

8. Щегловитова О. Н. Влияние интерферона α на продукцию оксида азота клетками эндотелия сосудов человека, инфицированными вирусом простого герпеса 1-го типа / О.Н.Щегловитова[исоавт.]//Иммунология. – 2009. – № 5. – С. 64-69.
9. Barber D. L. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection / D. L. Barber [et al.] // Nature. – 2006. – 439. – P. 682-687.
10. Beauman J. G. Genital Herpes : A Review / J. G. Beauman // Herpes. – 2006. – Vol. 13. – P. 2-12.
11. Fuller M. J. Maintenance, loss, and resurgence of T cell responses during acute, protracted, and chronic viral infections / M. J. Fuller [et al.] // J. Immunol. – 2004. – 172. – P. 4204-4214.
12. Gill N. NK and NKT cell-independent contribution of interleukin-15 to innate protection against mucosal viral infection / N. Gill [et al.] // J. Virol. – 2005. – V. 79. – P. 4470-4478.
13. Khanna K. M. Immune control of herpes simplex virus during latency / K. M. Khanna [et al.] // Curr. Opin. In Immunol. – 2004. – Vol. 16. – P. 463-469.
14. Martin-Fontecha A. Induced recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN- γ for Th1 priming. / A. Martin-Fontecha [et al.] // Nat Immunol. – 2004. – 5. – P. 1260-1265.
15. Perfect M. M. Use of Complementary and Alternative Medicine for the Treatment of Genital Herpes / M. Perfect [et al.] // Herpes. – 2005. – Vol. 12. – P. 2.
16. Shin H. CD8 cell dysfunction during viral infection / H. Shin, E. J. Wherry // Current Opinion in Immunology. – 2007. – Vol. 19. – P. 408-415.
17. Zhang S. Y. Human Toll-like receptor-dependent induction of interferon in protective immunity to viruses / S. Y. Zhang [et al.] // Immunol. Rev. – 2007. – Vol. 220. – P. 225-236.

РЕЗЮМЕ

ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЧАСТО РЕЦИДИВУЮЧОЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

*Руденко М.Ю., Курченко А.І.,
Ромашенко О.В., Дріянська В.В.*

Дослідження крові хворих на персистуючу часто рецидивуючу герпесвірусну інфекцію показали зниження кількості CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD3CD25⁺ та CD3+HLA-DR⁺-лімфоцитів, IgA, рівнів IL 6, INF- α і - β ; підвищення - CD3CD95⁺-клітин, IgM і IgG.

Ключові слова: герпесвірусна інфекція, інтерлейкіни, інтерферони.

SUMMARY

IMMUNOLOGIC ASPECTS OF PERSISTENT HERPES VIRUS INFECTION

*Rudenko M. Yu., Kurchenko A. I.,
Romaschenko O. V., Driyanska V. V.*

The study of blood in patients with persistent HSV showed the decrease in the level of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD3CD25⁺ and CD3+HLA-DR⁺-cells, IgA, IL 6, INF- α and - β ; the increase in the level of CD3CD95⁺-cells, IgM and IgG.

Key words: herpes virus infection, interleukins, interferons.

УДК 612.017:616.6-002.2-022.7

ОСОБЛИВОСТІ РІВНІВ МСР-1 І ТФР- β У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ТА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТИ

ГАЙСЕНЮК Ф.З.³, ДРІЯНСЬКА В.Є.¹, БАГДАСАРОВА І.В.¹, ЛАВРЕНЧУК О.В.¹, САВЧЕНКО В.С.², СТЕПАНОВА Н.М.¹, КАЛІНІНА Н.А.²

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»¹;

ДУ «Інститут урології НАМН України»²; НМАПО ім. П.Л. Шупика³

Медико-соціальна проблема поширення числа хворих на хронічний пієлонефрит пов'язана з незадовільною ерадикацією збудників та неефективністю лікування з формуванням ускладнень, серед яких таке загрозове як хронічна ниркова недостатність [2, 4, 5, 9, 17]. В імунопатогенезі багатьох захворювань, в тому числі хронічних запальних, грають важливу роль цитокіни, які відповідають за всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на

втручання патогену, забезпечення його локалізації та знищення, відновлення ушкодженої структури тканин. Вони регулюють розвиток місцевих захисних реакцій в тканинах з участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини та епітелію. Захист на місцевому рівні розвивається шляхом формування запальної реакції у відповідь на проникнення в тканини патогенів за участю прозапальних цитокінів, які синтезуються у вогнищі запалення, головним

чином, макрофагальними клітинами, активованими компонентами клітинної стінки патогенів, а також у відповідь на пошкодження тканин [1, 6, 10]. Вони посилюють міграцію лейкоцитів у вогнище запалення та підвищують їх функціональну активність: фагоцитоз і продукцію кисневих радикалів, спрямовану на елімінацію патогену [7, 14, 15]. Важливу роль в тубулоінтерстиціальних ушкодженнях грає моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (MCP-1), який секретується через базолатеральні відділи тубулярних клітин, проходить в перитубулярний капілярний простір та інтерстицій, сприяє накопиченню моноцитів (макрофагів) у вогнищі запалення [8, 16].

Профіброгенну дію MCP-1 зв'язують з тим, що він активує синтез макрофагами трансформуючого фактору роста (ТФР-β1). В умовах його підвищеної продукції, в тому числі Т-регуляторними клітинами, відбувається трансформація резидентних фіброblastів в міофіброblastи – основні профіброгенні клітини. ТФР-β приймає участь в регуляції процесів проліферації, диференціації, міграції та апоптозу [19], індукує утворення екстрацелюлярних матриксних протеїнів (колагенів I, II, V типів, а також фібронектину та протеогліканів), також під його впливом посилюється синтез інгібіторів протеаз та знижується секреція самих протеаз, що деградують матрикс [3, 13, 20]. Одночасно з протизапальним ефектом, ТФР-β виявляє виражену просклеротичну дію за рахунок стимуляції фіброblastів, і експериментальні дані демонструють, що на етапах розвитку хронічної ниркової недостатності високий рівень ТФР-β корелює з розвитком фіброзу нирки [11].

Таким чином, ТФР-β, стимульований MCP-1, виконує паракринно-аутокринну регуляцію фіброгенезу, в тому числі і в тканинах нирки. Японські дослідники [18] показали підвищення екскреції з сечею хворих на різні форми гломерулонефриту MCP-1, яка корелювала зі ступенем активності тубулоінтерстиціального ушкодження і фіброзу. За даними наших досліджень, при гломерулонефриті з нефротичним синдромом існує кореляційний зв'язок між рівнями в сироватці крові MCP-1 и ТФР (Tau=-0,462, p=0,03).

Тому оцінка рівнів прозапального MCP-1 та протизапального, але просклеротичного ТФР-β у хворих на хронічну хворобу нирок є важливим як для визначення ризику погіршення функції нирок при пієлонефритах, так і подальшої розробки методів його гальмування.

Мета дослідження – визначення особливостей рівнів MCP-1, ТФР-β та їх взаємозв'язку у хворих на гострий (ГПН) та хронічний (ХПН) пієлонефрити.

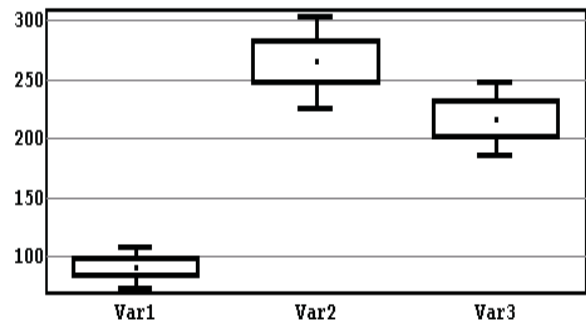
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В сироватці крові досліджували рівень MCP-1, ТФР-β у дітей і дорослих, хворих на ГПН і ХПН. Обстежено 64 дитини віком від 3 до 14 років (7,2±0,5), серед яких 22 з ГПН і 42 – ХПН; 63 дорослих віком від 20 до 45 років (32,5±2,1), серед яких 25 з ГПН і 38 – ХПН.

Тестування цитокінів проводилось за допомогою імуноферментного методу на аналізаторах Stat Fax 303 Plus та «SunRise TouchScreen» з використанням тест-систем DRG і «Invitrogen» (США). Межі нормальних значень вказаних імунологічних параметрів були отримані на основі результатів дослідження 25 умовно здорових осіб.

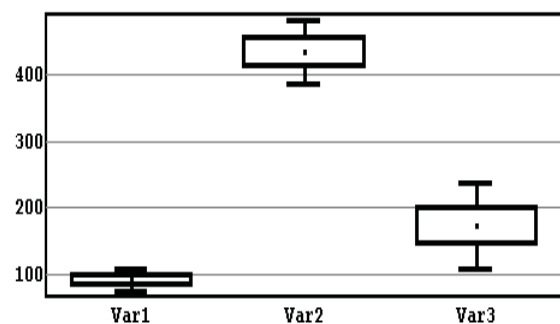
РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Виявлено достовірне підвищення прозапального MCP-1 в сироватці крові дітей (рис. 1) і дорослих (рис. 2), хворих на пієлонефрит, найбільш високими ці рівні були у разі ГПН незалежно від віку.



$P_{1-2,3} < 0,001$; $P_{2-3} = 0,034$

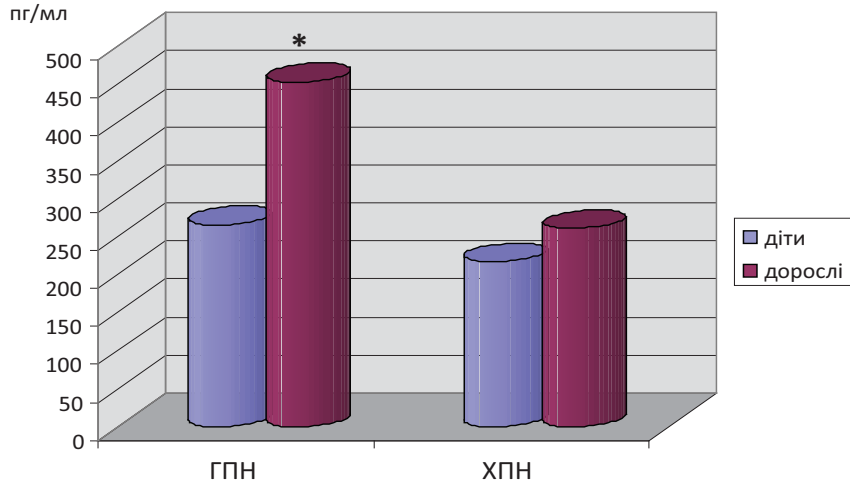
Рис. 1 Середні рівні MCP-1 у дітей з ГПН (Var 2) та ХПН (Var 3) в порівнянні з нормою (Var 1).



$P_{1-2,3} < 0,001$; $P_{2-3} < 0,001$

Рис. 2. Середні рівні MCP-1 у дорослих з ГПН (Var 2) та ХПН (Var 3) в порівнянні з нормою (Var 1).

Аналіз показників залежно від віку показав, що середній рівень MCP-1 при ГПН достовірно вище у дорослих ($p < 0,001$), а при ХПН достовірної різниці показників немає ($p = 0,758$).

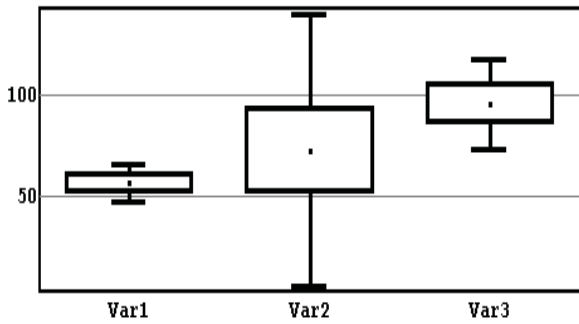


* - різниця достовірна

Рис. 3. Середні рівні МСР-1 у дітей та дорослих, хворих на гострий та хронічний пієлонефрити

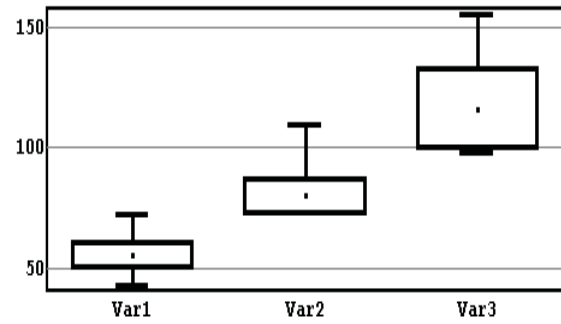
Дослідження ТФР-β показали його достовірне підвищення в сироватці крові дорослих, найбільш виражене при ХПН (рис. 5), тоді як у дітей він пе-

ревищував норму тільки у разі ХПН, і активність клітин по його продукції при хронічному перебігу запалення достовірно вище, ніж при ГПН (рис. 4).



$P_{1-2}=0,508$; $P_{1-3}<0,001$; $P_{2-3}=0,281$

Рис. 4 Середні рівні ТФР-β у дітей з ГПН (Var 2) та ХПН (Var 3) в порівнянні з нормою (Var 1).

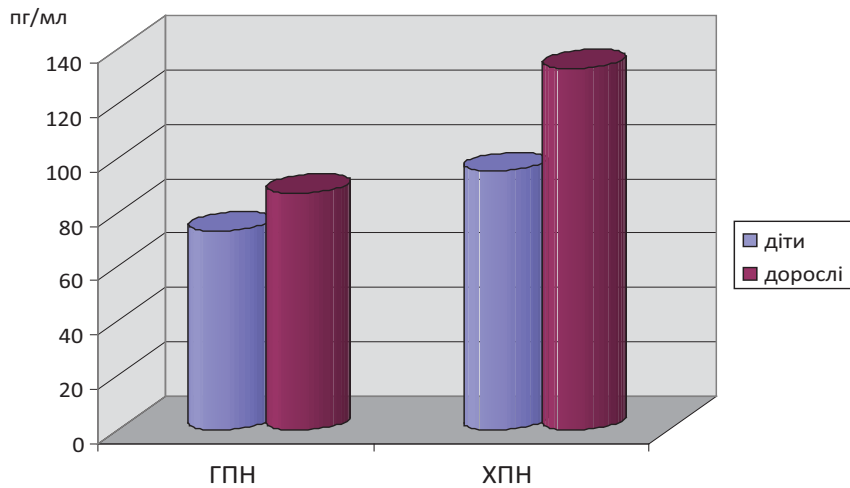


$P_{1-2,3}<0,001$; $P_{2-3}=0,005$

Рис. 5. Середні рівні ТФР-β у дорослих з ГПН (Var 2) та ХПН (Var 3) в порівнянні з нормою (Var 1).

Порівняльний аналіз залежно від віку показав, що при ГПН показники не відрізняються

($p=0,545$), при ХПН рівень ТФР-β достовірно вище у дорослих ($p<0,046$) (рис. 6).



* - різниця достовірна

Рис. 6. Середні рівні ТФР-β у дітей та дорослих, хворих на гострий та хронічний пієлонефрити

Кореляційний аналіз показав, що існує лінійний кореляційний зв'язок між МСР-1 та ТФР- β у дітей при ГПН ($R=0,963$, $p=0,037$) і відсутній при ХПН ($p=0,190$), так само як і у дорослих у разі як гострого, так і хронічного пієлонефриту ($\text{Tau}=0$, $p>0,05$).

Таким чином, виявлено, що рівень МСР-1 крові при пієлонефритах перевищує норму як у дітей, так і дорослих, його продукція найбільш виражена при ГПН, у разі якого показники достовірно вище у дорослих. Продукція ТФР- β також достовірно підвищена порівняно з здоровими (за винятком ГПН у дітей), найбільш виражені середні рівні цього фактору при хронічному процесі у дорослих. Клітини дорослих хворих більш активно продукують прозапальний МСР-1 при гострому процесі в нирках, а ТФР- β – при хронічному, що можна пояснити більш тривалим перебігом запалення, ніж у дітей, і на фоні високої продукції МСР-1 як можливого профіброгенного стимулятора вважати прогнозонегативним фактором. Наявність кореляційного зв'язку між МСР-1 і ТФР- β при ГПН у дітей та його відсутність при обох формах пієлонефриту у дорослих може свідчити про участь в продукції цих медіаторів імунітету більшого спектру клітин у дорослих хворих, особливо при довготривалому рецидивуючому пієлонефриті.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бычковских В. А.* Цитокиновый статус больных хроническим пиелонефритом единственной почки в раннем послеоперационном периоде при использовании в комплексной терапии иммуномодулятора Бестим / В. А. Бычковских // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 60–64.
2. *Дядык А. И.* Инфекции почек и мочевыводящих путей / А. И. Дядык, Н. А. Колесник. – Д. : КП «Регион», 2003. – 400 с. – ISBN 966-7696-63-4.
3. *Зубова С. Г.* Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей β и трансформирующего фактора роста β в процессе ответа макрофага на активацию / С. Г. Зубова, В. Б. Окулов // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 18-22.
4. *Колесник М. О.* Діагностика та лікування інфекцій сечової системи з позицій доказової медицини / М. О. Колесник, Н. М. Степанова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2006. – № 2 (10). – С. 45-49.
5. *Паньків В. І.* Особливості перебігу та лікування хронічного пієлонефриту у хворих на цукровий діабет / В. І. Паньків // Клінічна імуннологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 2 (13). – С. 22-27.
6. *Серебренникова С. Н.* Влияние цитокинов на клетки очага воспаления / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // Проблемы и перспективы современной науки. – 2009. – Т. 2, вып. 1. – С. 21-24.
7. *Симбирцев А. С.* Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 24-27.
8. *Щёктова А. П.* Моноцитарный хемотаттрактантный протеин-1, фагоцитоз, маркеры эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени / А. П. Щёктова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 5. – С. 17-23.
9. *Alos J. I.* Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance / J. I. Alos // Enferm Infecc Microbiol Clin. – 2005. – Vol. 23, Suppl. – P. 3-8.
10. *George Cr.* From Fahrenheit to cytokines : fever, inflammation and the kidney / Cr. George // J. Nephrol. – 2006. – Suppl 10. – S. 88-97.
11. *Gupta S.* Connective tissue growth factor: potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis / S. Gupta [et al.] // Kidney Int. – 2000. – Vol. 58. – P. 1389-1399.
12. *Heymann F.* Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis / F. Heymann [et al.] // Inflamm Allergy Drug Targets. – 2009. – Sep. 8 (4). – P. 307-18.
13. *Huang Y.* Renin-stimulated TGF expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells / Y. Huang [et al.] // Kidney International. – 2007. – 72. – P. 45–52.
14. *Klahr Saulo.* The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease / Saulo Klahr, Jeremiah J. Morrissey // Kidney Int. – 2000. – Suppl. 75. – P. 7-14.
15. *Rao M.* Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases / M. Rao [et al.] // Kidney International. – 2007. – 72. – P. 549–556.
16. *Satish L. D.* Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. J. / L. D. Satish, S. Kremlev, S. Amini, E. Bassel // J. of interferon & cytokine research. – 2009. – Vol. 29. – N 6. – P. 3313-326.
17. *Stapleton Ann E.* Urinary tract infection in women: New pathogenic considerations / Ann E. Stapleton // Current Infectious Disease Reports. – 2006. – 8. – 6. – P. 465-467.

18. *Wada T.* Monitoring urinary levels of Monocyte chemotactic and activating factor reflects disease activity of lupus nephritis / T. Wada // *Kidney Int.* – 1996. – 49. – P. 761-767.
19. *Walker Lucy S. K.* CD4+ CD25+ Treg : divide and rule? / Lucy S. K. Walker // *Immunology.* – 2007. – Vol. 111, Issue 2. – P. 129-132.
20. *Wang W.* Transforming growth factor-beta and Smad signalling in kidney diseases / W. Wang, V. Koka, H. Y. Lan // *Nephrology.* – 2005. – 10. – P. 48-56.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ УРОВНЕЙ MCP-1 И TGF-β У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Гайсенюк Ф.З., Дриянская В.Е., Багдасарова И.В., Лавренчук О.В., Савченко В.С., Степанова Н.М., Калініна Н.А.

Исследованы уровни MCP-1 и TGF-β в сыворотке крови больных острым и хроническим пиелонефритом.

том. Отмечено повышение этих цитокинов у пациентов обеих групп, выявлены особенности у детей и взрослых.

Ключевые слова: острый и хронический пиелонефрит, MCP-1, TGF-β, дети и взрослые.

SUMMARY

PECULIARITIES OF MCP-1, TGF-β IN PATIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC PYELONEPHRITIS

Gaysenyuk F.Z., Driyanska V.E., Bagdasarova I.V., Lavrenchuk O.V., Savchenko V.S., Stepanova N.M., Kalinina N.A.

The features of MCP-1, TGF-β in blood of patients with acute and chronic pyelonephritis are shown. The increased of cytokine levels were noted in patients of both groups, peculiarities of this production in children and adults are defined.

Key words: acute and chronic pyelonephritis, MCP-1, TGF-β, children and adults.

УДК: 618.15-007.62+618.177]-076.5+577.21

ЛОКАЛЬНА ПРОДУКЦІЯ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ АСОЦІЙОВАНИМ З БЕЗПЛІДДЯМ

КОВАЛЬ Г.Д., ПЕТЕЛІНА Л.П.

Буковинський державний медичний університет
Лікарня служби охорони здоров'я УМВС України в Чернівецькій області

Вступ. Зовнішній геніальний ендометріоз – це захворювання, що супроводжується формуванням вогнищ гетеротопічного ендометрію на очеревині, проліферацією ендотеліальних клітин та запальною реакцією. На сьогодні це захворювання має надзвичайно велике поширення та становить близько 176 млн. випадків у світі, вражаючи жінок репродуктивного віку. Ендометріоз спричиняє безпліддя у переважної більшості пацієнток і вважається другим за частотою серед чинників, що спричиняють порушення репродукції. [1,2,3,4]. При зовнішньому геніальному ендометріозі ендометріодні гетеротопії присутні в черевній порожнині, де, як відомо, зосереджена велика кількість елементів імунної системи, направлених на контроль гомеостазу. Однак, при ендометріозі спостерігається не тільки вихід маткового ендометрію в позаматковий простір, але і його розростання [5,6,7,8]. Такий ектопічний ріст ендометрію поза імунним наглядом може бути результатом взаємодії цілого ряду факторів як імунного так і неімунного походження. Зокрема, важливу роль в цьому процесі відіграє підвищена адгезивність ендометрію, зумовлена як гіперестрогенним

фоном, притаманним для ендометріозу, так і генетичною схильністю. За ендометріозу відмічається неспроможність імунних факторів здійснювати адекватну елімінацію ендометріодних гетеротопій як внаслідок факторів самої гетеротопії, що сприяють толерантності до них (власна тканина, зниження експресії класичних локусів HLA, маскування антигенів, підвищення експресії KIRs рецепторів, тощо), так і внаслідок порушення імунних механізмів (порушення функції макрофагів, дендритних клітин, кілерних клітин, експресії молекул адгезії, хемокінів, цитокінового балансу, тощо). Окрім вищезазначених патогенетичних факторів розвитку ендометріозу, не проминула наукову увагу проблема балансу цитокінів Th1/Th2 в перитонеальній рідині хворих з даним захворюванням як можливих маркерів його розвитку [8,9,10,11]. У світі проводилось досить багато досліджень продукції імунних медіаторів при ендометріозі, зокрема, більшість з них стосувалися системних рівнів цитокінів у сироватці крові. Однак, отримані дані є досить суперечливими і питання: «Ендометріоз є Th1 чи Th2 залежним захворюванням?» залишається актуальним [12,13,14,16,16]. Цікавість, власне,