

УДК 616.61 – 008.64 – 036.12 - 074

**ІМУНОТРОПНІ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ БЕМІПАРИНУ НАТРІУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ***ДРІЯНСЬКА В.Є., КОРОЛЬ Л.В., ДУДАР І.О., САВЧЕНКО В.С.,  
МИГАЛЬ Л.Я., ГОНЧАР Ю.І., МАРИНЕНКО М.І.*

Державна установа “Інститут нефрології АМН України”, м. Київ

Актуальність проблеми хронічного запалення (ХЗ) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), які лікуються програмним гемодіалізом (ГД), обумовлена його широкою розповсюдженістю, високим відсотком подальшого прогресування, не завжди ефективним лікуванням.

Наявність змін в імунному статусі та метаболічних порушень у хворих на ХХН впливає на клінічний стан, ефективність та прогноз лікування, розвиток подальших ускладнень і, таким чином, на якість життя хворих, в тому числі внаслідок розвитку хронічного запалення [21, 22].

Гуморальна складова міжклітинних взаємодій в імунній системі опосередковується продуктами взаємодіючих клітин – цитокінами, які виступають сполучною ланкою між імунною та іншими системами організму [7]. Прозапальні монокіни ІЛ-1 та ФНП мають широкий спектр дії: стимулюють продукцію інших цитокінів, відіграють суттєву роль в регуляції проліферації Т- та В-клітин, цитотоксичних лімфоцитів, фагоцитозу, індукують синтез хемоатрактантів, адгезивних молекул (ICAM-1, VCAM-1), активують синтез фібробластів, колагена та коагуляцію [2, 6], тобто опосередковано регулює цитокінетичний каскад та є причиною запалення і місцевої деструктивної реакції.

Етіологічна та патогенетична роль ІЛ-17 досліджується при багатьох інфекційних та аутоімунних захворюваннях [10, 14, 20]; показано, що його рівні збільшуються при деяких запальних станах, таких як системний склероз, псоріаз і ревматоїдний артрит, коліт, енцефаломієліт, розсіяний склероз [9, 11, 15, 16, 20, 26]. Пропонуються нові підходи до терапії, спрямовані на корекцію ІЛ-17-залежної ланки імунітету [16].

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 самостійно (FasL) або через  $\gamma$ -ІФ (Fas) стимулює ініціалізацію процесів апоптозу [12, 24] та приймає участь в стимуляції запалення та розвитку атеросклерозу [19].

Вищеназвані цитокіни можуть впливати на стан хронічного запалення, якість життя та прогноз у хворих на ХХН V ст., тому актуальним

є вивчення можливостей корекцій їх рівнів у пацієнтів.

Згідно сучасних уявлень, формування процесу ХЗ в нирках пов'язане з інтенсифікацією деструкції біомембран, гіперактивністю фосфоліпази та розвитком оксидативного стресу (ОС) в ниркових клітинах [4, 5]. По-перше, ХЗ тісно пов'язано з прогресуванням атеросклерозу (при ранніх атеросклеротичних ураженнях знаходять типові запальні клітини (моноцити \ макрофаги і Т-лімфоцити) [8, 13]; вже при початковому артерioskлерозі виявляється збільшення змісту кисневих радикалів у стінках судин і збільшення активності ліпооксигенази; ступінь артерioskлерозу корелює з підвищенням плазмових рівнів гострофазних білків; ОС призводить до формування надлишку кінцевих продуктів ліпопероксидації (ЛП), до активації нейтрофілів. По-друге, окрім ОС для хворих на ГД характерні явища карбонільного стресу - приєднання карбонільної групи до білків призводить до їх дисфункції, включаючи інактивацію ферментів, зниження зв'язування імуноглобулінів з рецепторами, інгібіцію карбокси-фібриногену, активацію макрофагально-моноцитарного механізму коагуляції, що призводить до посилення вироблення тканинного тромбoplastину і всіх вітамін-К-залежних факторів згортання, сприяє підвищенню рівня фібриногену в крові [5, 18, 23]. По-третє, для хворих на ГД характерне здебільшого зниження активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ), що сприяє розвитку ОС. Всі ці патологічні процеси потребують корекції за допомогою препаратів як антиоксидантів, так і препаратів, що впливають на процеси коагуляції.

**Мета дослідження** – визначити вплив застосування низькомолекулярного гепарину – беміпарину натрію (БН) на показники цитокінетичної ланки імунітету та ОС у хворих на ХХН V стадії.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Нами обстежено 32 пацієнта з ХХН V стадії віком від 23 до 68 років, які лікувалися програмним ГД в Інституті нефрології НАМН України на базі Київського міського науково-практичного центру нефрології та гемодіалізу. Пацієнтам проводився бікарбонатний гемодіаліз (ГД) тричі

на тиждень з використанням діалізаторів з синтетичною мембраною серії Polyflux L.

Хворі були обстежені у декілька етапів: I етап – до лікування, II етап – через 3 місяці застосування та III етап – через 1 рік після початку лікування. БН вводили в артеріальну магістраль на початку сеансу ГД. Для пацієнтів вагою менше 60кг доза БН складала 2500 МО, вагою більше 60 кг – 3500 МО антифактора Ха відповідно до рекомендацій виробника [1].

Кров для дослідження забирали з ліктьової вени вранці після 12-16-годинного голодування. Рівень прозапальних цитокінів – ІЛ-1β, ФНП-α, ІЛ-17, ІЛ-18 визначався в сироватках крові за допомогою ІФА на аналізаторі STAT-Fax Plus-303 (USA); використовували тест-системи «Цитокін» (РФ), «Invitrogen», «Bender Medsystems» (США).

Інтенсивність оксидативних процесів (ОП) оцінювали за накопиченням МДА в сироватці крові та еритроцитах, стан АОЗ оцінювали за вмістом в сироватці крові церулоплазміну (ЦП), трансферину (Тр) та показника загальної пероксидазної активності (ЗПА) еритроцитів [4]. Індекс ОС (ІОС) у хворих розраховували за

співвідношенням сумарних змін активності ОП до сумарних змін показників АОЗ [3]. Результати порівнювали з контрольними даними, отриманими при обстеженні репрезентативної групи із 30 практично здорових осіб.

Отримані дані оброблені статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм «MedStat». Для статистичної обробки використовувались параметричні критерії статистики – тест Ст'юдента або непараметричний – критерій Уїлкоксона. Достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження цитокінової ланки імунітету показали достовірне підвищення рівнів ІЛ-1β, ФНП-α порівняно з нормою – відповідно,  $p=0,017$  та  $p < 0,001$  (рис. 1, 2). Після лікування з використанням БН відмічено достовірне зменшення ( $p=0,019$ ) до норми ( $p=0,144$ ) рівню ІЛ-1β, який при наступному обстеженні зберігався зниженим порівняно з вихідними показниками ( $p=0,032$ ) та не відрізнявся від норми (0,425) (рис. 1).

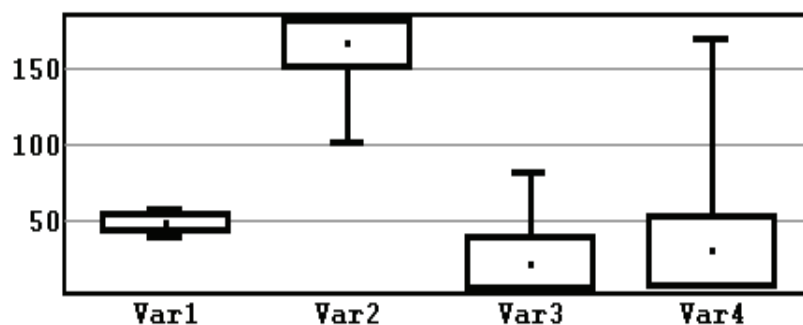


Рис. 4. Рівень ІЛ-1 в сироватці крові здорових донорів (1), хворих на I (2), II (3) і III (4) етапах лікування.

Середні рівні ФНП-α не змінювалися при лікуванні –  $p=0,073$  на II та  $p=0,331$  на III етапах і залишалися вище норми –  $p < 0,001$  (рис. 5).

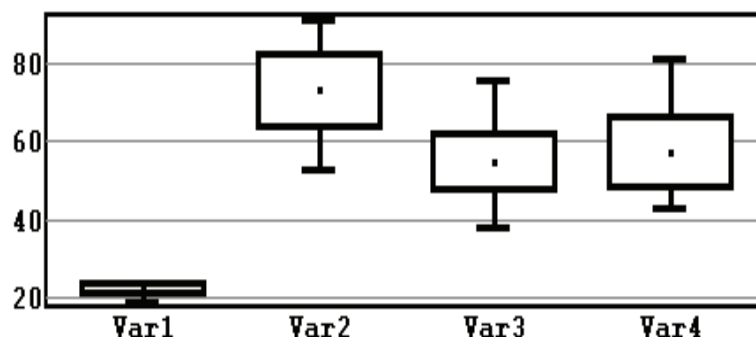


Рис. 5. Рівень ФНП-α в сироватці крові здорових донорів (1), хворих на I (2), II (3) і III (4) етапах лікування.

Середній рівень ІЛ-17 у хворих на ХХН V ст. не відрізнявся від норми ( $p=0,187$ ) і не змінювався в процесі терапії ( $p=0,971$  та  $p=0,743$ ). Рівень ІЛ-

18, який був достовірно зниженим ( $p=0,007$ ), також не змінювався при використанні БН ( $p=0,169$  та  $p=0,708$ ) (рис. 6).

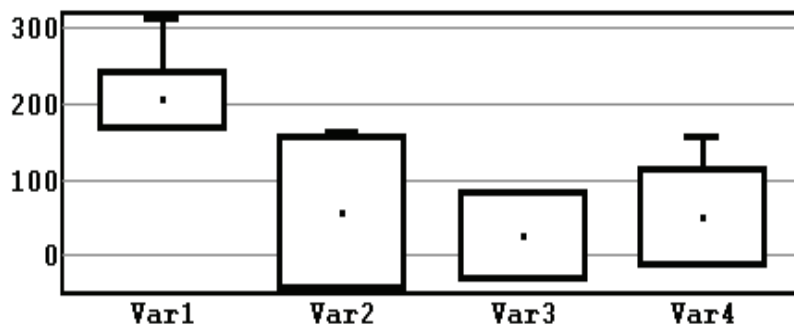


Рис. 6. Рівень ІЛ-18 в сироватці крові здорових донорів (1), хворих на І (2), ІІ (3) і ІІІ (4) етапах лікування.

Звертає увагу широкий розподіл визначених показників цитокінової ланки у пацієнтів, тому надалі проведений аналіз змін цих медіаторів залежно від їх початкового рівню. В 1 групу по кожному з показників входили хворі з нормальними (ІЛ-1, ІЛ-17) чи більш низькими (ФНП, ІЛ-18) рівнями в порівнянні з групою 2, яка характеризувалась підвищенням всіх цитокінів більш ніж в 3,5 рази.

Аналіз 1 груп по кожному з показників демонстрував відсутність достовірних змін ( $p > 0,05$ ) для ІЛ-1 $\beta$  (рис. 7), ФНП- $\alpha$  (рис. 8) та ІЛ-18 (рис.

9) і достовірне підвищення рівню ІЛ-17 порівняно з фоном (але показники не виходили за рамки норми –  $p_{II-N} = 0,055$  та  $p_{III-N} = 0,057$ ) (рис. 10).

В 2 групах з високими рівнями всіх досліджених цитокінів після лікування відбувалось достовірне зниження до норми рівнів ІЛ-1 $\beta$  ( $p_{II-N} = 0,201$  і  $p_{III-N} = 0,250$ ) (рис. 7); ІЛ-17 ( $p_{II-N} = 0,116$  і  $p_{III-N} = 0,801$ ) (рис. 10), а також ІЛ-18 до норми ( $p_{II-N} = 0,05$ ) і нижче ( $p_{III-N} = 0,005$ ) (рис. 9). Рівень ФНП- $\alpha$  також достовірно знижувався (рис. 8), але залишався підвищеним в порівнянні з нормою ( $p_{II-N} = 0,003$  і  $p_{III-N} = 0,009$ ).

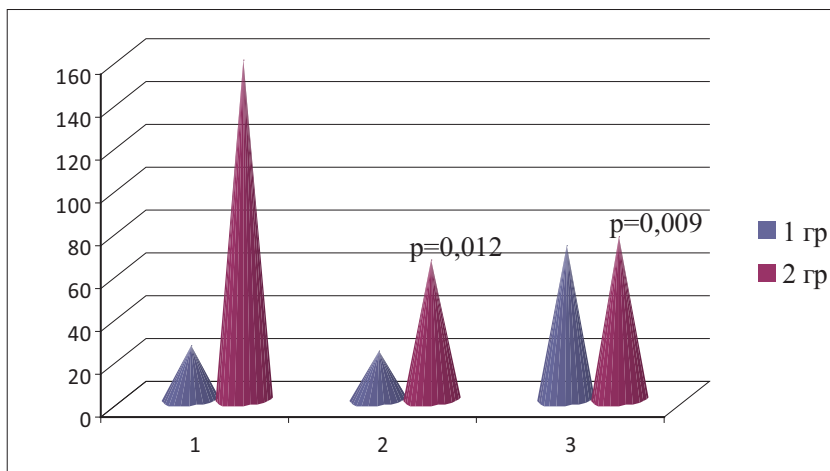


Рис. 7. Динаміка ІЛ-1 в групах з різним фоном рівнем на етапах лікування.

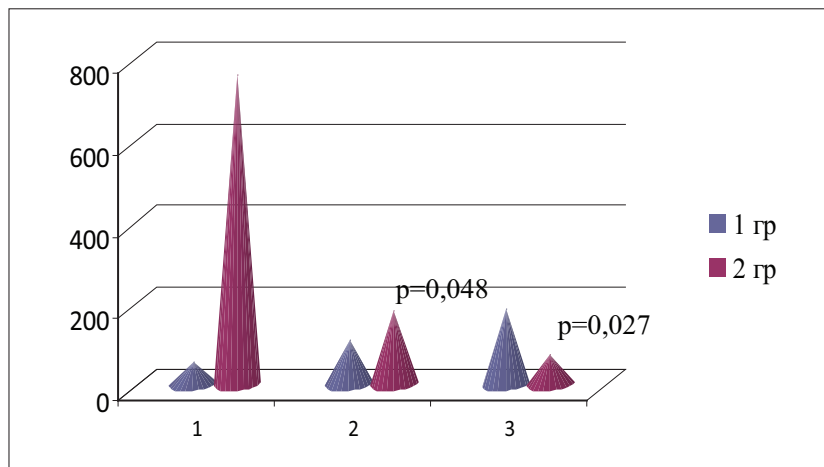


Рис. 8. Динаміка ФНП- $\alpha$  в групах з різним фоном рівнем на етапах лікування.

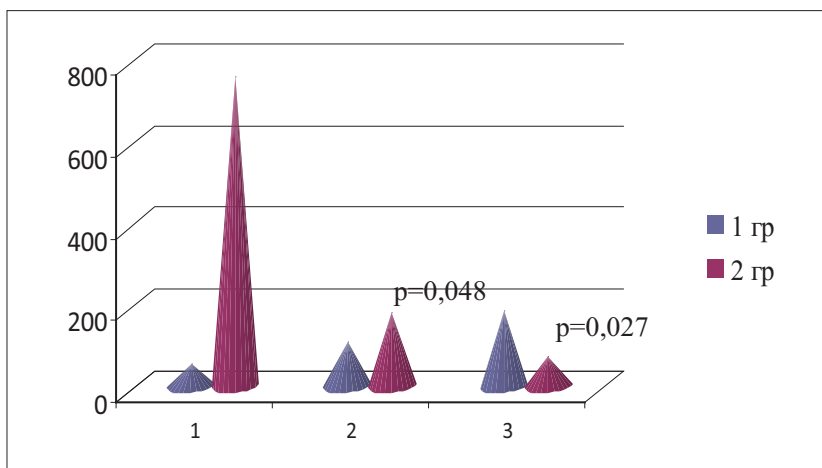


Рис. 9. Динаміка ІЛ-18 в групах з різним фоновим рівнем на етапах лікування.

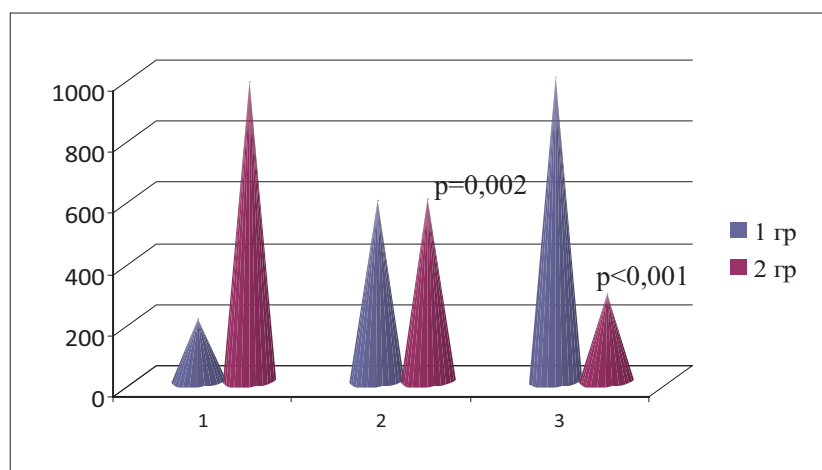


Рис. 10. Динаміка ІЛ-17 в групах з різним фоновим рівнем на етапах лікування.

Аналіз біохімічних показників показав, що до початку лікування (етап I) в крові пацієнтів зареєстровано статистично вірогідне підвищення інтенсивності ОП порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ): вміст МДА в сироватці крові перевищував норму більш, ніж у 7 разів; а в еритроцитах – в 1,4 рази. На II-му етапі спостереження при застосуванні БН відмічено зниження на 38% вмісту МДА в сироватці крові порівняно з вихідним станом ( $p < 0,001$ ). Надалі (на III-му етапі спостереження) цей показник мав лише тенденцію до подальшого зниження ( $p \geq 0,05$ ). Вміст МДА в еритроцитах мав аналогічну тенденцію до змін: до лікування (I-й етап спостереження) вміст МДА в еритроцитах був вищим за показники норми в 1,4 рази ( $p < 0,01$ ); на II-му етапі спостереження вміст МДА знижувався на 16% ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідним рівнем і з подальшою нормалізацією показника (рис. 11).

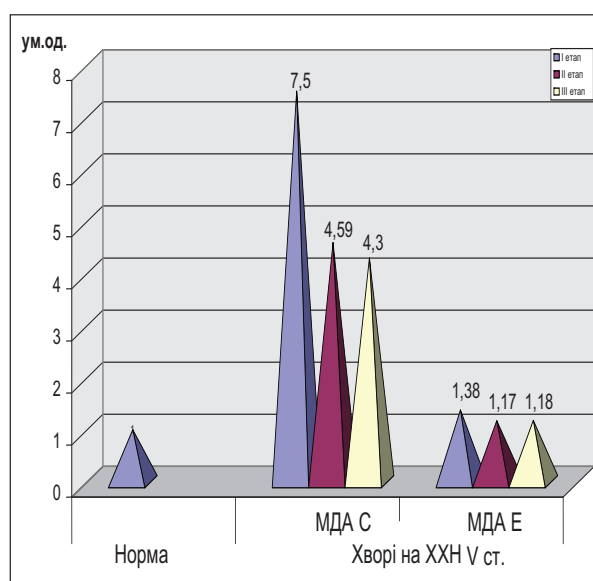


Рис. 11. Динаміка змін показників активності ОП при застосуванні БН на етапах I-III.

На рис. 12. представлені дані, що демонструють зміни антиоксидантних показників крові при застосуванні БН. Так вихідні рівні показників вмісту Тр в сироватці крові пацієнтів були майже вдвічі нижчими за показники норми. При застосуванні БН (на II-му етапі спостереження) відмічено зростання показників вмісту Тр в сироватці крові в 1,7 рази порівняно з вихідним рівнем із нормалізацією показника, на III-му етапі спостереження констатована стабілізація на рівні позитивних змін, що відмічалися через 3 місяця лікування.

Показники вмісту ЦП за вихідними рівнями перевищували показники норми на 13% ( $p > 0,05$ ). На II-му етапі спостереження відміча-

лося подальше зростання за середніми величинами показника вмісту ЦП в сироватці крові на 15% проти вихідного рівня та майже на 26% перевищувало показники норми ( $p < 0,01$ ). В подальшому на III-му етапі спостереження показники вмісту ЦП в сироватці крові пацієнтів знижувалися за середніми величинами на 30% проти показань на II етапі ( $p < 0,01$ ) та надалі залишалися в межах контрольних значень. Що стосується показника ЗПА еритроцитів, то за вихідними рівнями цей показник був майже вдвічі нижчим за показники норми ( $p < 0,01$ ). Після закінчення курсу БН позитивних змін, щодо цього показника не спостерігалось.

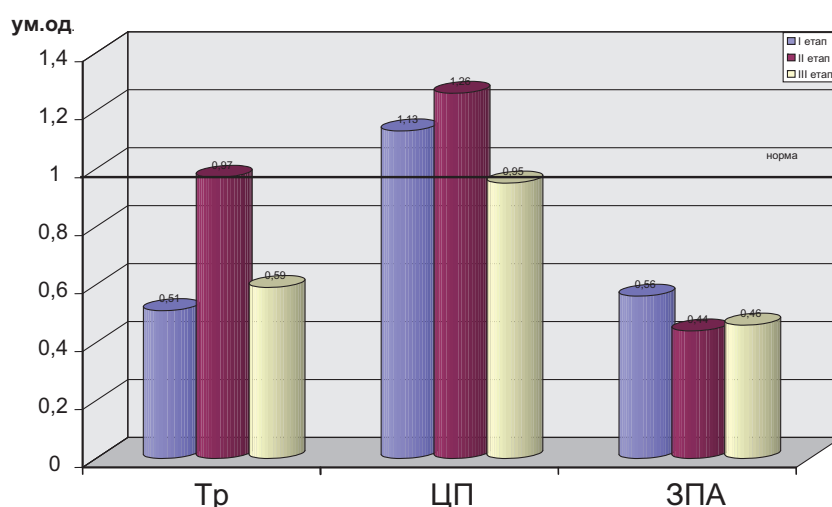


Рис. 12. Динаміка змін показників АОЗ у крові пацієнтів з ХНН V стадії при застосуванні БН на етапах I-III.

При аналізі показників ІОС нами встановлено, що до початку лікування ІОС в сироватці крові (у 9 разів) та еритроцитах (у 2,6рази) перевищував показники норми (рис. 13). При застосуванні БН (II етап спостереження) відмічалось позитивне зниження ІОС в сироватці крові майже вдвічі порівняно з вихідним станом ( $p < 0,01$ ), проте повної нормалізації показника не спостерігалось, що вказує на достатньо високу активність ОП в організмі хворого. Зауважимо, що активність ОП процесів на позаклітинному рівні залишається значно (майже вдвічі) вищою за їх рівень у клітинах. Ймовірно, це необхідно врахувати при призначенні відповідної фармації, як за рахунок більш пролонгованого призначення БН, так і за рахунок їх комбінації з антиоксидантними препаратами, що корегують рівень плазматичних білків-антиоксидантів.

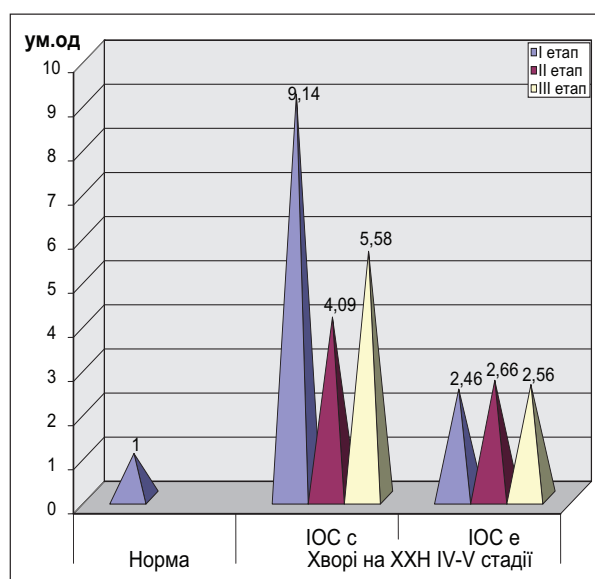


Рис. 13 Динаміка ІОС при застосуванні БН у хворих на ХНН V- стадії при застосуванні БН

Таким чином, дослідження показали виражений корегуючий ефект БН на показники цитокінової ланки імунітету, який проявлявся в достовірному зниженні високих (більш ніж в 3,5 рази) рівнів прозапальних ІЛ-1, ІЛ-17 та ІЛ-18 до рівнів у здорових донорів, а ФНП- $\alpha$  хоча і не до норми, але більш ніж в 2 рази. У хворих з нормальними та незначно підвищеними рівнями цих медіаторів не виявлено достовірних змін.

Аналізуючи оксидантно/антиоксидантний стан, можна констатувати, що застосування БН у хворих з ХЗ, які лікується програмним ГД, позитивно впливає на активність ОП в організмі хворого: статистично вірогідно знижується вміст вторинних продуктів ЛП як в сироватці крові, так і в еритроцитах і позитивно збільшується вміст Тр в сироватці крові. Все це ще раз підтверджує, що розвиток такого складного захворювання як ХНН V- стадії не обмежується ураженням нирок. Відомо, що у розвитку ХНН V- стадії велику роль грає інтенсифікація вільнорадикального окислення ліпідів, підвищення фосфоліпазної активності і зниження АОЗ організму, що є основними фактором дестабілізації мембран клітин нирок, що призводить до порушення їх функцій та системи гомеостазу, прогресуванню кардіо-васкулярних уражень, що є основною причиною смерті пацієнтів на ГД [5, 13, 17]. Перш за все, відбувається активація згортання крові ендogenousними чи екзогенними факторами, що веде до надходження у кровоток тромбoplastину і утворення в судинному руслі тромбіну, поява якого необхідна для перетворення фібриногену в фібрин і виникнення незворотної агрегації еритроцитів і тромбоцитів. Таким чином, досить чітко простежується зв'язок між процесами ЛП і системою гемостазу, при цьому перші активізують другу. Підвищення коагуляційного потенціалу крові, в свою чергу, призводить до прогресування гемодинамічних розладів і, як наслідок, до гіпоксії тканин, що також сприяє розвитку ланцюгових реакцій вільнорадикального окислення. Виходячи з вищесказаного, можна зробити висновок, що, коригуючи інтенсивність процесів ЛП та стан системи гемостазу, представляється можливим впливати на ключову патогенетичну ланку ХНН. З іншої сторони, ХЗ також є одним з механізмів дестабілізації клітинних мембран, так як макрофаги, виділяючи ферменти, лізують позаклітинний матрикс, що призводить до стоншення фібринового шару. Пусковим фактором у розвитку гіперметаболізму є ендотоксикоз і так звані медіатори ушкодження. Серед останніх виділяють цитокіни, медіаторні та гормональні аміни, ейкосаноїди, кініни, оксид азоту, ензими, продукти ЛП. Сумарні ефекти, які викликають медіатори ушкодження, формують синдром системної запальної відповіді [5, 17, 25].

Встановлено, що активація системи згортання крові відбувається внаслідок всмоктування у кров продуктів клітинного розпаду і метаболізму з пошкоджених тканин і перерозподілу рідини у міжклітинному просторі. При цьому відбувається виснаження факторів антизсідальної та фібринолітичної систем крові, що призводить до формування «зачарованого кола» внутрішньосудинної коагуляції і порушення лізису тромбів [23]. Наслідком цього є пригнічення функцій нирок, формування ішемічної гіпоксії тканин з наступним розвитком поширених мембранолітичних, дистрофічних та некробіотичних змін.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на ХНН V ст., які лікуються програмним ГД, має місце стале підвищення рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , -17, -18, ФНП- $\alpha$ ), інтенсивності ОП, що проявляється суттєвим збільшенням вмісту їх цитотоксичних продуктів в сироватці крові та еритроцитах.
2. Хворі на ХНН VD мають низький рівень компенсаторної спроможності системи АОЗ у зв'язку з дефіцитом у крові таких антиоксидантів як Тр сироватки крові та ЗПА еритроцитів, що призводить до дестабілізації рівноваги ОП-АОЗ в організмі.
3. Застосування БН у хворих, які лікуються програмним ГД, сприяє зниженню високих рівнів ІЛ-1 $\beta$ , -17, -18 до норми (ФНП- $\alpha$  достовірно знижується, але перевищує норму), вмісту продуктів ЛП в крові та частковому відновленні АОЗ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дударь І. А. Опыт применения бемипарина натрия (Цибора) у пациентов с хронической почечной недостаточностью, которые лечатся программным гемодиализом / И. А. Дударь, Ф. А. Прусский, Ю. И. Гончар // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2010. – № 1 (25). – С. 44-48.
2. Жданов А. В. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов / А. В. Жданов, Г. Т. Сухих, М. П. Давыдова // Бюл. Экспер. биол. и медицины. – 2003. – № 9. – С. 309-311.
3. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: Минск, «Беларусь». – 2002, Т.1. - 495 с.
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. *Симбирцев А. С.* Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкин-1 $\beta$ . Усиление функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов человека в очаге воспаления под влиянием интерлейкина-1 $\beta$  / А. С. Симбирцев, С. А. Кетлинский // Иммунология. - 2000. - № 3. - С. 18-22.
  7. *Фрейдлин И. С.* Регуляторные Т-клетки: Происхождение и функции / И. С. Фрейдлин // Мед. иммунология. - 2005. - Т. 7, № 4. - С. 347-354.
  8. *Agarwal R.* Proinflammatory effects of oxidative stress in CKD: role of additional angiotensin II blockade / R. Agarwal // American Journal of Kidney Disease. - 2003. - V. 284, N 4. - P. 863-869
  9. *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.
  10. *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.
  11. *Cooke A.* Th17 Cells in Inflammatory Conditions / A. Cooke // Rev. Diabet. Stud. - 2006. - 3 (2). - P. 72-75.
  12. *Gracie J. A.* Interleukin-18 / J. A. Gracie, S. E. Robertson, I. B. McInnes // J Leukoc Biol. - 2003. - 73 (2). - P. 213 - 224.
  13. *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
  14. *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.
  15. *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.
  16. *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.
  17. *Menon V.* Relationship between CRP, albumin and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease / V. Menon, X. Wang // American Journal of Kidney Disease. - 2003. - V. 42, N 1. - P. 44-52.
  18. *Michelis R.* Carbonyl stress by intravenous iron during hemodialysis / R. Michelis, R. Gery, S. Sela // Nephrology, Dialysis, Transplantation. - 2003. - V. 18. - P. 924-930
  19. *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. Chun-yan [et al.] // Haematologica. - 2009. - Vol. 94, Issue 11. - P. 1603-1607.
  20. *Ouyang W.* The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation / W. Ouyang, J. K. Kolls, Y. Zheng // Immunity. - 2008. - № 4. - P. 454 - 467.
  21. *Pecoits-Filho R., Barany P.* IL-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment / R. Pecoits-Filho, P. Barany // Nephrol. Dial. Transpl. - 2002. - V. 17, N 9. - P. 1684-1688.
  22. *Schouten W. E.* Monocyte activation in peripheral blood and dialyser eluates: phenotypic profile and cytokine release / W. E. Schouten, M. P. Grooteman // Nephron. - 2002.- V. 91, N 4. - P. 646-652.
  23. *Sela S.* Oxidative stress during hemodialysis: effect of heparin / S. Sela, G. Shapiro // Kidney Int. - 2001. - V. 59 (Suppl. 78). - P. 2680-2687.
  24. *Sugama S.* Interleukin-18 and stress / S. Sugama, B. Conti // Brain research reviews. - 2008. - 58 (1). - P. 85 - 95.
  25. *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.
  26. *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.

**РЕЗЮМЕ**

**ИММУНОТРОПНЫЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА БЕМИПАРИНА НАТРИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК V СТАДИИ**

*Дриянская В.Е., Король Л.В., Дудар И.А., Савченко В.С., Мигаль Л.А., Гончар Ю.И., Мариненко Н.И.*

ГУ «Институт нефрологии НАМНУ»

Представлены результаты исследования цитокинов и оксидантно/антиоксидантного баланса крови у 32 пациентов с хронической болезнью почек V стадии при применении низкомолекулярного гепарина бемипарина натрия. Установлено, что применение бемипарина натрия способствует снижению высоких уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , -17, -18, ФНО- $\alpha$ ), продуктов липопероксидации, индекса оксидативного стресса и частичному восстановлению антиоксидантной защиты.

**Ключевые слова:** провоспалительные цитокины, оксидантно/антиоксидантный баланс, оксидативный стресс, хроническая болезнь почек V стадии, бемипарин натрия.

**SUMMARY**

**IMMUNOCORRECTION AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF SODIUM BEMIPARIN IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE V**

*Driyanska V.E., Korol L.V., Dudar I.A., Savchenko V.S., Migal L.A., Gonchar Y.I., Marinenko N.I.*

Institute of Nephrology NAMSU

The article presents the results of oxidant / antioxidant balance of blood received in 32 patients with chronic kidney disease in stage V using of low molecular weight heparin sodium bemiparin. It was noted that the application of bemiparin sodium helps to reduce the high levels of proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , -17, -18, TNF- $\alpha$ ), lipid peroxidation products, the index of oxidative stress and partially to restore antioxidant defense.

**Keywords:** proinflammatory cytokines, oxidant/ antioxidant balance, oxidative stress, chronic kidney disease V, sodium bemiparin.

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТОКСОПЛАЗМОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В ОДЕССКОМ РЕГИОНЕ, ПО ДАННЫМ СТАНДАРТОВ ВОЗ И МКХ-10 (ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АЛЛОКИН-АЛЬФА В ЛЕЧЕНИИ ТОКСОПЛАЗМОЗНОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ И НЕЙРОТОКСОПЛАЗМОЗА)**

*ЛИПКОВСКАЯ И.В., КОВАЛЬЧУК П.И., ЛАВРЮКОВА С.Я., ПАСТЕРНИЧЕНКО Н.С., СИДЯЧЕНКО В.А.*

Одесская Городская клиническая инфекционная больница, Областной токсоплазмозный кабинет, Областной иммунологический центр

Токсоплазмоз-паразитарная болезнь, вызываемая паразитом *T. Gondii* и характеризующаяся разнообразными формами поражения внутренних органов, полиморфизмом, длительностью существования цистных форм в организме человека и ранней инвалидизацией заболевших\нейротоксоплазмоз, офтальмопатия (7,8,13).

В 1972 году ВОЗ включила токсоплазмоз в число зоонозов,наиболее опасных для человека и его потомства(14). Распространенность повсеместная. Прямые расходы на госпитализацию больных с токсоплазмозом и другими инфекционными заболеваниями \кампилобактериоз, сальмонеллез и шигеллез\составили в США в 2012 ГОДУ 860 млн.долларов(6,9,10)

Сложности диагностики токсоплазмоза обусловлены, на сегодняшний день, как рядом общих социальных факторов – отсутствием, на Украине, официального обследования животных на токсоплазмоз, особенностями быта и питания жителей региона, так и биологией самого паразита:существованием устойчивых форм *T.Gondii*,выделением различных генотипов ток-

соплазмы, с возможностью реинфекции, длительной персистенцией в крови специфических «плавающих антител»,продуцируемых клоном антиген-специфических В-лимфоцитов памяти, недостаточной информативностью скрининг обследования\невозможно, лишь по данным серологического обследования антител класса g, отдифференцировать болезнь от носительства (7,9,11,12).

В связи с этим, нами была применена раз-вернутая диагностика токсоплазмоза с использованием СТАНДАРТОВ ВОЗ в Одесском регионе.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Под нашим наблюдением находились пациенты с различными формами токсоплазмоза\все-го 1000 человек\ в возрасте от 18 до 65 лет.

Окончательный диагноз-токсоплазмозная инфекция, вызванная паразитом *T. Gondii* устанавливался, в соответствии с пересмотренной международной классификацией инфекционных заболеваний МКХ-2010 (неуточненный токсоплазмоз, токсоплазмозная офтальмопатия, токсоплазмозный гепатит, менингоэнцефалит,