

**SUMMARY****INDICES OF HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY WITH THE INDUCTION CHRONIC CATARRHAL RHINITIS IN RATS**

*M.D. TIMCHENKO, L.P. KALINOVSKAYA, O.F. MELNIKOV  
SI „Institute of Otolaryngology of NAMS of Ukraine”, Kyiv*

The aim was to determine the nature of the immunological changes during the development of eksperimentalno induced chronic catarrhal rhinitis.

Revealed that the development of chronic catarrhal rhinitis after 3 months of modeling synthesis is accompanied by opposite changes of hemolysins and agglutinins, change the functional activity of lymphocyte subpopulations that perform the function of killer, an increase in the number of eosinophils in peripheral blood and mast cells in the mucous membrane lining the nasal cavity, the appearance of serum IgE to alloantigens the connective tissue.

**ЗМІНА РІВНІВ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  ТА ІЛ-17) ТА РОЗЧИННИХ МОЛЕКУЛ АДГЕЗІЇ (VCAM-1 ТА E-СЕЛЕКТИНУ) У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАДІЇ (II ЧИ III) ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

*ЛУНЬОВА Г.Г., КРИВЕНКО Є.О.*

Вступ. Навіть при наявності адекватної патогенетичної терапії у хворих на хронічний гломерулонефрит (ХГН) ремісії хвороби не відбувається. Наслідком подальшого прогресування хвороби є поширення запального пошкодження ниркових клубочків з подальшим гломерулосклерозом і тубулоінтерстиціальним фіброзом та розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН). ХГН займає третє місце серед причин, які призводять до розвитку ХНН [1,2].

ХНН – це клінічний синдром, обумовлений незворотнім, переважно прогресуючим, пошкодженням нирки в наслідок різних патологічних станів. Одними з основних проявів ХНН є підвищення концентрації креатиніну та азоту сечовини крові та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) внаслідок склерозування ниркової тканини [3,4,5].

Клубочковою фільтрацією називають ультрафільтрацію води та низькомолекулярних компонентів плазми через клубочковий фільтр. У клінічній практиці має значення швидкість даного процесу, тобто фільтрація за одиницю часу. В нормі ШКФ становить 100-120 мл/хв. (20% величини ниркового кровотоку щохвилино) і вказує на функціональний стан нирок.

Відомо, що на протязі життя людини функція нирок постійно прогресивно знижується на 1% за рік (1-2 мл/хв), тому навіть у здорових осіб в похилому віці спостерігаються знижені показники ШКФ. Але при ряді захворювань, в тому числі і ХГН, цей процес значно прискорюється (12-15 мл/хв. на рік, а іноді до 3% щомісячно), що призводить до зниження функції нирок у більш молодому віці [5,6].

Для визначення ШКФ необхідними показниками є концентрація креатиніну сироватки крові з урахуванням статті, віку, маси тіла, які і застосовуються у формулах Cockcroft-Gault. Відомо, що рівень креатиніну в сироватці крові починає

підвищуватися при загибелі 50% клубочків, тому тривалий час показник ШКФ буде в межах норми через компенсаторні механізми в нирці. Формула Cockcroft-Gault була виведена за допомогою регресійного аналізу даних досліджень хворих з концентрацією креатиніну в сироватці крові від 0,99 до 1,78 мг/100 мл (87-158 мкмоль/л). Саме тому рівняння Cockcroft-Gault не слід застосовувати у хворих зі зниженням ШКФ нижче 30 мл/хв. [7,8,9].

За показником ШКФ визначається ступінь порушення ниркових функцій, а в останні роки на ньому ґрунтується сучасна класифікація хронічної хвороби нирок (ХХН), яка була прийнята 2-м з'їздом нефрологів України в 2005 році у м.Харков. За показником ШКФ виділяють V стадій ХХН. До I стадії відносять - ураження нирок з нормальною або збільшеною ШКФ ( $\geq 90$  мл/хв./1,73м<sup>2</sup>). II стадія характеризується, як ураження нирок з помірним зменшенням ШКФ (60-89 мл/хв./1,73м<sup>2</sup>). До III стадія відносять середній ступінь зниження ШКФ, початкова ниркова недостатність (30-59 мл/хв./1,73м<sup>2</sup>). IV стадія характеризується, як значний ступінь зниження ШКФ, виражена ниркова недостатність (15-29 мл/хв./1,73м<sup>2</sup>), а V стадія - це термінальна ниркова недостатність (<15 мл/хв./1,73м<sup>2</sup>).

У всіх хворих з ШКФ менше 60 мл/хв./1,73м<sup>2</sup> є необхідність в спостереженні цього показника в динаміці протягом року, що дозволить зробити прогноз перебігу хвороби та швидкість її прогресування [7,8,9].

На даний час є багато питань пов'язаних з механізмами розвитку та подальшим прогресуванням ХГН. Останніми роками з'являється все більш даних щодо взаємозв'язку імунних механізмів та дисфункції ендотелію у патогенезі ХГН. Серед імунних складових виділяють такі фактори міжклітинної кооперації як цитокіни – інтерлейкіни, інтерферони, фактори росту та ін. [10].

Одними з основних прозапальних цитокінів є ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ , їх ще називають "класичними" або "цитокіни першої хвили". Саме рівні цих цитокінів збільшуються першими при пошкодженні тканин та запускають складний каскад запальних реакцій, стимулюють викид інших прозапальних цитокінів (одним з таких цитокінів є ІЛ-17) та медіаторів запалення [11,12].

Також цікавість представляє собою такий прозапальний цитокін як ІЛ-17, рівні якого збільшуються при деяких запальних станах (системний склероз, псоріаз, ревматоїдний артрит). Відомо, що ІЛ-17 сприяє експансії та рекрутувані клітин вродженого імунітету, таких як нейтрофіли, і в кооперації з TLR, ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  посилює запальні реакції. Також ІЛ-17 стимулює експресію та продукцію ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1 $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ , та за його допомогою імунна система забезпечує більш значну відповідь пошкоджених клітин на дію ФНП- $\alpha$  [13,14,15].

ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  приймають участь у місцевих та системних проявах запалення через вплив на ендотелій, що призводить до посиленого прилипання молекул адгезії, нейтрофілів та макрофагів до нього.

При значному та тривалому пошкодженні ендотелій втрачає властивість відповідати фізіологічно навіть на незначні подразники та починає активно продукувати речовини міжклітинної взаємодії, одні з цих речовин – молекули адгезії [11,12].

Взаємодія лейкоцитів та ендотелію відбувається постійно при фізіологічному процесі. Цей процес відбувається за допомогою спеціальних адгезивних молекул (P- і E-селектини – на поверхні ендотеліоцитів та ICAM-1 і VCAM-1 – міжклітинні та клітинні молекули адгезії) [16].

VCAM-1 експресується на поверхні активованого ендотелію та клітин других типів виключно після стимуляції ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ . Також є дані, що розчина біологічна активна форма VCAM-1 може проявлятися в сироватці крові в результаті протеолізу та відображати активність процесу [10].

Деякі автори вважають, що селектини опосередковують саму ранню стадію міграції лейкоцитів і саме ця стадія є зворотною адгезією. Циркуляція лейкоцитів відбувається через судинну стінку, а першим етапом в цьому є взаємодія їх з клітинами ендотелію. Завдяки E-селектину нейтрофіли мають змогу прикріпитися до ендотелію та забезпечити приток нейтрофілів у вогнище запалення. А VCAM-1 бере участь в адгезії лейкоцитів, як в судинах, так і поза судинами та призводить до міцного приклеювання їх до ендотелію [17,18].

Інші науковці вказують, що рівні VCAM-1 та E-селектину в сироватці крові визначає ступінь ураження судинного ендотелію та є індикатором

активності системного запалення, відображаючи інтенсивність склеротичного ушкодження ниркової тканини та функціонального стану нирок [17,18].

Мета дослідження: вивчити зміни рівнів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-17, E-селектину та VCAM-1 в сироватці крові у хворих на ХГН в залежності від стадії (II чи III) ХХН.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

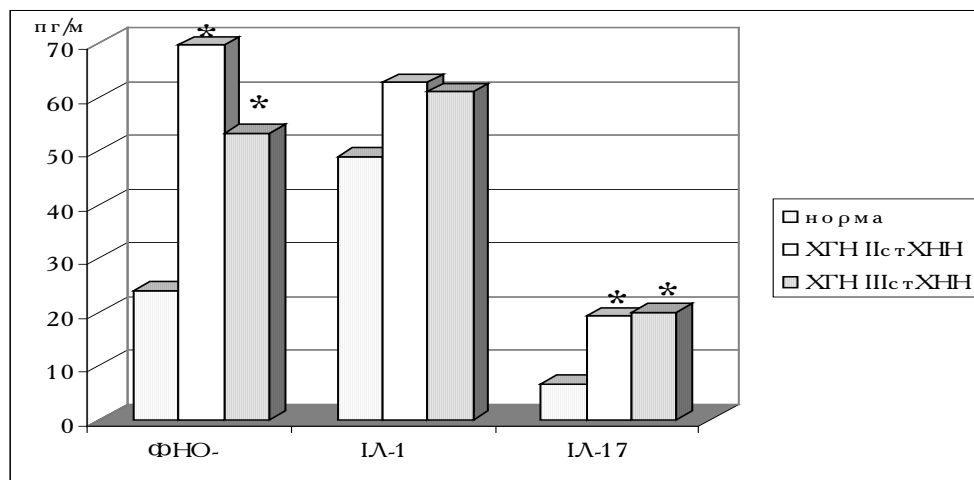
Обстежено 129 хворих на ХГН (69 з II стадією та 63 з III стадією ХХН) та 30 здорових осіб. Середній вік обстежених  $38 \pm 3,2$  років. Тривалість захворювання 2-4 років. Діагноз був встановлений на підставі скарг, анамнезу, клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження, а стадія ХХН була визначена за показниками ШКФ.

Хворим на ХГН з II, III стадією ХХН та здоровим особам (контрольна група) було визначено рівні ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-17, E-селектину та VCAM-1 у сироватці крові імуноферментним методом на ІФА-аналізаторі STATFAX (США) відповідно до інструкції виробника тест-систем ТОВ "Укрмед Дон", "Nucult biotechnology" та "Bender MedSystems".

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проведено за допомогою комп'ютерних програм "EXCEL" та "BioStat".

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні рівнів прозапальних цитокінів у хворих на ХГН в залежності від II та III стадії ХХН у порівнянні з контрольною групою нами було виявлено достовірне ( $p < 0,001$ ) підвищення рівню ФНП- $\alpha$  як у хворих з II стадією ХХН ( $69,61 \pm 6,1$  пг/мл), так і в групі хворих з III стадією ХХН ( $53,25 \pm 4,9$  пг/мл) у порівнянні з контрольною групою ( $24,4 \pm 2,2$  пг/мл), а також, що в групі хворих на ХГН з II стадією ХХН підвищення рівню ФНП- $\alpha$  було більш виражене (на 23,5%). При дослідженні рівню ІЛ-1 $\beta$  нами було встановлено недостовірне ( $p > 0,05$ ) підвищення його, як в групі хворих з II стадією ХХН ( $62,68 \pm 5,5$  пг/мл), так і в групі хворих з III стадією ХХН ( $60,91 \pm 4,8$  пг/мл) у порівнянні з контрольною групою ( $48,9 \pm 4,0$  пг/мл); суттєвої різниці між групами з II та III стадією ХХН у хворих на ХГН не було виявлено ( $p > 0,05$ ). Дослідження рівню ІЛ-17 показали достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення його, як у хворих з II стадією ХХН ( $19,19 \pm 6,6$  пг/мл), так і в групі хворих з III стадією ХХН ( $20,03 \pm 6,5$  пг/мл) у порівнянні з контрольною групою ( $6,6 \pm 0,58$  пг/мл), а суттєвої різниці між групами також виявлено не було (рис. 1).

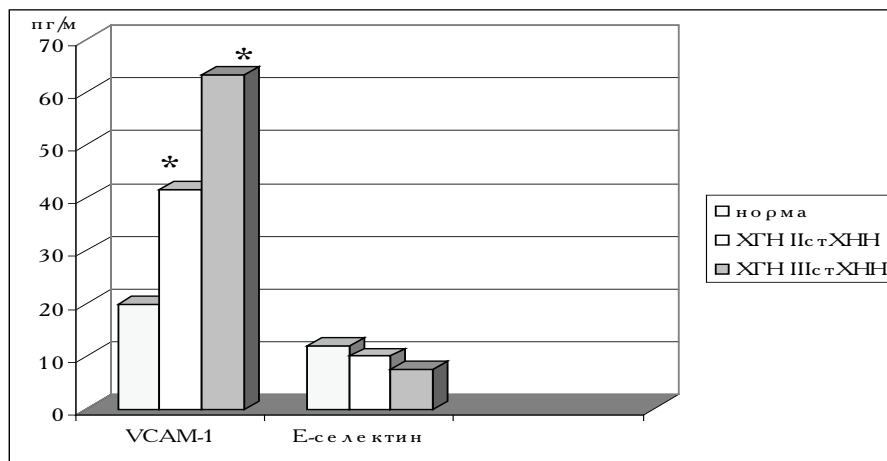


\* - різниця з нормою достовірна

Рис. 1. Рівні прозапальних цитокінів (ФНП-α , ІЛ-1β та ІЛ-17) в сироватці крові хворих на ХГН з II, III стадіями ХХН та здорових осіб.

При дослідженні рівнів молекул клітинної адгезії VCAM-1 у хворих на ХГН в залежності від II та III стадії ХНН нами було виявлено достовірне ( $p < 0,001$ ) його збільшення як у хворих з II стадією ХХН ( $41,59 \pm 4,1$  пг/мл), так і в групі хворих з III стадією ХХН ( $63,39 \pm 6,0$  пг/мл) у порівнянні з контрольною групою ( $19,7 \pm 1,9$  пг/мл). При порівнянні груп між собою було визначено, що в

групі хворих III стадією ХХН підвищення рівню VCAM-1 було значно вище (на 34,4%). Дослідження рівню Е-селектину показало недостовірне ( $p > 0,05$ ) його зниження і в групі хворих з II стадією ХХН ( $10,0 \pm 0,8$  пг/мл), і в групі хворих з III стадією ХХН ( $7,5 \pm 0,5$  пг/мл) у порівнянні з контрольною групою, а порівняння груп між собою суттєвої різниці не показало (рис.2).



\* - різниця з нормою достовірна

Рис.2. Рівні розчинних молекул клітинної адгезії (VCAM-1 та Е-селектину) в сироватці крові хворих на ХГН з II та III стадією ХХН та здорових осіб.

## ВИСНОВКИ

1. При дослідженні рівнів прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-17) в сироватці крові хворих на ХГН в залежності від стадії (II або III) хронічної хвороби нирок (ХХН) було виявлено, що рівень ФНП-α був більший у хворих з II стадією ХХН; рівні ІЛ-1β та ІЛ-17 достовірно

не відрізнялися при порівнянні груп з різною стадією хвороби між собою.  
2. Аналіз особливостей розчинних молекул адгезії (VCAM-1 та Е-селектину) в залежності від стадії ХХН показав більш високий рівень VCAM-1 у хворих з III стадією; рівні Е-селектину не відрізнялися при порівнянні груп хворих з II та III стадіями хвороби.

3. Дослідження в динаміці рівнів ФНП- $\alpha$  та VCAM-1 в сироватці крові у хворих на ХГН є доцільним для виявлення прогресування ХНН.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Fogo A. B.* Nephrology Forum: Progression and potential regression of glomerulosclerosis // *Kidney Int.* - 2001. - Vol.59, №2. - P.804-819.
2. *Ruggenti P.* Progression, remission, regression of chronic renal diseases / *Ruggenti P., Schieppati A., Remuzzi G.* // *Lancet.* - 2001. - Vol. 357, №4. - P. 1601-1608.
3. *Healy E., Brady H. R.* Role of tubular epithelial cells in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis induced by glomerular disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 1998. - Vol.7, №5. - P. 525-530.
4. *Гавришева Н.* Экспериментальное моделирование хронической почечной недостаточности / *Н. Гавришева, О. Ягмуров, А. Ботина, В. Эммануель* // *Нефрология.*- 2001.- Т.5, №2.- С. 75-78.
5. *Сіренко Ю. М.* Гіпертонічна хвороба й нирки: як лікувати більш ефективно / *Ю. М. Сіренко* // *Новости медицины и фармации.*- 2008.- №19(261).- С. 20-22.
6. *Джеймс А. Шейман* Патофизиология почки / *Джеймс А. Шейман* // под. редак. Ю.В. Наточина.- М.: 2010.- С. 169-174.
7. *Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И.Г.* К проблеме модификации хронической болезни почек // *Нефрология.*- 2010.- Т. 14, №6.- С. 11-19.
8. *Кобалова Ж. Д.* Самостоятельное диагностическое значение микроальбинурии и расчетной скорости клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией для выявления субклинического поражения почек / *Ж. Д. Кобалова, С. В. Виллевальде, М. А. Ефремовцева* // *Кардиология.*- 2010.- №4.- С. 12-17.
9. *Шульженко Л. В.* Роль снижения скорости клубочковой фильтрации в исходах имплантации стентов, выделяющих лекарства, у больных ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек / *Л. В. Шульженко, И. В. Першуков, Т. А. Батыралиев* [и др.] // *Кардиология.*- 2010.- №4.- С. 4-11.
10. *Дріанська В. Є., Драннік Г. М., Маріненко М.І. та ін.* Фактори міжклітинної кооперації імунної системи (цитокіни та VCAM-1) у хворих на хронічну хворобу нирок I-III стадій, діабетичну нефропатію // *Імунологія та алергологія.*- 2010.- №1.-С.95-99.
11. *Одинец Ю. В.* Взаимосвязь изменений уровней ИЛ-1, ФНО- и ИЛ-4 с основными показателями у детей с различными синдромами острого гломерулонефрита / *Ю.В. Одинец, Л. Е. Латышев* // *Врачебная практика.*- 2006.- №5.- С. 26-31.
12. *Одинец Ю. В.* Изменения уровней ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4 в плазме крови детей с различными синдромами гломерулонефрита / *Ю. В. Одинец, Л. Е. Латышев* // *Медицина сьогодні і завтра.*- 2006.- №3-4.- С. 105-108.
13. *Дьяченко П. А.* Клетки Th17 и их роль в возникновении аутоиммунных заболеваний (Обзор литературы) / *П. А. Дьяченко, А. Г. Дьяченко* // *Імунологія та алергологія.*-2011.- №2.- С. 4-9.
14. *Гавриленко Т. І.* Асоціативні зв'язки рівня інтерлейкіну-17 у сироватці крові з клініко-лабораторними параметрами активності ревматоїдного артрити / *Т. І. Гавриленко, О. В. Шманько, Ю. В. Білявська* // *Укр. ревмат. журнал.*- 2011.- №2(44).- С. 38-42.
15. *Драннік Г. М.* Особливості локальної продукції інтерлейкінів -6, -17, -23 і трансформуючого фактору росту -1 $\beta$  у хворих на хронічний абактеріальний простатит, ускладнений безпліддям / *Г. М. Драннік, Т. В. Порошина* // *Імунологія та алергологія.*- 2010.- №3-4.- С. 140-145.
16. *Панина И.Ю.* Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные / *И.Ю.Панина, А.Ш.Румянцев, М.А.Меншутина* [и др.] // *Нефрология.*- 2007.- Т. 11, №4.- С. 28-46.
17. *Абрамов Т.В.* Нейтрофилы при гломерулонефрите / *Т. В. Абрамов* // *Нефрология.*- 2005.- Т. 9, №2.- С. 30-41.
18. *Шестакова М.В.* Роль молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина) в развитии диабетических микроангиопатий / *М.В. Шестакова, Т. В. Кочемасова, В. А. Горельшева* [и др.] // *Терапевтический архив.*- 2002.- №6.- С. 24-27.



**РЕЗЮМЕ**

**ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ  
(ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-17) И РАСТВОРИМЫХ  
МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ (VCAM-1 та  
Е-СЕЛЕКТИНА) У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ  
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ  
СТАДИИ (II ИЛИ III) ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ  
ПОЧЕК**

*Лунева А.Г., Кривенко Е.А.*

В статье представлены результаты исследования изменения уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-17 и ФНО- $\alpha$ ) и растворимых молекул адгезии (VCAM-1 и Е-селектина) у больных хроническим гломерулонефритом в зависимости от стадии (II или III) хронической болезни почек в сравнении с контрольной группой. Выявлено значительное увеличение уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-17, ФНО- $\alpha$  и VCAM-1 и незначительное снижение уровня Е-селектина у больных хроническим гломерулонефритом.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ , VCAM-1, Е-селектин.

**SUMMARY**

**CHANGE IN PROINFLAMMATORY CYTOKINES (IL-1 $\beta$ , IL-17 AND TNF- $\alpha$ ) AND ADHESION MOLECULES (VCAM-1 AND E-SELECTIN) IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS DEPENDENCE ON THE STAGE (II OR III) CHRONIC KIDNEY DISEASE.**

*Luneva A., Kryvenko E.*

In the article the results of research of change of levels of proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-17 and TNF- $\alpha$ ) and adhesion molecules (VCAM-1 and E-selectin) in patients with chronic glomerulonephritis as compared with healthy individuals. Researches of these indexes are also presented for patients with пролиферативной and непролиферативной the forms of chronic glomerulonephritis. Revealed a significant increase in levels of IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF- $\alpha$  and VCAM-1 and a slight decrease in E-selectin in patients with chronic glomerulonephritis.

Key words: chronic glomerulonephritis, chronic renal failure, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, proinflammatory cytokines, adhesion molecules, IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF- $\alpha$ , VCAM-1, E-selectin.

УДК: 616.322-002,2:616,72

**ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ  
ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ**

*МЕЛЬНИКОВ О. Ф., ЗАБРОДСКАЯ Л. В., РЫЛЬСКАЯ О. Г.,  
ТИМЧЕНКО М. Д., БРЕДУН А. Ю., СИДОРЕНКО Т. В.*

ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины»

Мнения о возможной связи между состоянием лимфоглоточного кольца и возможностью развития аллергических реакций на пищевые аллергены высказывались давно [1,7,16], однако последующие единичные сообщения, по данному вопросу не позволяют однозначно ответить на вопрос о значении состояния структур лимфоглоточного кольца в развитии пищевой аллергии (ПА). Имеется сообщение о том, что при воспалительных процессах в миндалинах глоточного кольца усиливается продукция реактивных антител на микробные и вирусные антигены [10], а удаление нескольких миндалин (аденотонзиллэктомия) рассматривалась как возможная, причина развития аллергического ринита. [16]. Отмечено также, что у детей с патологией желудочно-кишечного тракта более частые «пищевые диатезы» отмечались при наличии хронического тонзиллита [5].

Согласно международной классификации, принятой европейской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (EAACI), все реакции на пищу можно разделить на:

- токсические реакции;
- нетоксические реакции: иммунологические (истинная пищевая аллергия); неиммунологические (пищевая непереносимость) и реакции с неизвестным механизмом действия. Истинная пищевая аллергия может протекать по типу гиперчувствительности замедленного и немедленного типов (в аллергических реакциях на молоко, яйцо и рыбу существенное значение имеют IgG4-антитела. При ложной аллергии к продуктам питания существенное значение имеют непищевые либераторы гистамина - красители, консерванты, ароматизаторы, загустители и т.п., а также микробные антигены [6,14]. В настоящем сообщении представлены данные по использованию различных методов выявления пищевой аллергии, дана их сравнительная характеристика и частота выявления ПА у больных хроническим тонзиллитом и у практически здоровых доноров.