

УДК 616.61- 008.64 - 036.12 - 074

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ, ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ ВОДОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК

ДРІЯНСЬКА В.Є., ДРАННИК Г.М., КОРОЛЬ Л.В, ДУДАР І.О., МИГАЛЬ Л.Я., ГОНЧАР Ю.І., МАРІНЕНКО М.І., СЕЛЕЗНЬОВА І.Б., САВЧЕНКО В.С.

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Вступ. Термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН) є значною соціально-економічною проблемою в усьому світі. Особливої актуальності набуває це питання з огляду на стабільне (до 7% щорічно) збільшення кількості хворих на ХХН, що лікуються методами замісної ниркової терапії (ЗНТ).

Протягом останніх років все більша увага дослідників приділяється проблемі системного хронічного запалення (СХЗ) у пацієнтів на ГД. Процес СХЗ формує декілька феноменів: первинна та вторинна системна альтерація, системна запальна реакція, дистрес-реакція нейроендокринної системи, органа дисфункція, в тому числі ознаки аутогенної інтоксикації, а також зміни стану буферних систем антизапальної резистентності та функціональних резервів органних систем [1].

СХЗ у пацієнтів на ГД є наслідком складних метаболічних та імунологічних зрушень внаслідок уремії, декомпенсації багатьох захисних систем організму та факторів, що безпосередньо пов'язані з процедурою діалізу. Процеси хронічного запалення у хворих на гемодіалізі сприяють розвитку прискореного атеросклерозу, нестабільності гемодинаміки, розвитку кардіоваскулярних ускладнень, інфекційній уразливості, розладам з боку судинного доступу, нутриційного статусу, погіршенню якості життя.

Ниркова недостатність сама по собі є фактором ризику розвитку прискореного атеросклерозу та кардіоваскулярних захворювань. За усіх інших умов ці процеси можуть бути частково причетні до хронічного запалення, яке в свою чергу викликає та асоціюється з атеросклерозом, ендотеліальною дисфункцією, синдромом втрати ваги, мальнутриції, анемією, нечутливістю до ЕПО-терапії, сверблячкою шкіряних покривів.

Генералізоване збільшення запального процесу у пацієнтів з падінням ниркових функцій може бути пов'язано з наступними механізмами: падінням кліренсу прозапальних цитокінів, переважанню об'ємом, з ендотоксемією, оксидативним та карбонільним стресом, падінням рівня антиоксидантів, підвищенням числа коморбідних станів.

Відомо, що цитокіни є поліпептидним продуктом активованих клітин імунної системи і функціонують як медіатори межклітинних кому-

нікацій при імунній відповіді, на місцевому та загальному рівні вони відповідальні за всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на патогени, запалення, відновлення ушкодженої структури тканин, розвиток атеросклеротичних уражень. Інтерес викликають прозапальні цитокіни, що продукуються клітинами моноцитарно-макрофагальної ланки (ІЛ-1, ІЛ-18, ФНП- α) і Т-хелперами 17 (ІЛ-17).

Прозапальні ІЛ-1 та ФНП- α переважно продукується моноцитами/макрофагами. За своїми біологічними функціями ФНО- α нагадує ІЛ-1 та ІЛ-6 та впливає на ендотелій судин, підсилюючи експресію на ньому молекул адгезії, активує макрофаги, нейтрофіли, підсилює секрецію простагландинів, має хемотаксичну дію на різні клітини, зумовлює синтез білків гострої фази запалення, тобто він регулює цитокіновий каскад та є причиною запалення і місцевої деструктивної реакції [11].

Сучасні дослідження спрямовані на дослідження ролі ІЛ-18 – прозапального цитокіну, який належить до сімейства ІЛ-1 та синтезується макрофагами та іншими клітинами і грає значну роль при інфекційних та аутоімунних захворюваннях. ІЛ-18 синтезується у вигляді неактивного пропептиду масою 24 кДа і після протеолітичного розщеплення під дією ICE (інтерлейкін-1 β перетворювального ензиму) або іншої каспази виникає зрілий активний пептид з молекулярною масою 18 кДа. Представляє інтерес як γ -ІФ індукуючий фактор (IGIF), і ця його здатність навіть вище, ніж у головного стимулятора – ІЛ-12 [16, 26]. Показано, що експресія Fas -ліганда CD 4+- Т-х 1 і NK –клітинами також відбувається під впливом ІЛ-18. З іншого боку, γ -ІФ приймає участь в активації експресії самого Fas [26]. Таким чином, можна зробити висновок, що ІЛ-18 самостійно (FasL) або через γ -ІФ (Fas) стимулює ініціалізацію процесів апоптозу, що привертає до нього ще більшу нашу увагу.

Високі показники ІЛ-18 знаходять у вогнищах хронічного запалення, при аутоімунних захворюваннях та в онко-утворюваннях [14, 21]; вважають, що цей цитокін приймає участь в стимуляції запалення та розвитку атеросклерозу [10, 22], хоча інші автори не виявили статистично значущого зв'язку між концентрацією

ІЛ-18, субклінічними та клінічними проявами атеросклерозу [7].

Щодо участі Т-х 17 у розвитку атеросклерозу на теперішній день даних немає, але, оскільки їхню активацію відзначають у багатьох запальних та аутоімунних захворюваннях, тому можна передбачати, що і в розвитку імунного запалення судинної стінки цей новий тип Т-хелперів має відігравати важливу роль, що вимагає подальших досліджень у цьому напрямку. Етіологічна та патогенетична роль ІЛ-17 досліджується при багатьох інфекційних та аутоімунних захворюваннях [13, 18, 23]; показано, що його рівні збільшуються при деяких запальних станах, таких як системний склероз, псоріаз і ревматоїдний артрит, коліт, енцефаломієліт, розсіяний склероз [15, 19, 20, 28]. Відомо, що продукується цей лімфокін Т-хелперами 17, які диференціюються з CD4+ Т-лімфоцитів під впливом TGF- β , ІЛ-6, ІЛ-23 і секретують, крім ІЛ-17, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, MCP-1 та ін. [12, 23, 29]. Пропонуються нові підходи до терапії, спрямовані на корекцію ІЛ-17-залежної ланки імунітету [20].

Розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН) характеризується виникненням та прогресуванням метаболічних процесів, які підтримують вже порушені процеси обміну речовин та сприяють розвитку ще більш вираженого дисбалансу метаболічних взаємодій та ниркової недостатності, особливо у хворих на V-й стадії ХХН [3-6]. Відомо, що однією із ланок такого дисбалансу є порушення співвідношення між прооксидантними та антиоксидантними реакціями в бік надлишкового утворення ліпідних пероксидів, кількість яких, як показано, корелює з тяжкістю перебігу ХХН її стадією, і які вважаються цитотоксичними для нирок та призводять до розвитку дистрофічних та склеротичних змін в паренхімі нирок [3, 17, 24, 25, 27].

На сьогодні визнана роль цитокинової ланки імунітету та оксидантно-антиоксидантних (О/А) порушень в розвитку захворювань нирок, але вивченню цих процесів залежно від стану водовидільної функції нирок (ВФН) приділено ще недостатньо уваги.

Мета дослідження - вивчити особливості рівнів прозапальних цитокинів та змін О/А процесів

у крові у пацієнтів на ХХН V стадії залежно від стану ВФН, яку оцінювали за величинами добового діурезу (ДД).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 96 пацієнтів з ХХН V стадії віком від 23 до 63 років. Хворі були розподілені на відповідні групи залежно від величин ДД: ДД більший 600 мл на добу - 1 група; ДД у межах від 100 до 500 мл на добу - 2 група; ДД в межах від 0 до 100 мл - 3 група.

Кров для дослідження брали з ліктьової вени вранці після 12-16-годинного голодування. Рівень цитокинів визначався в сироватках крові за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі STAT-Fax Plus-303 (USA); використовували тест-системи "DIACLON" (Франція), DRG (Німеччина), «Вектор Бест» (РФ). Інтенсивність процесів ліпопероксидації (ЛП) оцінювали шляхом спектрофотометричного визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові та мембранах еритроцитів за методом Н.Д Стальної [9] у нашій модифікації. Вміст в сироватці крові ферменту-антиоксиданту церулоплазміну (ЦП) визначали по реакції з парафенілендіаміндигідрохлоридом [4]. Загальну пероксидазну активність (ЗПА) еритроцитів визначали по реакції з індигокарміном [8]. Вміст трансферину (Тр) в сироватці крові – за реакцією з залізо-амоній-цитратом [4].

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб того ж віку та статі. Дані дослідження опрацьовували за допомогою пакетів статистичних програм ("STATISTICA 8.0 for Windows") та "MedStat". Всі результати вважалися статистично вірогідними при рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження показали високий рівень прозапальних цитокинів ІЛ-1, ФНП- α , ІЛ-17 ($p < 0,001$) та ІЛ-23 ($p = 0,01$) в крові пацієнтів з ХХН V ст. Виявлено зниження середнього рівню ІЛ-18 (діапазон показників був широким) у хворих з ХХН V ст. – (медіана 55,5, 1 кuartиль 31, 1. III кuartиль 199) в порівнянні з нормою ($p = 0,017$) (рис. 1).

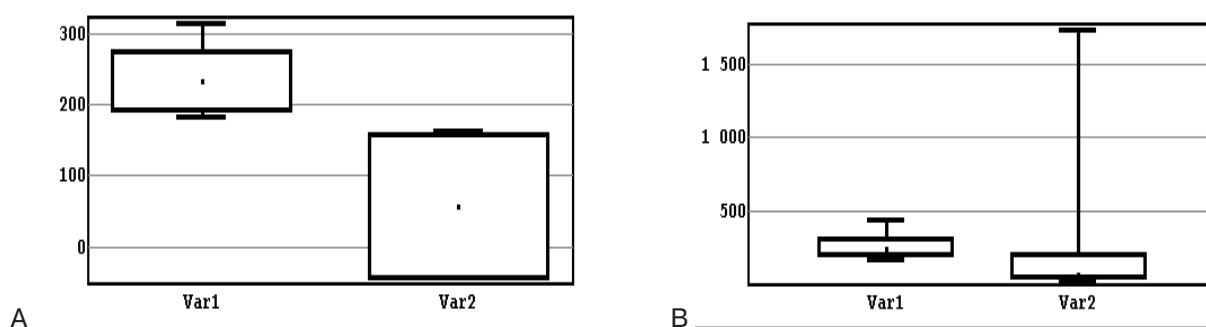
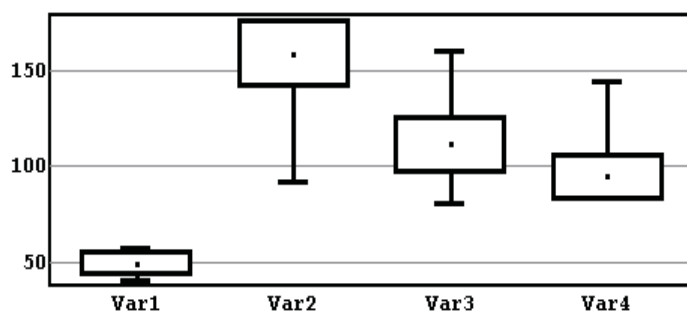


Рис. 1. Рівень ІЛ-18 в крові хворих на ХХН V ст., що лікуються ПГ (2), в порівнянні з нормою у здорових донорів (1) (А – дов. інтервал, В – графік розподілу даних).

Як відомо, ІЛ-18, впливаючи на секрецію γ -ІФ, активує клітини моноцитарно/макрофагальної системи і індуковане вивільнення ІЛ-18 може призвести до посилення циклу γ -ІФ/ІЛ-18: після першої хвилі утворення γ -ІФ лімфоцитами, індукованого ІЛ-18, знову синтезований γ -ІФ, в свою чергу, стимулює моноцити/макрофаги, що сприяє підвищенню їх ІСЕ-активності. Посилення ІСЕ-активності, призводить до утворення ІЛ-18, який не тільки стимулює синтез інтерферона, але й модулює його функціональну активність [26]. Виявлений нами у хворих з ХХН V ст. знижений рівень ІЛ-18 на фоні високої продукції γ -ІФ (показаної нами раніше [2]) може бути обумовлений тим, що

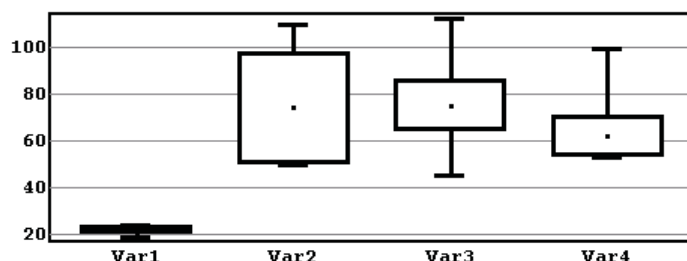
додаткові фактори (процедури гемодіалізу, високий рівень інфікування вірусами та ін.) стимулюють продукцію інтерферона, який, в свою чергу, стимулює моноцити/макрофаги до підвищеної секреції ІСЕ. Однак, тривала додаткова стимуляція γ -ІФ призводить до зниження резервних можливостей клітин по продукції ІСЕ та, відповідно, до зменшення утворення активного ІЛ-18.

Розподіл хворих на групи залежно від ВФН показав достовірне підвищення проти норми рівнів ІЛ-1 β (рис. 2) та ФНП- α (рис. 3) в усіх 3 групах, між собою групи не відрізнялись ($P_{1-2}=0,268$, $P_{1-3}=0,464$, $P_{2-3}=0,695$ для ІЛ-1 та $P_{1-2}=0,545$, $P_{1-3}=0,651$, $P_{2-3}=0,647$ для ФНП- α).



Var 1-2 $p=0,022$, 1-3 $p<0,001$, 1-4 $p=0,05$

Рис. 2. Рівні ІЛ-1 в сироватці крові у здорових донорів (1), хворих 1 (2), 2 (3) та 3 (4) груп.

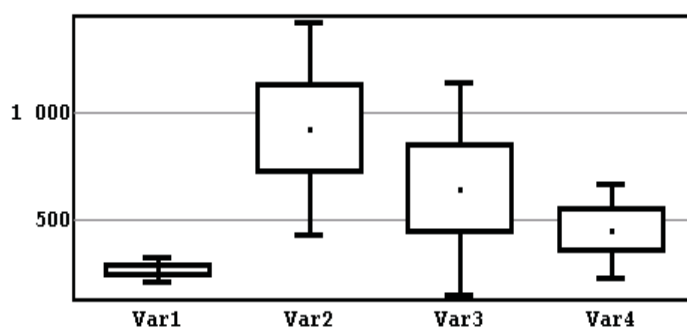


Var 1-2 $p=0,003$, 1-3 $p<0,001$, 1-4 $p<0,001$

Рис. 3. Рівні ФНП- α в сироватці крові у здорових донорів (1), хворих 1 (2), 2 (3) та 3 (4) груп.

Дослідження ІЛ-17 показали достовірно підвищений рівень у хворих 1 групи, тоді як при погіршенні функції нирок і діурезі менше 600 мл його показники знижуються і не відрізняються

від норми (рис. 4), 1 група достовірно відрізняється від хворих з діурезом менше ніж 100 мл ($P_{1-2}=0,359$, $P_{1-3}=0,030$, $P_{2-3}=0,359$).

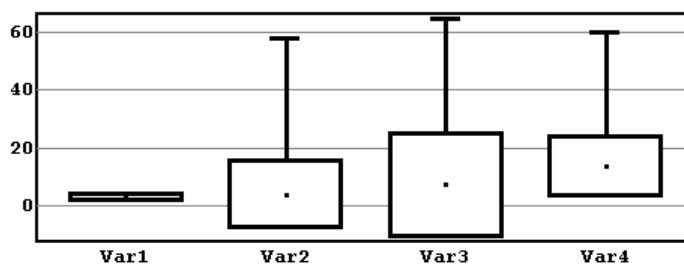


Var 1-2 $p=0,018$, 1-3 $p=0,115$, 1-4 $p=0,097$

Рис. 4. Рівні ІЛ-17 в сироватці крові у здорових донорів (1), хворих 1 (2), 2 (3) та 3 (4) груп.

На відміну від ІЛ-17, рівні ІЛ-23 в 2 групі не відрізнялись від норми, тоді як при погіршенні функції нирок достовірно підвищувались (рис.

5), хоча і не відрізнялись достовірно між собою ($P_{1-2}=0,262$, $P_{1-3}=0,132$, $P_{2-3}=0,905$)

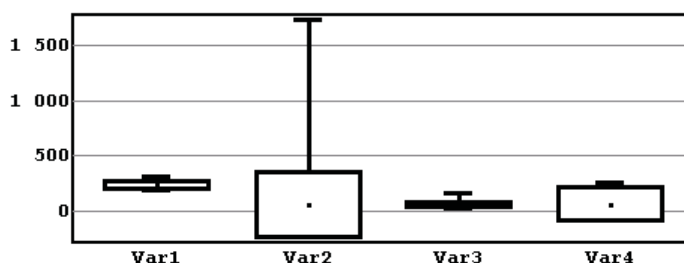


Var 1-2 $p=0,852$, 1-3 $p<0,001$, 1-4 $p=0,005$

Рис. 5. Рівні ІЛ-23 в сироватці крові у здорових донорів (1), хворих 1 (2), 2 (3) та 3 (4) груп.

Рівень ІЛ-18 достовірно відрізнявся від норми у хворих 2 та 3 груп, тоді як при найбільш збереженій функції нирок (більше 600 мл) різниці не

виявлено (рис. 6), групи між собою також не відрізнялись ($P_{1-2}=0,535$, $P_{1-3}=0,968$, $P_{2-3}=0,721$).



Var 1-2 $p=0,232$, 1-3 $p<0,001$, 1-4 $p<0,001$

Рис. 6. Рівні ІЛ-18 в сироватці крові у здорових донорів (1), хворих 1 (2), 2 (3) та 3 (4) груп.

У хворих 1 групи виявлений кореляційний зв'язок між рівнями ФНП та ІЛ-1 ($p=0,02$), ФНП та ІЛ-18 ($p=0,007$), а також ІЛ-17 та ІЛ-23 ($p=0,015$); для хворих інших груп показаний достовірний зв'язок між рівнями ІЛ-17 та ІЛ-18 при Д 100-500 мл ($p=0,002$).

Таким чином, з ХХН V ст. асоціюють високі рівні ІЛ-1, ІЛ-23, ФНП, ІЛ-17, що свідчить про активацію клітин моноцитарно-макрофагальної ланки і Т-хелперів 17; підвищені рівні ІЛ-1 та ФНП залишаються незалежно від ВФН, а середній рівень ІЛ-17 підвищений тільки при Д більше 500 мл. При Д 500 і менше функціональна активність клітин по продукції ІЛ-17 знижується до нормальних рівнів; ІЛ-18 знижується, а ІЛ-23 – підвищується порівняно з нормою.

При вивченні активності О/А процесів у крові хворих на ХХН V стадії, нами встановлено, що у всіх пацієнтів значно порушується рівновага між антиоксидантним захистом (АОЗ) та активністю процесів ЛП, що супроводжується зростанням продуктів ЛП в сироватці крові та зниженням кількості і активності білків-антиоксидантів, що залежать від стану ВФН (величин ДД). Так, дані, що наведені у таблиці демонструють вплив стану ВФН на особливості змін показників АОЗ та

рівнів активності процесів ЛП в крові хворих на ХХН V стадії. У пацієнтів з 2-ї та 3-ї груп це підвищення у сироватці крові за середніми даними було статистично вірогідно вищим, ніж у пацієнтів з 1-ї групи, тобто у пацієнтів, у яких мало місце більш виражене зниження ВФН, інтенсивність процесів ЛП (за даними вмісту МДА) у сироватці крові реєструвалася вірогідно більш високою порівняно з пацієнтами з менш вираженим зниженням цієї функції нирок ($p < 0,001$). Вміст МДА у сироватці крові у хворих з 3-ї групи, залишаючись вірогідно вищим за показники у хворих з 1-ї групи ($p < 0,001$), відносно показників у хворих з 2-ї групи суттєво зменшився ($p < 0,05$), що скоріше за все, на нашу думку, може свідчити не про позитивну динаміку цього показника, а про певне пригнічення гостроти реагування процесів ЛП у відповідь на хронічне запалення у цих пацієнтів. Аналогічна спрямованість змін показників вмісту МДА у хворих з ХХН V стадії також реєструється в еритроцитах (найбільші показники у хворих з 2-ї групи, найменші - у хворих з 1-ї групи ($p<0,05$)). Також встановлено, що у пацієнтів з усіх груп, що досліджувалися, ЗПА еритроцитів була статистично вірогідно зниженою ($p<0,001$) порівняно з контролем, але у пацієн-

тів з 2-ї групи було зареєстровано підвищення цього показника порівняно з аналогічним показником у пацієнтів з 1-ї групи. Аналіз змін показників вмісту Тр та ЦП сироватки крові у пацієнтів з усіх трьох груп засвідчив суттєве зниження цих показників у пацієнтів з 2-ї та 3-ї груп порівняно з пацієнтами з 1-ї групи ($p < 0,05-0,01$). Причому, слід зазначити, що вміст Тр в усіх групах, що досліджувалися, реєструвався статистично вірогідно нижчим, ніж в групі контролю ($p < 0,001$), а вміст ЦП, навпаки, у 1-ї групи хворих статистично вірогідно вищим, ніж в контрольній групі ($p < 0,01$), а у 2-й та 3-й групах – статистично вірогідно нижчим, ніж у 1-й групі ($p < 0,05$), але вищим, ніж у контрольній групі. Отже, аналізуючи особливості змін показників, що досліджувалися, залежно від ВФН у хворих на ХХН V стадії, слід зазначити, що пацієнти з 2-ї групи хворих (ДД 100-500 мл на добу) порівняно з 1-ю групою хворих (ДД > 600мл на добу) характеризуються вірогідним підвищенням вмісту МДА у сироватці крові та в еритроцитах, суттєвим підвищенням ЗПА еритроцитів та зменшенням рівнів вмісту Тр та ЦП (останній показник статистично вірогідно, $p < 0,05$) у сироватці крові. У той же час пацієнти з 3-ї групи (ДД 0-100мл на добу) порівняно з 2-ю групою хворих характеризуються вірогідним зменшенням інтенсивності процесів ЛП за даними вмісту МДА у сироватці крові ($p < 0,05$), помірним зменшенням МДА в мембранах еритроцитів, стабільною ЗПА, суттєвим зменшенням вмісту Тр, підвищенням вмісту ЦП.

Отже, високий рівень МДА у крові хворих на ХХН V стадії відбиває інтенсивність реакцій ЛП та різний ступінь неспроможності системи АОЗ у міру прогресування патологічного процесу в нирках [3, 4]. Узагальнюючи отримані результати даної роботи, нами встановлено, що у хворих на ХХН V стадії спостерігається виражене порушення балансу О/А процесів, що ймовірно, є сумациєю впливу як ниркової патології, так і загальних порушень усіх видів обміну речовин в організмі таких пацієнтів [4, 5, 24, 25]. Прогресування ХХН та падіння ВФН заглиблює цей дисбаланс, що загалом і призводить до її подальшого виснаження АОЗ.

ВИСНОВКИ

У хворих на ХХН V стадії виявлено високі рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-17, -23). виражену активізацію процесів ЛП і зниження антиоксидантного резерву організму, зокрема за рахунок зменшення вмісту Тр сироватки крові та пригнічення ЗПА еритроцитів. Зниження добового діурезу не впливає на продукцію ІЛ-1, ФНП, сприяє стимуляції клітин, що секретують ІЛ-23, та зниженню резервних можливостей Т-хелперів 17.

Рівні накопичення ліпоперекисів у сироватці крові та еритроцитах, а також відповідна відповідь системи АОЗ організму певною мірою залежать від ступеня тяжкості перебігу ХХН та від стану ВФН нирок, а падіння ВФН супроводжується негативними наслідками О/А дисбалансу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гусев Е. Ю. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев, Ю. А. Журавлева, Л. В. Соломатина // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 3-10.
2. Дріянська В. Є., Петрина О. П., Дудар І. О., Зограб'ян Р. О., Савченко В. С., Баран В.Е., Гончар Ю. І., Порошина Т. В., Драннік Г. М. Особливості цитокінової ланки імунітету у хворих на хронічну хворобу нирок IV-V ст. в додіалізованому та діалізованому періодах // Україна. Здоров'я нації. – 2010. – 3 (15). – С. 66-72.
3. Дудар І. О. Хронічне запалення при хронічній хворобі нирок, гіпотези та відповіді / І. О. Дурар // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1 (13). – С. 33-42.
4. Король Л. В. Особливості реагування антиоксидантної системи організму на розвиток захворювань різної етіології / Л. В. Король, Г.Г. Нікуліна, О. В. Стребкова / Укр. журнал нефрології та діалізу. - 2004. - № 1. - С. 28-30.
5. Лапчинская И. И. Хроническое воспаление у пациентов на гемодиализе / И. И. Лапчинская, Р. М. Кишко, Е. Л. Семенец // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2009. – № 1 (21). – С. 56-63.
6. Нікуліна Г. Г. Корекція мембранопатологічних процесів при застосуванні плазмофореузу в комплексному лікуванні хронічної ниркової недостатності / Г. Г. Нікуліна І. О. Дудар, Л. В. Король, Л. Я. Мигаль, О. М. Лобода // Укр. журнал нефрології та діалізу. - 2007. - №2 14). - С. 22 – 27.
7. Панафидина Т. А. Интерлейкин-18 при системной красной волчанке: связь с клиническими проявлениями заболевания и атеросклеротическим поражением сосудов / Т. А. Панафидина, Т. В. Попкова, З.С. Алекберова [и др.] // Терапевтический архив. - 2008. - № 5. – С. 15 – 20.
8. Попов Т. Метод определения пероксидазной активности крови / Т. Попов, Л. Нейковска // Гигиена и санитария. - 1971. - № 1. - С. 89-91.

9. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Сборник "Современные методы в биохимии". - М. : Медицина, 1977. - С. 66-67.
10. Хрипко О. П. Аллельный полиморфизм гена интерлейкина-18 и использование дендритных клеток и интерлейкина-18 для модуляции иммунного ответа при хроническом вирусном гепатите in vitro : // автореф. дис. на соискания научной степени канд. биол. наук : спец. 14.00.36. «Имунология и алергологія» / О. П. Хрипко. - Новосибирск, 2008. - 20 с.
11. Школьник В. В. Імунне запалення та ендотеліальна дисфункція як фактори розвитку гострого інфаркту міокарду / В. В. Школьник, О. А. Кочубей // Врачебная практика. - 2007. - № 3. - С. 6 - 8.
12. Annunziato F. Phenotypic and functional features of human Th17 cells / F. Annunziato, L. Cosmi, V. Santarlasci, L. Maggi [et al.] // J. Exp. Med. - 2007. - V. 204. -- P. 1849 - 1861.
13. Bell E. Immune regulation: New player in the generation of Th17 cells / E. Bell // Nature Reviews Immunology. - 2007. - P. 581. - doi:10.1038/nri.2139.
14. Charles A. D. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process / F. D. Charles // American Journal of Clinical Nutrition - 2006. - Vol. 83. - No. 2. - P. 447S - 455S.
15. Cooke A. Th17 Cells in Inflammatory Conditions / A. Cooke // Rev. Diabet. Stud. - 2006. - 3 (2). - P. 72-75.
16. Gracie J. A. Interleukin-18 / J. A. Gracie, S. E. Robertson, I. B. McInnes // J Leukoc Biol. - 2003. - 73 (2). - P. 213 - 224.
17. Himmelfard J. The elephant in uremia : oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia / J. Himmelfard, P. Stenvinkel, T. A. Ikizler, R. M. Hakim // Kidney Int. - 2002. - V. 62. - P. 1524 - 1531.
18. Khader S. A. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4+ T cell responses after vaccination and during Mycobacterium tuberculosis challenge / S. A. Khader, G. K. Bell, J. E. Pearl [et al.] // Nat. Immunol. - 2008. - 8.- P. 369 - 377.
19. Komiyama Y. IL Role in-17 plays an important the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. / Y. Komiyama, S. Nakae, T. Matsuki, A. Nambu [et al.] // J. Immunol. - 2006. - 177. - P. 566 - 573.
20. Lubberts E. The role of IL-17 and family members in the pathogenesis of arthritis / E. Lubberts // Curr. Opin. Investig. - 2003. - 4. - P. 572-577.
21. Nakanishi K. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses / K. Nakanishi, T. Yoshimoto, H. Tsutsui, H. Okamura // Annu Rev Immunol. - 2001. - V. 19. - P. 423 - 474.
22. Ning-ning S. High-dose dexamethasone regulates interleukin-18 and interleukin-18 binding protein in idiopathic thrombocytopenic purpura / S. Ning-ning, Z. Xiao-juan, W. Qian, W. Chunyan [et al.] // Haematologica. - 2009. - Vol. 94, Issue 11. - P. 1603-1607.
23. Ouyang W. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation / W. Ouyang, J. K. Kolls, Y. Zheng // Immunity. - 2008. - Apr. 28. - № 4. - P. 454 - 467.
24. Sela S. Oxidative stress during hemodialysis : effect of heparin / S. Sela, G. Shapiro // Kidney International. - 2001. - V. 59 (Suppl. 78). - P. 2680-2687.
25. Spittle M. A. Oxidative stress and inflammation in dialysis patients / M. A. Spittle, N. A. Hoenich, G. I. Handelman // American Journal of Kidney Disease. - 2001. - V. 38. - P. 1408-1413.
26. Sugama S. Interleukin-18 and stress / S. Sugama, B. Conti // Brain research reviews. - 2008. - 58 (1). - P. 85 - 95.
27. Temple M. D. Complex cellular responses to reactive oxygen species / M. D. Temple, G.G. Perrone, I. W. Dawes // Trends in Cell Biology. - 2005. - Vol. 15, is. 6. - P. 319-326.
28. Tzartos J.S. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis / J. S. Tzartos, M. A. Friese, M. J. Craner, J. Palace [et al.] // Am. J. Pathol. - 2008. - 172. - P. 146 - 155.
29. Wenjun O. The Biological Functions of T Helper 17 Cell Effector Cytokines in Inflammation / O. Wenjun, K. K. Kolls, Z. Yan // Immunity. 2008. - Vol 28. - P. 454 - 467.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК V СТАДИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ВОДОВОДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Дриянская В.Е., Дранник Г.Н., Король Л. В, Дударь И.А., Мигаль Л. А., Гончар Ю.И., Мариненко Н.И., Селезнева И.Б., Савченко В.С.

ГУ «Институт нефрологии НАМУ», Киев

В статье представлены результаты исследования уровней провоспалительных цитокинов и активности процессов липопероксидации и антиокси-

дантної захисти крові у 96 пацієнтів з хронічною захворюванням нирок V стадії в залежності від величин суточного діуреза. Показано, що для пацієнтів з хронічною захворюванням нирок V стадії характерні високі рівні цитокінів; погіршення водовидільної функції нирок не впливає на продукцію ІЛ-1 β, ФНП-α, сприяє стимуляції кліток, секретуючих ІЛ-23, і зниженню резервних можливостей Т-хелперів 17. У хворих відзначено активізація процесів ліпопероксидації і зниження антиоксидантної захисти, які залежать від величин суточного діуреза: чим менше величини суточного діуреза, тим більш виражен оксидантно/антиоксидантний дисбаланс.

Ключевые слова: провоспалительные цитокіни, процеси ліпопероксидації, антиоксидантна захиста, водовидільна функція, хронічна захворювання нирок V стадії.

SUMMARY

PECULIARITIES OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES, LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE DEPENDING ON THE STATE OF WATER EXCRETORY RENAL FUNCTION

Driyanska V.E., Drannik G.N., Korol L.V., Dudar I.A., Migal L.A., Gonchar Ya.I., Marinenko N.I., Selezneva I.B., Savchenko V.S.

State Institute "Institute of Nephrology AMS", Kiev

The article presents the results of the cytokines level and activity of lipid peroxidation and antioxidant system of blood studied in 96 patients with chronic kidney disease in stage V according to the variables of daily urine output. It was noted, that patients with chronic kidney disease in stage V have the activation of proinflammatory cytokines (IL-1 β, -17, -23, TNF-α), lipid peroxidation and the reduced antioxidant defenses, and these changes depend on the variables of daily urine output: the lower the daily urine output, the more pronounced oxidative / antioxidant imbalance.

Key words: proinflammatory cytokines, lipid peroxidation processes, antioxidant defense, water excretory renal function, chronic renal disease.

Таблиця

Показники АОЗ крові та активності процесів ЛП у хворих на ХХН 1V-V стадії залежно від стану ВФН (M±m)

Показник		Контрольна група n=30	Хворі на ХХН V стадії			
			1 група n=38	2 група n=35	3 група n=23	
Вміст в сироватці	ТР, ум.о.д	5±1	2,44±0,21 ¹	2,03±0,11 ¹	1,69±0,10 ^{1,3}	
	ЦП, г/л	0,218±0,011	0,274±0,016 ¹	0,224±0,014 ²	0,232±0,013 ³	
ЗПА мкмоль/хв..... на 1г Нв		457±20	228±21 ¹	277±131	268±16 ¹	
М Д А	Сироватка	мкмоль/л	119±35	472±29 ¹	749±31 ^{1,2}	648±24 ^{1,3,4}
	Еритроцити		549±51	563±17	669±211 ²	625±25

Примітка: статистично достовірні різниці у порівнянні з контролем – ¹
 статистично достовірні різниці у порівнянні між 1-ю та 2-ю групами – ²,
 між 1-ю та 3-ю групами – ³,
 між 1-ю та 4-ю групами – ⁴,