

УДК 616.611-002-036.12-092:616-005.4

*І.І. Топчій, П.С. Семенових, В.Ю. Гальчінська,
В.П. Денисенко, М.М. Дунаєвська*

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

ВМІСТ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТРАКТАНТНОГО ПРОТЕЇНУ В ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ І ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Виявлено суттєве підвищення концентрації моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1-го типу (МХП-1) в плазмі крові хворих на хронічний гломерулонефрит на фоні ішемічної хвороби серця – на 123 % у порівнянні з контролем. Встановлено прямий кореляційний зв'язок концентрації МХП-1 з рівнями альбуміну сечі й креатиніну крові та зворотний кореляційний зв'язок зі швидкістю клубочкової фільтрації. Виявлені зв'язки свідчать, що рівень МХП-1 відображає функціональний стан нирок і може бути використаний як доповнення до традиційних методів обстеження хворих та контролю ефективності терапії.

Ключові слова: моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1, хронічний гломерулонефрит, ішемічна хвороба серця, запалення.

Основним механізмом розвитку гломерулонефриту є активація запальних процесів у капілярах і мезангіальній тканині клубочків нирок. Зокрема, суттєве значення в прогресуванні ураження нирок має моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1-го типу (МХП-1), потужний хемокін, який проявляє найбільш виражений хемотаксичний ефект відносно моноцитів і Т-лімфоцитів. З надмірною продукцією даного агента пов'язують такі патологічні зміни, як підвищення синтезу інтерлейкінів, адгезивних молекул та простагландинів мезангіальними клітинами, стовщення базальної мембрани гломерул та порушення внутрішньогломерулярної гемодинаміки [1, 2]. Порушення гломерулярної експресії МХП-1 спостерігаються при різних нефропатіях. Зокрема, останні дослідження виявляють зростання продукції МХП-1 при люпус-нефриті, нирковій недостатності та різних формах гломерулонефриту [3]. F. Chiarelli вказує, що біосинтез МХП-1 при нирковій патології значно зростає під впливом прозапальних інтерлейкінів, що приводить до моноцитарної інфільтрації гломерул [4]. Останні дослідження довели, що МХП-1 бере активну участь у механізмах розвитку інсулінової резистентності, ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, атеросклерозу та серцево-судинної недостатності [5, 6]. Однак

роботи, присвячені ролі МХП-1, в основному носять експериментальний характер, і лише поодинокі дослідження присвячені оцінці його клінічного значення. Що стосується вивчення ролі даного медіатора в патогенезі розвитку серцево-судинних ускладнень при хронічній хворобі нирок, то подібних досліджень в доступній літературі мало, і відомості, представлені в них, досить суперечливі. Отже, визначення ролі даного хемокіну як в механізмах порушення функції нирок, так і у формуванні атеросклеротичних уражень серця при хронічному гломерулонефриті (ХГН), безумовно, є актуальним.

Метою даного дослідження було визначення вмісту МХП-1 в плазмі крові хворих на ХГН на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС).

Матеріал і методи. Було обстежено 62 хворих на ХГН в поєднанні з ІХС у віці від 36 до 62 років, середній вік становив $(48,3 \pm 0,9)$ року. Крім того, в дослідженні брали участь 29 хворих на ХГН без ішемічних змін у серці та 26 хворих на ІХС без патології нирок. Середній вік обстежених становив $(42,2 \pm 0,8)$ та $(50,4 \pm 1,1)$ року відповідно. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб.

Діагноз ХГН встановлювали відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), діагноз ІХС – відповідно до класифікації, затвердженої у 2001 р. VI На-

© І.І. Топчій, П.С. Семенових, В.Ю. Гальчінська та ін., 2015

ціональним конгресом кардіологів і включеної до МКБ-10. З метою верифікації діагнозу ІХС у хворих на ХГН додатково проводили велоергометрію.

Пацієнти з хронічним пієлонефритом, ендокринною патологією, гематологічними, інфекційними, онкологічними захворюваннями, цукровим діабетом були вилучені з дослідження.

Дослідження мікроальбумінурії проводили з використанням тест-смужок «Мікроальбуфан» (Pliva-Lachema Diagnostika, Чехія). Визначення протеїнурії проводили методом Робертса–Стольникова. Функцію нирок оцінювали з урахуванням швидкості клубочкової фільтрації, яку обчислювали за формулою MDRD. Концентрацію МХП-1 визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи виробництва INVITRO-GEN (США). В якості індикаторного ферменту застосовували пероксидазу хрому. Діапазон концентрацій, що вимірюються, становив від 0 до 1000 нг/мл.

Статистичну обробку проводили з використанням непараметричного критерію Манна–Уїтні, а також коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Вірогідними вважали розходження при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Як показали результати дослідження, при ХГН суттєво зростає рівень МХП-1 в плазмі крові хворих (на 88 %) у порівнянні з контролем і становив $(292,46 \pm 21,15)$ і $(155,12 \pm 16,42)$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$. У хворих на ІХС рівень МХП-1 також збільшувався на 75 % відносно контрольної групи, але ці зміни менш виражені, ніж у пацієнтів з ХГН. Так, у середньому в цій групі концентрація МХП-1 становила $(272,15 \pm 22,64)$ нг/мл, $p < 0,05$.

У той же час при поєднанні ХГН з ІХС спостерігалось значно виразніше зростання досліджуваного агента в крові хворих – на 123 % порівняно з контролем. Зокрема, в даній групі вміст МХП-1 в плазмі крові становив $(347,74 \pm 27,12)$ нг/мл, $p < 0,05$. Таке суттєве зростання МХП-1 в групі хворих з ХГН та ІХС свідчить про можливий вплив додаткових факторів, які виникають при поєднанні цих захворювань та механізм дії яких різняться, що може забезпечувати адитивність їх ефектів.

Отримані дані узгоджуються з результатами ряду досліджень, що свідчать про збільшення титру МХП-1 при гломерулонефриті.

Елевація рівня даного цитокіну в крові й сечі та зростання експресії його рецептора спостерігалось як при значному ураженні нирок, так і на початкових стадіях захворювання [7, 8]. Автори [9] виявили взаємозв'язок між підвищеною експресією МХП-1 гломерулярними клітинами та погіршенням прогнозу у хворих на гломерулонефрит. Крім того, зростання МХП-1 є невід'ємною ознакою порушення ниркової функції при моделюванні діабету, гіпертонії та нефропатії на експериментальних тваринах [10, 11].

Стосовно ролі МХП-1 в атерогенезі показано, що цей фактор стимулює проліферацію гладком'язових клітин і підвищує секрецію ними прозапальних цитокінів, сприяючи розвитку і прогресуванню судинного пошкодження. Він не виявлений в нормальній судинній стінці, проте його експресія значно підвищена в атеросклеротичних бляшках в багатих макрофагами ділянках, прилеглих до ліпідного ядра, і в зонах інфаркту міокарда. Участь даного агента в атерогенезі показана в експериментах на трансгенних мишах, дефіцитних по гену МХП-1 або його рецептору $CCr2$ [12]. Дані про елевацію вмісту МХП-1 в крові пацієнтів з ІХС, а також відомості про підвищену експресію його рецепторів на моноцитах пацієнтів з гіперхолестеринемією також свідчать про участь МХП-1 в атерогенезі у людини [2, 5].

Отже, зростання в сироватці крові хворих на гломерулонефрит на фоні ІХС такого молекулярного маркера запалення, як МХП-1, може сприяти пошкодженню судинної стінки та розвитку атеросклеротичних процесів шляхом активації різних типів клітин, зокрема гладком'язових клітин і моноцитів.

Зв'язок між вмістом МХП-1 і основними показниками функціонального стану нирок і ліпідного спектра крові хворих на ХГН та ІХС було встановлено при проведенні кореляційного аналізу (таблиця).

Так, виявлено достовірний кореляційний зв'язок між ступенем протеїнурії та рівнем МХП-1 в плазмі крові хворих. Даний факт вказує на те, що протеїнурія, як патологічний чинник прогресування захворювання, сприяє розвитку запальних процесів у нирках і судинному руслі шляхом впливу на продукцію МХП-1.

В нашому дослідженні встановлено прямий кореляційний зв'язок креатиніну крові та

Кореляційні взаємозв'язки рівня МХП-1 з основними показниками функціонального стану нирок і ліпідного спектра крові хворих на ХГН та ІХС

| Показник | Коефіцієнт кореляції, r | p |
|----------------------------------|-------------------------|--------|
| Протеїнурія | + 0,51 | < 0,05 |
| Креатинін | + 0,76 | < 0,01 |
| Швидкість клубочкової фільтрації | - 0,48 | < 0,01 |
| Холестерин | + 0,46 | < 0,05 |
| Тригліцериди | + 0,64 | < 0,05 |

зворотний кореляційний зв'язок швидкості клубочкової фільтрації з концентрацією МХП-1. Виявлені зв'язки свідчать, що рівень останнього в певній мірі відображає функціональний стан нирок і може бути використаний як доповнення до традиційних методів обстеження хворих. Крім того, вміст МХП-1 корелював з рівнями ліпідів крові.

Таким чином, виявлене збільшення концентрації МХП-1 в плазмі крові хворих на гломерулонефрит може бути маркером виникнення і розвитку атеросклеротичних змін у судинному руслі та обумовлює більш активне застосування у хворих на хронічну хворобу нирок специфічної протизапальної терапії.

Отримані результати дослідження переконливо свідчать про доцільність використання такого показника цитокинового спектра крові, як рівень МХП-1 в якості об'єктивного критерію активності запального процесу при нефритах на фоні ІХС та контролю ефективності терапії.

Література

1. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S.L. Deshmane, S. Kremlev, S. Amini, B.E. Sawaya // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2009, Jun. – Vol. 29 (6). – P. 313–326.
2. Cytokines in chronic kidney disease: potential link of MCP-1 and dyslipidemia in glomerular diseases / H.R. Vianna, C.M. Soares, K.D. Silveira, et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – № 28 (3). – P. 463–469.
3. Biomarkers of kidney injury / A. Urbschat, N. Obermüller, A. Haferkamp // *Biomarkers.* – 2011. – № 16, Suppl 1. – P. 22–30.
4. Chiarelli F. Circulating monocyte chemoattractant protein-1 and early development of nephropathy in type 1 diabetes / F. Chiarelli, F. Cipollone, A. Mohn, et al. // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25. – P. 1829–1834.
5. Mestas J. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis / J. Mestas, K. Ley // *Trends Cardiovasc Med.* – 2008. – Vol. 18. – P. 228–232.
6. Targeting the MCP-1/CCR2 System in diabetic kidney disease / S. Giunti, F. Barutta, P.C. Perin, G. Gruden // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2010. – № 8 (6). – P. 849–860.
7. Urinary levels of epidermal growth factor, interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 may act as predictor markers of renal function outcome in immunoglobulin A nephropathy / M. Stangou, E. Alexopoulos, A. Papagianni, et al. // *Nephrology (Carlton).* – 2009. – № 14 (6). – P. 613–620.
8. Effects of sodium houttuyfonate on expression of NF- κ B and MCP-1 in membranous glomerulonephritis / P. Pan, Y.J. Wang, L. Han, et al. // *J. Ethnopharmacol.* – 2010, Aug. – Vol. 19, № 131 (1). – P. 203–209.

Висновки

1. Коморбідність ХГН та ІХС супроводжується суттєвим підвищенням рівня МХП-1 в плазмі крові хворих (на 123 %) у порівнянні з контролем, що свідчить про активацію запального процесу при поєднанні цих захворювань.

2. При ХГН на тлі ІХС встановлено прямий кореляційний зв'язок концентрації МХП-1 з рівнями альбуміну сечі й креатиніну крові та зворотний кореляційний зв'язок зі швидкістю клубочкової фільтрації. Виявлені зв'язки свідчать, що рівень МХП-1 відображає функціональний стан нирок і може бути використаний як доповнення до традиційних методів обстеження хворих і контролю ефективності терапії.

3. Блокада МХП-1 і пригнічення запальних процесів є важливим підходом в пошуку нових терапевтичних заходів, які впливатимуть на прогресування судинних уражень при ХГН.

9. Glomerular expression of monocyte chemoattractant protein-1 is predictive of poor renal prognosis in pediatric lupus nephritis / S.D. Marks, S.J. Williams, K. Tullus, N.J. Sebire / *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – № 23 (11). – P. 3521–3526.

10. Monocyte chemoattractant protein-1-induced tissue inflammation is critical for the development of renal injury but not type 2 diabetes in obese db/db mice / F.Y. Chow, D.J. Nikolic-Paterson, F.Y. Ma, et al. // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50. – P. 471–480.

11. *Stasikowska O.* Chemokines and chemokine receptors in glomerulonephritis and renal allograft rejection / O. Stasikowska, M. Wagrowska-Danilewicz // *Med. Sci. Monit.* – 2007. – № 13 (2). – P. 31–36.

12. Swaminathan I S. Novel inflammatory mechanisms of accelerated atherosclerosis in kidney disease / S. Swaminathan I, S.V. Shah // *Kidney International.* – 2011. – № 80. – P. 453–463.

И.И. Топчий, П.С. Семеновых, В.Ю. Гальчинская, В.П. Денисенко, М.М. Дунаевская
УРОВЕНЬ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТРАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Выявлено существенное повышение концентрации моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1-го типа (МХП-1) в плазме крови больных хроническим гломерулонефритом на фоне ишемической болезни сердца – на 123 % в сравнении с контролем. Установлена прямая корреляционная связь концентрации МХП-1 с уровнями альбумина мочи и креатинина крови и обратная корреляционная связь со скоростью клубочковой фильтрации. Выявленные связи свидетельствуют, что уровень МХП-1 отображает функциональное состояние почек и может быть использован как дополнение к традиционным методам обследования больных и контроля эффективности терапии.

Ключевые слова: моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, хронический гломерулонефрит, ишемическая болезнь сердца, воспаление.

I.I. Topchiy, P.S. Semenykh, V.Yu. Galchinskaya, V.P. Denisenko, M.M. Dunajevska
MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN LEVEL IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND CORONARY HEART DISEASE

A significant increase of plasma MCP-1 concentration in patients with CGN and CHD, 123% when compared with controls, was found. A direct correlations between MCP-1 concentration, urine albumin and blood creatinine levels and negative correlations with glomerular filtration rate were established. Identified relationships indicate that MCP-1 level reflects the kidney functional state and may be used as additional method of patients examination and therapy effectiveness control.

Key words: monocyte chemoattractant protein, chronic glomerulonephritis, coronary heart disease, inflammation.

Поступила 11.12.14