

УДК 616.61-008.6:616.611-002]-036.12-078.73-053.2

**ОСОБЛИВОСТІ ДЕЯКИХ ЦИТОКІНІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХХН II-III СТАДІЇ:  
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ***ДРІЯНСЬКА В.В.*

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Важливу роль в діяльності імунної системи, в тому числі у разі такої складної патології як гломерулонефрит, грають медіатори міжклітинної взаємодії. Аналіз сучасних наукових досліджень, та експериментальних праць, присвячених вивченню цитокінів та факторів росту показав, що їм належить провідна роль у регуляції процесів пошкодження та репарації структур ниркових клубочків, клітинної проліферації, синтезу та утилізації екстрацелюлярного матриксу [1, 3, 5]. Деякі особливості цитокінової ланки у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), що страждають на гломерулонефрит з нефротичним синдромом (ГН, НС), аналізувались в роботах як вітчизняних [4], так і закордонних авторів [13], але протягом останніх років з'явилися цікаві дані щодо можливої участі інших цитокінів.

Сучасні дослідження спрямовані на дослідження ролі ІЛ-18 – прозапального цитокіну, який належить до сімейства ІЛ-1 та синтезується макрофагами та іншими клітинами та грає значну роль при інфекційних та аутоімунних захворюваннях. Представляє інтерес як  $\gamma$ -ІФ індукуючий фактор, і ця його здатність навіть вище, ніж у головного стимулятора – ІЛ-12 [15].

Показано, що експресія Fas -ліганда CD 4+- T-x 1 і NK –клітинами також відбувається під впливом ІЛ-18. З іншого боку,  $\gamma$ -ІФ приймає участь в активації експресії самого Fas [15]. Таким чином, можна зробити висновок, що ІЛ-18 самостійно (FasL) або через  $\gamma$ -ІФ (Fas) стимулює ініціалізацію процесів апоптозу. Високі показники ІЛ-18 знаходять у вогнищах хронічного запалення, при аутоімунних захворюваннях та в онко-утворюваннях; вважають, що цей цитокін приймає участь в стимуляції запалення та розвитку атеросклерозу [8, 12].

Привертають увагу публікації щодо ІЛ-17, етіологічна та патогенетична роль досліджується при багатьох інфекційних та аутоімунних захворюваннях; показано, що його рівні збільшуються при деяких запальних станах, таких як системний склероз, псоріаз і ревматоїдний артрит, коліт, енцефаломієліт, розсіяний склероз [7, 9, 11, 16]. Пропонуються нові підходи до терапії, спрямовані на корекцію ІЛ-17-залежної ланки імунітету [10].

Одна з головних ролей у процесі формування тубулоінтерстиціального фіброзу належить такому медіатору запалення як моноцитарний хемоатрактантний протеїн (MCP-1), який забезпечує

накопичення моноцитів/макрофагів, лімфоцитів у вогнищі запалення, активацію ендотеліальних та гладом'язевих клітин судин, регуляцію основних етапів гострого та хронічного запалення у нирці, накопичення екстрацелюлярного матриксу, що є причиною розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу. Профіброгенна дія MCP-1 забезпечується шляхом активації синтезу макрофагами TFR- $\beta$ , в результаті цього відбувається трансформація фібробластів у міофібробласти, які здатні продукувати велику кількість компонентів екстрацелюлярного матриксу [6, 14].

При дослідженні MCP-1, у хворих на ХГН, були отримані достовірні результати, які вказували на суттєве збільшення його екскреції з сечею у порівнянні з контрольною групою. Залежно від тяжкості перебігу та прогресування ХГН екскреція MCP-1 збільшувалася. Це підтверджує його приналежність до просклеротичних медіаторів [2].

**Мета роботи** – визначити особливості прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-17, -18, -23, MCP-1) у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

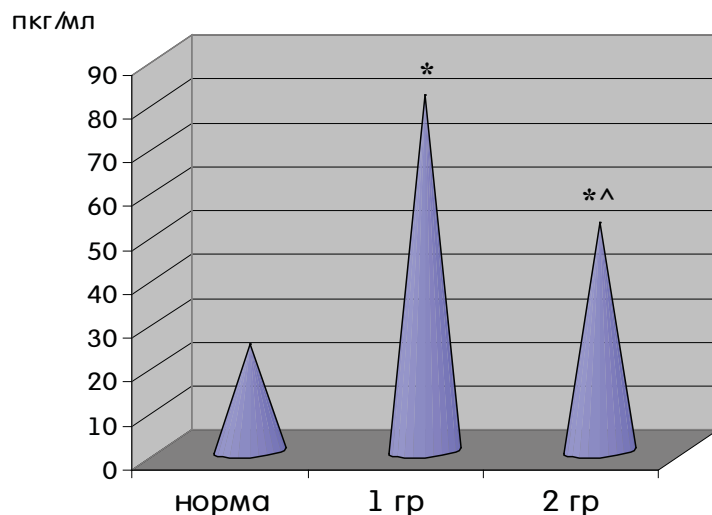
Досліджено сироватки крові 107 хворих на ХГН, НС: 33 – проліферативними (1 гр.) і 74 – не-проліферативними (2 гр.) формами, клінічний діагноз яким встановлений на основі анамнезу, даних об'єктивного обстеження, даних лабораторних і інструментальних досліджень, а морфологічний - з використанням тонкоігольної аспіраційної біопсії нирок.

Рівень цитокінів визначався за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі STAT-Fax Plus-303 (USA), використовували тест-системи "DRG" (Німеччина), „Вектор Бест" (Росія), ООО «УкрмедДон» (Донецьк, Україна).

Отримані дані оброблені статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм "SPSS for Windows. Версія 11" та "MedStat". Для статистичної обробки використовувались параметричні критерії статистики – тест Ст'юдента або непараметричний – критерій Уїлкоксона; достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ**

Дослідження показали високий рівень ФНП-в сироватці крові хворих на ХГН, НС, більш виражений при проліферативних формах (рис. 1)



достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця з нормою - \* та між групами - ^

Рис. 1. Середні рівні ФНП-α у хворих на проліферативні (1) і непроліферативні (2) форми ХГН, НС

Не виявлено достовірної різниці середніх рівнів прозапального ІЛ-18 крові хворих на ХГН та здорових донорів (медіана 393,9, I квантиль 199, III квантиль 740) в порівнянні з нормою

( $p = 0,238$ ), але діапазон показників у хворих був широким (від 106,1 до 1900, тоді як у здорових – від 159,5 до 439,6 пг/мл) (рис 2).

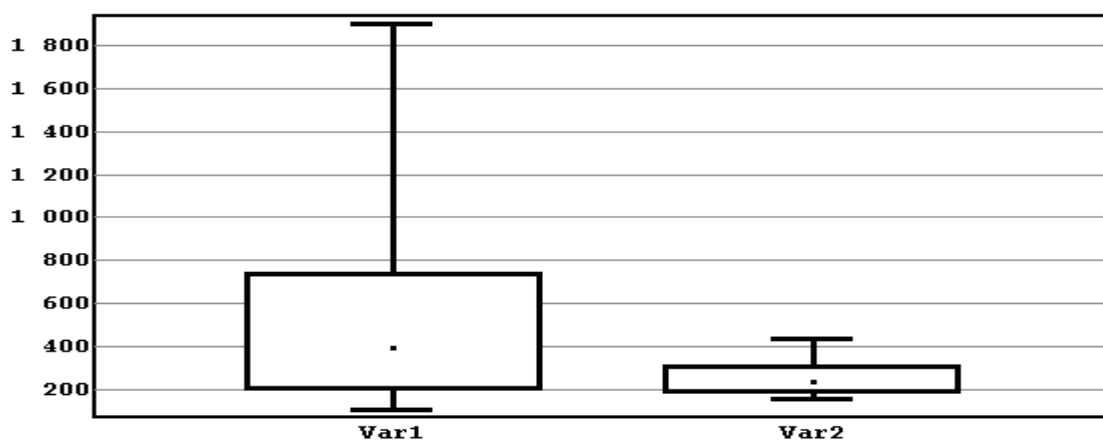
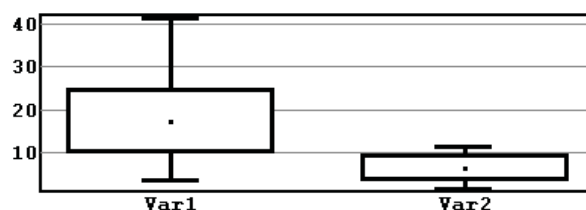


Рис. 2. Рівень ІЛ-18 в крові хворих на ХГН (1), в порівнянні з нормою у здорових донорів (2).

Рівень прозапального ІЛ-17 у хворих в 3 рази перевищував норму ( $p = 0,001$ ) (рис. 3 А), розпо-

діл був рівномірним (рис. 3 В) і середній рівень складав  $17,2 \pm 0,9$  пг/мл



А

В

Рис. 3. Рівень ІЛ-17 в крові хворих на ХГН (1), в порівнянні з нормою у здорових донорів (2) (А – дов. інтервал, В – графік розподілу даних).

Не виявлено різниці показників ІЛ-17 в крові хворих залежно від форми ГН –  $17,1 \pm 2,4$  (1 гр) та  $17,3 \pm 1,0$  (2 гр) пг/мл ( $p=0,937$ ).

Рівень ІЛ-23 не відрізнявся від норми у пацієнтів як з проліферативними ( $p=0,243$ ), так і непроліферативними ( $p=0,414$ ) ГН (рис. 4).

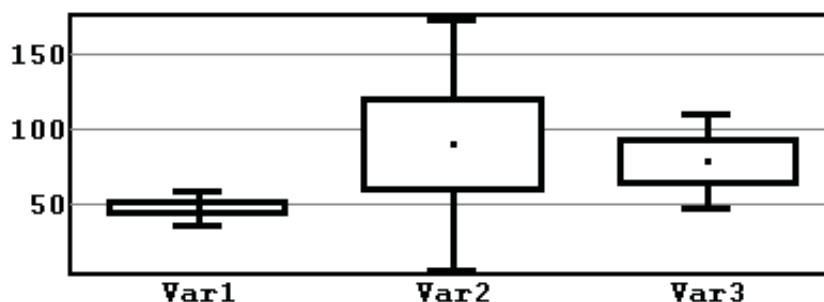


Рис. 4. Середні рівні ІЛ-23 в крові здорових донорів (1), хворих на проліферативні (2) та непроліферативні (3) ГН.

Інший цитокин – МСР-1, який секретується моноцитарно-макрофагальними клітинами, але продукція може залежати і від активності

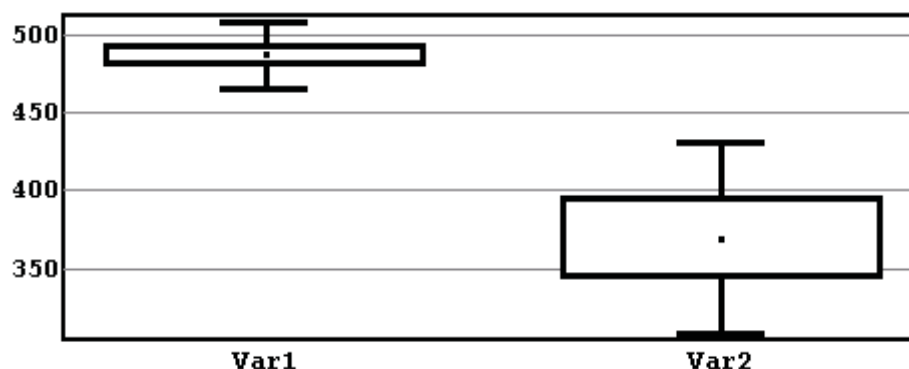
Т-хелперів 17 типу, також був достовірно підвищений при ХГН ( $p<0,001$ ) (рис. 5).



\* - різниця з нормою достовірна

Рис. 5. Середній рівень МСР-1 в крові хворих на ХГН (1), в порівнянні з нормою у здорових донорів (2).

Виявлено, що цей показник найбільш високий у пацієнтів з проліферативними формами ХГН ( $p=0,002$ ) (рис. 6).



\* - різниця достовірна

Рис. 6. Середній рівень МСР-1 в крові хворих на проліферативні (1) та непроліферативні (2) ХГН.

Дослідження показали достовірно підвищення коефіцієнту ФНП- $\alpha$ / TGF- $\beta$  у пацієнтів в 2,5 рази порівняно з нормою, що свідчить про зсув у бік прозапальних реакцій моноцитів/ма-

крофагів при ХГН з НС. Різниці між показниками у хворих на проліферативні та непроліферативні ГН не було (таблиця).

Співвідношення рівню ФНП- $\alpha$ /TGF- $\beta$  в сироватці крові хворих на проліферативні та непроліферативні ГН

Коефіцієнт співвідношення	Норма	1 гр	2 гр	P 2-1, 3-1	P 2-3
	1	2	3	4	5
ФНП- $\alpha$ / TGF- $\beta$	0,379 $\pm$ 0,005	0,90 $\pm$ 0,15	0,89 $\pm$ 0,11	p<0,05	0,914

Таким чином, у хворих на ХГН, НС підвищені рівні в сироватці крові прозапальних медіаторів – ІЛ-17, МСР-1 (з більш високими показниками останнього при проліферативних формах), а також коефіцієнту співвідношення ФНП- $\alpha$ /TGF- $\beta$ , що свідчить про превалювання прозапальних реакцій на фоні високої активності моноцитів-макрофагів та Т-хелперів 17.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Бездетко Т. В.* Особенности иммунологического гомеостаза больных латентной формы хронического гломерулонефрита / Т. В. Бездетко // Медицина - сегодня и завтра. – 2000. – № 2. – С. 31–33.
2. *Бобкова И. Н.* Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите / И. Н. Бобкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – № 6. – С. 27-30.
3. *Вашурина Т. В.* Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе первичного хронического гломерулонефрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14. 01.02 / Т. В. Вашурина. – М., 2002. – 27 с.
4. *Петрина О. П.* Особливості HLA-фенотипічних характеристик та цитокінової ланки імунітету у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом, асоціації з його перебігом: автор. ... канд. мед. наук / Петрина О.П. – К., 2012. – 22 с.
5. *Синяченко О. В.* Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите / О. В. Синяченко, С. В. Зяблицев, П. А. Чернобровцев – Донецк: ООО «Новый мир», 2006. – 152 с. – 500 экз. – ISBN 966-108-13-8.
6. *Щёктова А. П.* Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, фагоцитоз, маркеры эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени / А. П. Щёктова [и др.] // Современные епроблемы науки и образования. – 2011. – № 5. – С. 17-23.
7. *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.
8. *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.
9. *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 [et al.] // Nat. Immunol. – 2008. – V. 8. – P. 369 – 377.
10. *Lubberts E.* Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion / E. Lubberts, M. I. Koenders, B. Oppers-Walgreen, L. van den Bersselaar [et al.] // Arthritis Rheum. – 2004. – V. 50. – P. 650 – 659.
11. *Moseley T. A.* Interleukin-17 family and IL-17 receptors / T. A. Moseley [et al.] // Cytokine Growth Factor Rev. – 2003. – Vol. 14. – P. 155-174.
12. *Ning-ning S.* High-dose dexamethasone regulates interleukin-18 and interleukin-18 binding protein in idiopathic thrombocytopenic purpura / S. Ning-ning [et al.] // Haematologica. – 2009. – Vol. 94, Issue 11. – P. 1603-1607.
13. *Ritz E.* The role of vasoactive compounds, growth factors and cyotkines in the progression of renal disease / E. Ritz, M. Schomig, J. Wagner // Kidney Int. - 2000. – Vol. 57, Suppl. 75. – P. 71-76.
14. *Satish L. D.* Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) : An Overview. J. / L. D. Satish [et al.] // J. of interferon & cytokine research. – 2009. – Vol. 29. – N 6. – P. 3313-326.
15. *Sugama S.* Interleukin-18 and stress / S. Sugama, B. Conti // Brain research reviews. – 2008. – V. 58 (1). – P. 85 – 95.
16. *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 НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХБП II-III СТ.: ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

*ДРИАНСКАЯ В.В.*

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»

С помощью иммуноферментного анализа определяли провоспалительные цитокины крови у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом (ХГН, НС). Показано повышение уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-17, а также MCP-1, средняя концентрация которого была выше при пролиферативных формах ХГН.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек II-III, гломерулонефрит, провоспалительные цитокины.

SUMMARY

**PECULIARITIES OF SOME CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE: GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHROTIC SYNDROME**

*DRIANSKA V.V.*

Institute of Nephrology NAMS

The immuno-enzymic method ELISA were used to study the levels of proinflammatory cytokines in blood of patients with chronic glomerulonephritis. The investigations showed the reliable increase of TNF- $\alpha$ , IL-17, MCP-1. The MCP-1 levels in 1 gr (proliferative) are reliably higher than in 2 gr (nonproliferative forms).

**Key words:** chronic renal disease II-III, glomerulonephritis, proinflammatory cytokines.

УДК 616.61-002.2-073.27-092

**РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК IV-V СТАДІЙ**

*САВЧЕНКО В.С.*

ДУ «Інститут урології НАМН України»

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, в тому числі з використанням гемодіалізу (ГД).

Протягом останніх років все більша увага дослідників приділяється проблемі системного хронічного запалення (СХЗ), що є наслідком складних метаболічних та імунологічних зрушень внаслідок уремії, декомпенсації багатьох захисних систем організму та факторів, безпосередньо пов'язаних з процедурою діалізу [3-5]. Процеси хронічного запалення у хворих на ГД сприяють розвитку прискороженого атеросклерозу, нестабільності гемодинаміки, розвитку кардіоваскулярних ускладнень, інфекційних ускладнень, розладам з боку судинного доступу, нутриційного статусу, погіршенню якості життя [2, 9].

Генералізоване збільшення запального процесу у пацієнтів з падінням ниркових функцій може бути пов'язано з наступними механізмами: падінням кліренсу прозапальних цитокінів, перевантаженням об'ємом, з ендотоксемією, оксидативним та карбонільним стресом, падінням рівня антиоксидантів, підвищенням числа коморбідних станів [1].

Наявність змін в імунному статусі хворого впливає на клінічний стан, ефективність та прогноз лікування, розвиток подальших ускладнень і, таким чином, на якість життя хворих, обумов-

люючи як протиінфекційний захист, так і інші порушення, в тому числі розвиток хронічного запалення [2, 7].

Відомо, що цитокини є поліпептидним продуктом активованих клітин імунної системи і функціонують як медіатори міжклітинних комунікацій 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 [6]. Інтерес викликають прозапальні цитокини, що продукуються клітинами моноцитарно-макрофагальної ланки (ІЛ-1, ІЛ-18, ІЛ-23, MCP-1, ФНП- $\alpha$ ) і Т-хелперами 1 і 17 ( $\gamma$ -ІФ та ІЛ-17).

ФНП- $\alpha$ , як і ІЛ-1, продукується переважно моноцитами/макрофагами, клітинами ендотелію та гладенькими клітинами, 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 [2].

Сучасні дослідження спрямовані на дослідження ролі ІЛ-18 – прозапального цитокіну, який належить до сімейства ІЛ-1 та синтезується макрофагами та іншими клітинами і представляє інтерес як  $\gamma$ -ІФ індукуючий фактор (IGIF), ІЛ-18 самостійно (FasL) або через  $\gamma$ -ІФ (Fas) стимулює ініціалізацію процесів апоптозу; вважають,