель	Подгруппы		p
	Основная	Контрольная	
Концентрация ЦИК, Ед			
до перфузии, М (95%ДИ)	7,01 (6,28 – 7,74)	7,05 (6,32 – 7,78)	0,928*
после перфузии, М (95%ДИ)	2,37 (1,49 – 3,25)	7,18 (6,55 – 7,81)	0,004*
ΔЦИК, М (95%ДИ)	-4,64 (-5,35 – -3,93)	0,13 (-0,28 – 0,54)	<0,001*
ТП, % (95%ДИ)	-66,33 (-96,02 – -36,64)	1,84 (-6,49 – 10,17)	<0,001^
Концентрация ДНК, нг/мл			
до перфузии, М (95%ДИ)	126,12 (103,80 – 148,44)	121,12 (100,74 –141,50)	0,629*
после перфузии, М (95%ДИ)	60,73 (48,89 – 72,57)	111,09 (97,66 – 124,52)	<0,001*
ΔДНК, М (95%ДИ)	-65,39 (-80,04 – -50,74)	-10,03 (-21,26 – 1,20)	<0,001*
ТП, % (95%ДИ)	-51,85 (-75,80 – -27,90)	-8,28 (-22,36 – 5,86)	0,009^
Концентрация анти-дсДНК, МЕ/мл			
до перфузии, М (95%ДИ)	55,53 (45,27 – 65,79)	55,39 (44,77 – 66,01)	0,993*
после перфузии, М (95%ДИ)	61,24 (49,76 – 72,72)	54,30 (47,98 – 60,62)	0,821*
ΔАнти-дсДНК, М (95%ДИ)	5,71 (-3,41 – 16,25)	-1,09 (-3,82 – 1,64)	0,560*
ТП, % (95%ДИ)	10,36 (-8,96 – 29,68)	-1,97 (-11,68 – 7,70)	0,274^

Примечание: * - непарный t-критерий Стьюдента; ^ - точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате рандомизации были сформированы основная подгруппа и подгруппа плацебо-контроля, численностью по 10 животных в каждой из них. Сравнение подгрупп по доперфузионным значениям показателей эффективности и безопасности не выявило статистически значимых отличий ни по одному из упомянутых показателей (таблица).

По окончании перфузии через МГ не отмечали случаев тромбообразования внутри контура или утечки гранул за пределы рабочей камеры мини-колонок. Также не было отмечено ни существенного ухудшения общего состояния животных (нарушений жизненно важных функций, пирогенных реакций, значительных наружных кровотечений), ни их гибели.

Основная подгруппа

Показатели эффективности. После проведения перфузии в основной подгруппе наблюдали снижение средней концентрации ЦИК до 2,37 (1,49 – 3,25) Ед и средней концентрации ДНК до 60,73 (48,89 – 72,57) нг/мл, что приближалось к средним значениям этих маркеров до моделирования (таблица). Различия между средними значениями до и после перфузии были статистически значимыми как для ЦИК, так и для ДНК ($p < 0,001$ для обоих показателей; парный критерий Стьюдента [ПКС]). Напротив, средняя концентрация анти-дсДНК после перфузии несколько увеличивалась до 61,24 (49,76 – 72,72) МЕ/мл, не достигая, однако, статистически значимого уровня отличия по сравнению с доперфузионным значением. При сравнении средних ТП этих

маркеров (таблица) отмечено пропорциональное уменьшение концентрации как ЦИК, так и ДНК – на 66,33% и 51,85%, соответственно. Напротив, ТП анти-дсДНК был положительным, не достигая при этом достоверного отличия от нуля, что отражает эффект иммобилизованного C1q.

В результате поиска статистических взаимосвязей между конечными точками исследования в основной подгруппе выявлены следующие корреляции: для титра IgG_Ф и ΔДНК $r = -0,716$ ($p = 0,020$), для титра IgG_Ф и ΔЦИК $r = -0,655$ ($p = 0,034$), для титра IgG_Ф и Δанти-дсДНК $r = 0,314$ ($p = 0,039$). Такое сочетание может отражать зависимость между величиной эффекта иммобилизованного фермента и интенсивностью формирования депозитов ИК в почках. Кроме того, зафиксирована обратная корреляция умеренной силы между ΔЦИК и ΔДНК, близкая к статистически значимому уровню ($r = -0,311$; $p = 0,055$).

Показатели безопасности. Исходные и конечные значения концентраций Э, Т, ОБ, а также активность АсАТ и АлАТ находились внутри границ нормальных диапазонов. Превышения верхних границ референтных интервалов до перфузии зарегистрированы для концентрации Л ($n = 4$ (40,0%)), а после перфузии – для концентрации Л ($n = 9$ (90,0%)), Кр ($n = 6$ (60,0%)) и ВСК ($n = 3$ (30,0%)).

Среди всех изученных нами маркеров безопасности статистически значимые изменения средних значений после перфузии были выявлены лишь для концентраций Л, Кр и ВСК (рис. 1) (для каждого из показателей $p < 0,001$ [ПКС]). Средние величины абсолютных показателей

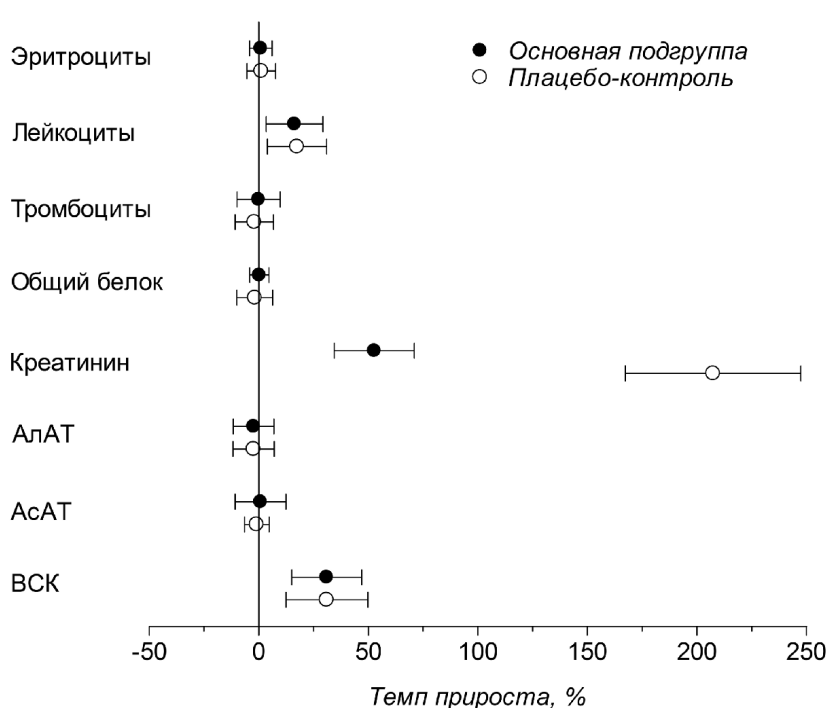


Рисунок 1. Темпы прироста показателей безопасности в основной и контрольной подгруппах после перфузии *in vivo*. Представлены средние значения и 95%ДИ.

динамики, вычисленные при сопоставлении значений до и после перфузии *in vivo*, составили: $\Delta\mathcal{E}=0,07 (-0,16-0,30) \cdot 10^{12} \text{ л}^{-1}$, $\Delta\text{Л}=2,13 (1,29-2,97) \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$, $\Delta\text{Т}=-16,55 (-34,25-1,15) \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$, $\Delta\text{ОБ}=0,25 (-0,70-1,20) \text{ г/л}$, $\Delta\text{Кр} = 15,86 (12,70-19,02) \text{ мкмоль/л}$, $\Delta\text{АлАТ}=-0,01 (-0,11-0,09) \text{ мкмоль/(ч·мл)}$, $\Delta\text{АсАТ} = 0,01 (-0,10-0,12) \text{ мкмоль/(ч·мл)}$, $\Delta\text{ВСК}=82,99 (73,57-92,41) \text{ с}$. Наибольший темп прироста в ходе перфузии был продемонстрирован для содержания Л (16,35%), концентрации Кр (52,73%) и ВСК (31,08%); у остальных показателей существенного отличия от нулевых значений выявлено не было (рис. 1). Наряду с отсутствием признаков тромбообразования в контуре, динамика ВСК отражала адекватность дозы гепарина, использованной нами при проведении перфузии. Тенденция к увеличению содержания лейкоцитов крови, отмечавшаяся на этапе моделирования [8], сохранялась и после перфузии, что согласуется с нашей гипотезой о неспецифической реакции на введение содержащего хроматин экстракта как причине лейкоцитоза.

Отчетливых статистических взаимосвязей между показателями безопасности в основной подгруппе найдено не было. Однако, при сопоставлении показателей безопасности с показателями эффективности были обнаружены значимые корреляции: обратная между Кр и титром IgG_Φ ($r=-0,832$, $p=0,003$), а также прямые – между $\Delta\text{Кр}$ и $\Delta\text{ЦИК}$ ($r=0,638$, $p=0,047$) и между $\Delta\text{Кр}$ и $\Delta\text{ДНК}$ ($r=0,743$, $p=0,014$).

Контрольная подгруппа

Показатели эффективности. Средние значения лабораторных маркеров эффективности,

зарегистрированные у крыс контрольной подгруппы после проведения плацебо-перфузии, приведены в таблице. Существенных изменений ЦИК, ДНК и анти-ДНК по сравнению с доперфузионными уровнями также выявлено не было. Дополнительным аргументом в пользу отсутствия плацебо-эффекта являлось включение нуля в ДИ всех динамических показателей (таблица). Средний титр IgG_Φ в контрольной подгруппе после перфузии через МГ-плацебо составлял 0,051 (0,024–0,107). Высокое среднее значение титра подтверждало эффективность использованного протокола для моделирования иммунокомплексного нефрита. Также в контрольной подгруппе выявлены умеренно выраженные достоверные обратные корреляции между зарегистрированными после перфузии анти-дсДНК и титром IgG_Φ ($r=-0,665$; $p=0,036$), а также между ЦИК и анти-дсДНК ($r=-0,631$; $p=0,048$), что, по нашему мнению, отражало потребление сывороточных антител при формировании ИК *in situ* и в кровотоке.

Показатели безопасности. После выполнения плацебо-перфузии все исходные и конечные значения концентраций Э, Т, ОБ, а также активность АсАТ и АлАТ находились внутри границ нормальных диапазонов. Превышения верхних границ референтных интервалов зарегистрированы до перфузии для концентрации Л ($n=4$ (40,0%)), а после перфузии – для концентрации Л ($n=10$ (100,0%)), Кр ($n=9$ (90,0%)) и ВСК ($n=3$ (30,0%)). При сравнении средних значений показателей безопасности до и после перфузии через МГ-плацебо статистически значимые различия были выявлены для концентраций Л ($p=0,005$; [ПКС]), Кр ($p<0,001$; [ПКС]) и ВСК ($p<0,001$; [ПКС]).

В целом, у животных контрольной группы средняя концентрация Л демонстрировала отчётливую тенденцию к повышению, со значимыми отличиями в ходе как моделирования, так и перфузии. Кроме того, у крыс контрольной подгруппы после завершения в результате плацебо-перфузии наблюдалось статистически достоверное увеличение средней концентрации Кр и среднего ВСК (в обоих случаях $p < 0,001$, [ПКС]), при этом на предшествующей стадии исследования существенных изменений данных маркеров показано не было [8]. Эта динамика ВСК, Л и, в меньшей степени, Кр напоминала таковую в основной группе и интерпретировалась нами сходным образом.

Средние значения абсолютных показателей динамики, вычисленных при сопоставлении значений до и после плацебо-перфузии, были равны: $\Delta\mathcal{E}=0,08 (-0,14-0,30) \cdot 10^{12} \text{ л}^{-1}$, $\Delta\text{Л}=2,28 (1,40-3,16) \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$, $\Delta\text{T}=-11,42 (-27,06-4,22) \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$, $\Delta\text{ОБ}=-1,39 (-3,11-0,33) \text{ г/л}$, $\Delta\text{Кр}=64,79 (48,00-81,58) \text{ мкмоль/л}$, $\Delta\text{АлАТ}=-0,01 (-0,10-0,08) \text{ мкмоль/(ч·мл)}$, $\Delta\text{АсАТ}=-0,01 (-0,09-0,07) \text{ мкмоль/(ч·мл)}$, $\Delta\text{ВСК}=82,41 (75,76-89,06) \text{ с}$. Наибольший ТП в ходе перфузии был продемонстрирован для концентрации креатинина (207,33%), ВСК (31,08%) и содержания лейкоцитов (17,52%); у прочих маркеров существенной динамики выявлено не было (рис. 1). Корреляционных зависимостей между динамическими показателями безопасности в контрольной подгруппе обнаружить не удалось. При включении маркеров эффективности в область поиска была выявлена статистически значимая обратная корреляция между титром IgG_Φ и $\Delta\text{Кр}$ ($r=-0,829$, $p=0,002$).

Сравнение основной и контрольной подгрупп

Показатели эффективности. Статистически значимых различий между основной и контрольной подгруппами на этапе подготовки модели не было обнаружено ни по абсолютным значениям маркеров эффективности, ни в отношении их динамических показателей (таблица), что указывало на сопоставимость подгрупп к моменту начала перфузии. По завершении последней, были зарегистрированы отличия между подгруппами. Так, в основной подгруппе, подвергавшейся перфузии через МГ с ДНКазой I и C1q, средние уровни ЦИК и ДНК были достоверно меньше по сравнению с плацебо-контролем, что находило отражение и в отличиях подгрупп по динамическим характеристикам данных маркеров (таблица). Выраженные отличия между подгруппами были зарегистрированы также и для фиксированных в почках анти-дсДНК (IgG_Φ), титр которых после перфузии через МГ с ДНКазой I и C1q был достоверно ниже по сравнению с плацебо (рис. 2). Некоторое повышение концентрации анти-дсДНК в основной подгруппе по сравнению с плацебо не было, однако, статистически значимым. ДИ показателей, характеризующих динамику анти-дсДНК в обеих подгруппах на завершающем этапе исследования, включали нулевое значение, демонстрируя отсутствие достоверных отличий от последнего (таблица).

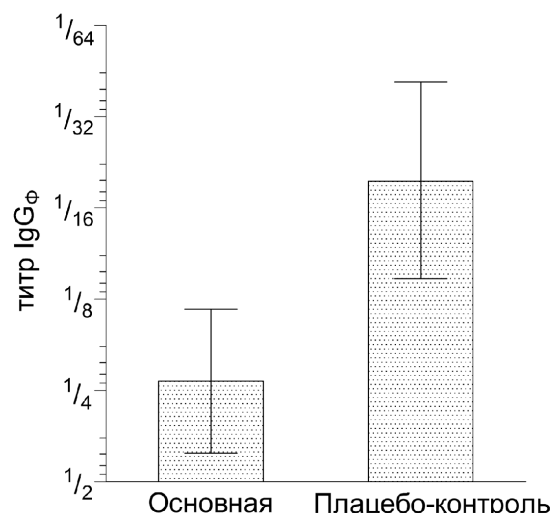


Рисунок 2. Титры фиксированных в почках IgG в основной и контрольной подгруппах. Представлены средние геометрические значения и 95%ДИ.

Показатели безопасности. Статистически значимых различий между основной и контрольной подгруппами до выполнения перфузии не было обнаружено ни по абсолютным значениям маркеров безопасности, ни в отношении их динамических показателей. Статистически значимое повышение концентрации лейкоцитов имело сходную выраженность в обеих подгруппах. После проведения перфузии *in vivo* прирост концентрации креатинина в основной подгруппе был намного меньше по сравнению с плацебо-контролем – 52,73% и 207,33%, соответственно (рис. 1). Посредством корреляционного анализа была обнаружена обратная зависимость между IgG_Φ и $\Delta\text{Кр}$, имевшаяся в обеих подгруппах. В основной подгруппе последний также прямо коррелировал с $\Delta\text{ЦИК}$ и $\Delta\text{ДНК}$. В целом, данные результаты свидетельствовали о том, что использованный нами протокол позволял моделировать не только формирование клубочковых депозитов ИК, но и связанное с ним нарушение фильтрационной функции. Эти данные являлись дополнительным аргументом в пользу валидности модели. Снижая количество ИК, фиксированного в почках, перфузия крови через МГ с ДНКазой I и C1q, по-видимому, могла уменьшать выраженность аутоиммунного воспаления в эксперименте. Следовательно, динамический контроль уровня креатинина, вероятно, способен не только служить маркером безопасности перфузии, но и косвенно отражать эффективность перфузии.

Уровни лейкоцитов и ВСК, отчётливо возrastавшие на заключительном этапе исследования (прирост около 17% и около 31%, соответственно), демонстрировали сопоставимую динамику в обеих подгруппах (рис. 1). Остальные показатели безопасности существенно не различались в рассматриваемых подгруппах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты исследования, следует отметить, что продемонстрированная нами высокая эффективность и безопасность перфузии через МГ с иммобилизованными ДНКазой I и C1q создаёт хорошие предпосылки для углублённого изучения свойств данного способа лечения СКВ в хроническом эксперименте. Необходимым условием проведения последнего является дальнейшее совершенствование созданной нами индуцированной модели с целью обеспечения более длительного – в течение нескольких недель и месяцев – повышения содержания внеклеточной ДНК и антител к ней. Помимо практических задач, такая модель может быть впоследствии использована для получения информации о важных аспектах патогенеза СКВ, в частности о взаимосвязи между процессом элиминации аутоантигенов и поддержанием иммунологической толерантности. Наконец, принимая во внимание дефицит методов специфической иммунокоррекции для лечения СКВ, полученные данные позволяют надеяться на внедрение разработанного нами метода в ревматологическую практику после прохождения установленного цикла доклинических и клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. (ред.) (2011) Клинические рекомендации. Ревматология, ГЭОТАР-Медиа, М.
2. Oglesby A., Shaul A.J., Pokora T., Paramore C., Cragin L., Dennis G., Narayanan S., Weinstein A. (2013) *Int. J. Rheumatol.*, Article ID 347520, 9 pages.
3. Borba H.H., Wiens A., de Souza T.T., Correr C.J., Pontarolo R. (2014) *BioDrugs*, **28**(2), 211-228.
4. Seredkina N., Van Der Vlag J., Berden J., Mortensen E., Rekvig O.P. (2013) *Mol.Med.*, **19**, 161-169.
5. Pisetsky D.S., Jiang N. (2006) *Scand. J. Immunol.*, **64**(3), 200-204.
6. Гонтарь И.П., Симакова Е.С., Трофименко А.С., Зборовская И.А. (2012) Патент РФ №2441674, Бюлл. Изобр. №4.
7. Зборовская И.А., Трофименко А.С., Гонтарь И.П., Романов А.И., Симакова Е.С., Парамонова О.В. (2013) *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, №3, 85-89.
8. Трофименко А.С., Гонтарь И.П., Парамонова О.В., Симакова Е.С., Зборовская И.А. (2015) *Биомед. химия*, **61**, 617-621.
9. Kunitz M. (1950) *J. Gen. Physiol.*, **33**(4), 349-362.
10. Van Bruggen M.C., Kramers C., Berden J.H. (1996) *Ann. Med. Intern.*, **147**(7), 485-489.

Поступила: 05. 05. 2014.

**EXTRACORPOREAL TREATMENT OF NUCLEOPROTEIN DISPOSAL DISORDERS
USING THE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS MODEL:
EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY IN A SHORT-TERM SIMULATED EXPERIMENT**

A.S. Trofimenko¹, I.P. Gontar¹, O.V. Paramonova², E.S. Simakova¹, I.A. Zborovskaya¹

¹Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology RAMS,
76 Zemlyachki str., Volgograd, 400138 Russia; e-mail: a.s.trofimenko@mail.ru

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Efficacy and safety of the extracorporeal blood perfusion through DNase I- and C1q-containing magnetic beads have been evaluated using the experimental model simulating the nucleoprotein disposal disorders in systemic lupus erythematosus (SLE). The study was performed using 20 rats in which the essential impairments of nucleoprotein catabolism typical for SLE were modeled. The animals were randomized into the experimental group and the placebo perfusion control group. Rats of the experimental group were characterized by the statistically significant reduction of increased levels of circulating immune complexes and plasma DNA as well as diminished levels of plasma creatinine and kidney IgG deposition as compared with placebo controls. During short-term experiment there were neither animal deaths nor substantial blood cell destruction and hepatotoxicity signs.

Key words: systemic lupus erythematosus, extracorporeal therapy, C1q, DNase I, biosimulation