

УДК: 616.61:616.379-008.64-071:612.017

ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК: КЛІНІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

*І.О. Дудар¹, В.Є. Дріяньська², О.М. Лобода¹, В.В. Алексєєва¹,
В.М. Савчук¹, А.А. Артеменко³*

¹Відділ еферентних технологій, ²лабораторія імунології, ДУ "Інститут нефрології НАМН України" (директор – чл.-кор. НАМН, проф. М.О. Колесник), м. Київ

³Київський міський науково-практичний центр нефрології та гемодіалізу, Київська міська клінічна лікарня № 3 (гол. лікар – канд. мед. наук Б.І. Паламар), м. Київ

Запалення є відповіддю судин та тканин на різні пошкоджувальні впливи. Часто запальна реакція на такий вплив може бути неадекватною, але саме вона може захистити тканини. За нормальних умов запальна відповідь організму на зовнішні або внутрішні подразники є збалансованою. Медіатори, які ініціюють гостре запалення, активують систему компліменту, про-коагулянти, цитокіни і фібринолітики. Хронічне запалення реалізується через каскад біологічних механізмів, які пов'язані з судинною та імунною системами, що призводить до накопичення прозапальних медіаторів у тканинах [1, 2].

Цитокіни, незважаючи на те, в ролі первинних чи вторинних медіаторів вони виступають, грають велику роль у формуванні прозапального стану у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). Рівні прозапальних цитокінів плазми крові підвищені у дорослих пацієнтів на додіалізних та діалізній стадіях хронічної хвороби нирок (ХХН) [2]. Також підвищені рівні прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , фактору некрозу пухлин α , ІЛ-6, ІЛ-13) сироватки тісно корелюють з підвищеним ризиком смертності [1, 2].

Аналіз публікацій за даною проблемою показав, що залиша-

ється багато суперечливих поглядів на роль цитокінів у прогресуванні ХХН, відсутні єдині погляди на прогностичну роль та клінічне значення цитокінів [2, 3].

Прозапальні цитокіни, особливо інтерлейкіни (ІЛ) 1, -6 та -18 сприяють розвитку ХХН різної етіології, а підвищений рівень деяких з них, зокрема ІЛ-1, корелює з подальшим прогресуванням ураження нирок [1, 2]. При адекватній запальній відповіді прозапальні цитокіни грають локальну захисну роль, проте надмірна і генералізована їхня продукція призводить до розвитку органних дисфункцій. Одночасно, за принципом зворотнього зв'язку відбувається активація синтезу протизапальних цитокінів. Різні за своїм походженням цитокіни взаємопов'язані та взаємодіють між собою [4]. Тому одночасна оцінка рівня декількох цитокінів може бути дуже інформативною.

Мета роботи: оцінити активність про- та протизапальних цитокінів у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) I-V ст.

Матеріали та методи дослідження: Обстежено 95 хворих на ХХН I-V ст. (20 хворих з ХХН I ст., 21 – з ХХН II ст., 19 з ХХН III ст., 20 – з ХХН IV ст., 15 – з ХХН V ст.), вивчено наступні показники: рівень у сироватці гамма-інтерферону (ІН- γ), ІЛ-1 β та ІЛ-10. ХХН виникла у 47 осіб на тлі цукрового діабету 2 типу, інші – 48 осіб – мали недіабетичне ушкодження нирок, зумовлене зокрема гіпертонічною хворобою, гломерулонефритом, хронічним пієлонефритом. Середній вік обстежуваних хворих становив $58 \pm 9,5$ роки. Серед обстежуваних переважали чоловіки – 50 осіб (53%). У хворих досліджуваних груп не було достовірної різниці в розподілі за статтю та кількістю хворих на цукровий діабет, а також за віком.

Результати порівнювалися з контрольними даними, отриманими при обстеженні репрезентативної групи з 30 осіб (група контролю), що в результаті проведених клінічних і додаткових досліджень були визнані практично здоровими.

Клініко-лабораторні дані хворих досліджуваних груп пред-

ставлені у табл. 1.

Таблиця 1

**Клініко-лабораторна характеристика хворих
в залежності від стадії ХХН**

<i>Показник</i>	<i>Група хворих</i>				
	<i>I ст.</i>	<i>II ст.</i>	<i>III ст.</i>	<i>IV ст.</i>	<i>V ст.</i>
Стать:					
чоловіки	11	12	10	10	7
жінки	9	9	9	10	8
Вік, роки	57±10,1	58±8,7	59±9,5	57±10,2	60±8,1
САТ, мм рт. ст.	130 (130:140)	130 (130:145)	130 (130:140)	135 (130:145)	130 (130:145)
ДАТ, мм рт. ст.	80 (80:90)	80 (80:90)	80 (80:90)	80 (80:95)	80 (80:90)
Протеїну- рія, г/добу	1,53±0,7 8	1,44±0,8 1	1,58±0,7 5	1,49±0,8 0	1,47±0,8 3
Гемоглобін, г/л	119,2±5, 4	109,6±7, 4	102,1±5, 6	96,4±5,1	90,1±4,9
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	99,2±6,7	72,9±6,2	41,1±6,5	24,5±4,4	12,1±1,4

Примітка. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$ при нормальному розподілі або як медіана (25 перцентиль:75 перцентиль) при іншому.

Визначення активності цитокінів проводили імуноферментним методом у відповідності з інструкцією виробника. Використовували тест-системи виробництва „ПроКон” (Росія), «Immunotech» (Франція), «Diaclone» (Франція) і “DRG” (USA). Оптичну щільність визначали при 405-620 нм на спектрофотометрі STAT FAX. На підставі показників оптичної щільності стандартів з відомими концентраціями речовини автоматично проводився перерахунок показників у одиниці

концентрації. Результати виражали в одиницях маси (пг) на одиницю об'єму (мл).

Отримані дані досліджень були статистично проаналізовані, що включало ряд параметричних і непараметричних статистичних методів. Застосовувались методи описової статистики: для вибірки визначали тип розподілення (нормальний чи інший) за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова, середню арифметичну (M), стандартне відхилення (SD). При нормальному розподіленні достовірність різниці показників в дослідній та контрольній групах встановлювали за допомогою t-тесту для виборок з незв'язаними варіантами. При порівнянні показників в понад 2 групах використовували однофакторний дисперсійний аналіз (One-way ANOVA). При відхиленні значень показників у дослідній та контрольній групах від нормального типу розподілення достовірність різниці встановлювали за допомогою U-тесту за методом Манна-Уїтні; якщо порівнювалися показники більше ніж у 2 групах використовувався H-тест за методом Крускала-Уолліса. Встановлювали наявність чи відсутність зв'язку між досліджуваними показниками. Для цього проводили кореляційний аналіз і визначали коефіцієнт (r) кореляції Пірсона для показників, що відносяться до інтервальної або номінальної шкали, або ранговий коефіцієнт (r) кореляції за Спірменом, якщо хоча б один з двох показників відносився до порядкової шкали чи не був нормально розподілений. Достовірність кореляційного зв'язку визначали за показником достовірності коефіцієнту кореляції. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Вміст ІН- γ в сироватці крові у всіх досліджуваних (100%) хворих був підвищеним. Коливання значень активності ІН- γ було від 101,8 пг/мл до 187,2 пг/мл.

Рівні ІЛ-1 β та ІЛ-10 у сироватці крові також були підвищеними у всіх досліджуваних (100%) хворих. Коливання значень активності ІЛ-1 β та ІЛ-10 в сироватці крові було від 110,4 пг/мл

до 174 пг/мл та від 31 пг/мл до 116,9 пг/мл відповідно.

Середній вміст ІН- γ , ІЛ-1 β та ІЛ-10 у хворих на ХХН I-V ст. був достовірно підвищений від відповідних значень в групі контролю (рис. 1).

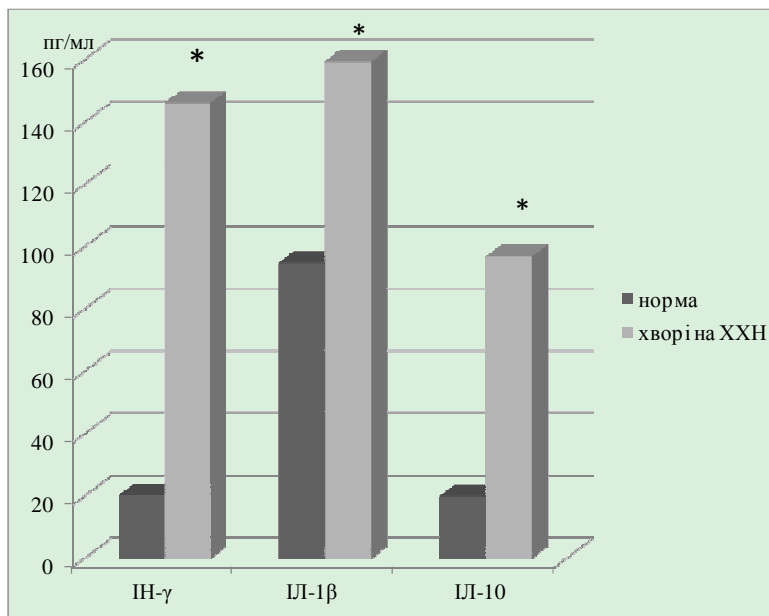


Рисунок 1. Рівень цитокінів в крові хворих на ХХН I-V ст.
* – різниця з нормою достовірна ($p < 0,001$).

Також було вивчено показники цитокінів в залежності від стадії ХХН (табл. 2). Достовірно підвищений рівень ІЛ-1 β та ІН- γ в сироватці крові – $159,5 \pm 21,8$ та $146,1 \pm 24,1$ пг/мл проти $94,9 \pm 2,8$ та $20,2 \pm 2,2$ пг/мл відповідно ($p < 0,001$ для обох цитокінів) свідчить про високу активність клітин моноцитарно-макрофагального ряду та Т-гелперів 1 типу у досліджуваних хворих. Такі рівні прозапальних цитокінів можуть не тільки ініціювати, але і підтримувати процес хронічного запалення та до того ж, можуть бути додатковим фактором розвитку апоптозу клітин [7-9]. Крім того, відмічено достовірне збільшення активності цих цитокінів в залежності від стадії ХХН. При проведенні тесту Дункана виявлено, що ця різниця є достовірною не тільки порівняно з нормою, але й між групами ХХН I ст., ХХН II-V ст. ($p < 0,05$). Тобто з прогресуванням ХХН відбувається подальша активація клітин моноцитарно-

макрофагального ряду та Т-гелперів 1 типу.

Прозапальний вплив підвищеного рівню ІЛ-1 β реалізується через стимуляцію синтезу простагландинів, активацію фагоцитозу та дегрануляцію тучних клітин, генерацію супероксид-радикалів, збільшення прокоагулянтної активності крові. ІЛ-1 β активує посилення транскрипції молекул міжклітинної адгезії ICAM-1, VCAM-1, LFA-1, MAC-1, які сприяють інфільтрації клубочків моноцитами, лімфоцитами і стимулюють мезангіальну проліферацію [10]. В цьому процесі також беруть участь інші прозапальні цитокіни: фактор нерозу пухлин- α , ІЛ-6, продукцію яких посилює ІЛ-1 β . Позитивна кореляційна залежність цих цитокінів з посиленням експресії ICAM-1 і діяльністю гломерулярних моноцитів/макрофагів була доведена експериментально [11]. ІЛ-1 β також сприяє тромбоутворенню завдяки індукції прокоагулянтної

Таблиця 2

Рівень цитокінів в крові хворих в залежності від стадії ХХН

Рівень цитокінів в сироватці крові, пг/мл	Група хворих					Норма (n=30)
	ХХН I ст. (n=20)	ХХН II ст. (n=21)	ХХН III ст. (n=19)	ХХН IV ст. (n=20)	ХХН V ст. (n=15)	
ІН- γ	104,0 \pm \pm 3,5*	128,9 \pm \pm 22,7*	140,2 \pm \pm 23,3*	149,2 \pm \pm 24,5*	161,3 \pm \pm 14,1*	20,2 \pm 2,2
ІЛ-1 β	122,7 \pm \pm 12,4*	134,1 \pm \pm 16,6*	147,7 \pm \pm 15,8*	156,5 \pm \pm 14,5*	165,9 \pm \pm 14,9*	94,9 \pm 2,8
ІЛ-10	106,5 \pm \pm 6,9*	90,1 \pm \pm 12,9*	78,2 \pm \pm 14,8*	63,9 \pm \pm 13,7*	55,6 \pm \pm 21,7*	19,9 \pm 3,1

Примітка. Дані представлені як $M \pm SD$.

* – $p < 0,001$ порівняно з нормою.

активності, інгібує тромбомодулін/протеїн С антикоагулянтний шлях і блокує розчинення фібрину завдяки стимуляції інгібітора І типу активатора плазміногену (uPAI-1) [9]. Також ІЛ-1 β і ІН- γ різко посилюють продукцію ендотеліальними клітинами PGI₂ і нітроксидних радикалів (NO), які є медіаторами вазодилатації [12]. Встановлено, що найбільш виражене посилення продукції NO ендотеліальними клітинами викликається поєднаним впливом прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і ІН- γ [13]. Важливо також відмітити, що прозапальні цитокіни також приймають участь у пошкодженні самих ендотеліальних клітин завдяки посиленню цитотоксичної активності нейтрофілів, опосередкованим NO [14]. Все це призводить до розвитку запальної реакції та підтримує в подальшому процес хронічного запалення, що в свою чергу сприяє прогресуванню хвороби.

Дослідження активності протизапального ІЛ-10 у сироватці крові продемонструвало підвищення середніх показників у хворих в порівнянні зі здоровими донорами – до $96,8 \pm 23,4$ пг/мл ($p < 0,001$). Відомо, що прозапальні цитокіни, зокрема ІЛ-1 β та ІФ- γ , за принципом негативного зворотнього зв'язку через підвищення експресії рецепторів до ІЛ-2 запускають синтез Т-гелперами 2 типу протизапального цитокіну ІЛ-10, що є універсальним інгібітором усіх цитокінів. [15]. ІЛ-10 також гальмує антигенпрезентуючу функцію макрофагів, що пригнічує клітинний та стимулює гуморальний імунітет [16, 17]. Аналізуючи активність ІЛ-10 з прогресуванням ХХН відмічено, що найбільші значення відповідають ХХН І ст., при ХХН II-V стадій вміст ІЛ-10 залишається достовірно підвищеним порівняно з нормою, але при цьому зменшується відносно значень при ХХН І ст. – див. табл. 1. При цьому різниця між значеннями рівня ІЛ-10 при різних стадіях ХХН є достовірною ($p < 0,001$). При проведенні тесту Дункана виявлено, що ця різниця стосується показників при ХХН І ст та при ХХН II-V ст. ($p < 0,05$) (різниця між показниками активності ІЛ-10 при ХХН II та III ст. недостовірна).

Підвищення рівня ІЛ-10 є захисною реакцією, направленою на зменшення пошкоджувальної дії прозапальних цитокінів на клубочки. Проте при надмірній та пролонгованій продукції цитокінів захисний механізм активації змінюється та набуває руйнівний вплив, оскільки цитокіни займають одне з провідних ланок в регуляції проліферації як гломерулярних клітин, так і компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) [18]. Важливу роль у розвитку і прогресуванні нефросклерозу грає баланс між накопиченням компонентів ЕЦМ та його деградацією [19]. ІЛ-1 β сприяє виникненню та підтримує проліферацію мезангіальних клітин клубочка [4], а також активує у вогнищі запалення синтез колагену III і IV типів (невластивих нормальному мезангіуму) та фібронектина, що супроводжується посиленням продукції ЕЦМ.

ІЛ-10, навпаки, пригнічує клітинну проліферацію і в клубочку, і в інтерстиції за рахунок зменшення синтезу ІЛ-1 β моноцитами/макрофагами [20], проте ІЛ-10 може пригнічувати вивільнення металопротеїназ із макрофагів, а також стимулювати синтез тканинного інгібітору металопротеїнази-1 моноцитами, що уповільнює деградацію ЕЦМ [21].

Таким чином, зменшення синтезу ІЛ-10 Т-гелперами 2 типу на тлі підвищеного синтезу прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1 β та ІН- γ , не тільки клітинами інфільтрату, але і фібробластами, створює умови для склерозування клубочка, що і підтверджується виявленими нами тенденціями зміни рівня цитокінів при прогресуванні ХХН.

Вважається, що цитокіни, які продукуються Т-гелперами 1 і 2 типів, взаємодіють як взаємопригнічуючі чинники. ІЛ-1 через посилення продукції ІЛ-2 та ІЛ-12 активує Т-гелпери 1 типу, які продукують ІН- γ , регулюють клітинну імунну відповідь. ІЛ-10 продукується, головним чином, Т-гелперами 2 типу, які забезпечують гуморальний імунітет, і пригнічує функцію Т-гелперів 1 типу. Дисбаланс між цитокінами визначає переважаючу спрямованість розвитку патологічного процесу [22].

Проведена оцінка активності Т-гелперів 1 та 2 типів за показниками активності ІН- γ та ІЛ-10 сироватки крові, що продукуються цими клітинами (табл. 3).

Таблиця 3

Рівні цитокінів в сироватці крові та коефіцієнт співвідношення ІН- γ /ІЛ-10 у хворих на ДН

<i>Стадія ХХН</i>	<i>Рівні цитокінів, пг/мл</i>		<i>ІН-γ/ІЛ-10</i>
	<i>ІН-γ</i>	<i>ІЛ-10</i>	
I ст.	104,0 \pm 3,5	106,5 \pm 6,9	1,09 \pm 0,48
II ст.	128,9 \pm 22,7	90,1 \pm 12,9	1,54 \pm 0,78
III ст.	140,2 \pm 23,3	78,2 \pm 14,8	1,96 \pm 0,74
IV ст.	149,2 \pm 24,5	63,9 \pm 13,7	2,37 \pm 1,1
V ст.	161,3 \pm 14,1	55,6 \pm 21,7	2,89 \pm 1,3
Норма	20,2 \pm 2,2	19,9 \pm 3,1	1,3 \pm 0,14

Примітка. Рівні цитокінів представлені як $M \pm SD$.

При цьому виявлене реципрокне взаємовідношення про- та протизапальних цитокінів у хворих на ХХН I-V ст. Виявлена достовірне збільшення середніх значень ІН- γ у пацієнтів з більш вираженою стадією ХХН на тлі достовірного зменшення середніх значень ІЛ-10 у цих же пацієнтів – коефіцієнт співвідношення ІН- γ /ІЛ-10 збільшується з прогресуванням ХХН: 1,09 \pm 0,48 при ХХН I ст. ($p=0,052$) – різниця порівняно з нормою недостовірною, але є тенденція до переважання впливу протизапального цитокіну ІЛ-10; 2,89 \pm 1,3 при ХХН V ст. ($p<0,001$) – різниця порівняно з нормою достовірною, переважає вплив прозапального цитокіну - ІН- γ . Різниця між коефіцієнтами співвідношення ІН- γ /ІЛ-10 при ХХН I-V стадій є також достовірною ($p<0,001$). Тобто з прогресуванням ХХН відбувається подальша активація клітин моноцитарно-макрофагального ряду та Т-гелперів 1 типу на тлі зниження активності Т-гелперів 2 типу.

Таким чином, виявлене нами зменшення співвідношення ІН- γ

до ІЛ-10 у хворих на ХХН із збереженою функцією нирок в порівнянні з контролем свідчить про переважну роль гуморального імунітету в розвитку ХХН. Збільшення цього показника з прогресуванням ХХН дозволяє припустити, що провідну роль у розвитку склерозу клубочків грають клітинні механізми імунітету.

Для оцінки взаємозв'язку між досліджуваними цитокінами був проведений кореляційний аналіз, який виявив достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-1 β та ІН- γ ($r=0,6$, $P<0,001$); достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-10 та ІН- γ ($r=-0,46$, $P<0,001$); достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-10 та ІЛ-1 β ($r = -0,41$, $P<0,001$).

Позитивний кореляційний зв'язок між прозапальними цитокінами вказує на односпрямованість дії цих цитокінів в патогенезі ХХН. З іншого боку негативний кореляційний зв'язок між ІЛ-10 та іншими досліджуваними цитокінами співпадає з літературними даними щодо антагоністичного впливу ІЛ-10 на інші цитокіни [4, 16, 17].

Визначення кореляційної залежності між рівнями добової протеїнурії та ШКФ з одного боку та досліджуваними цитокінами з іншого дозволило отримати наступні результати.

Виявлений достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями ШКФ та ІН- γ ($r=-0,73$, $p<0,001$). Виявлений достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями ШКФ та ІЛ-1 β ($r=-0,81$, $p<0,001$). Виявлений достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ШКФ та ІЛ-10 ($r=0,5$, $p<0,001$).

Виявлений достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями добової протеїнурії та ІН- γ ($r=0,42$, $p<0,001$). Виявлений достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями добової протеїнурії та ІЛ-1 β ($r=0,42$, $p<0,001$). Виявлений достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями добової протеїнурії та ІЛ-10 ($r=-0,7$, $p<0,001$).

Висновки:

- Розвиток ХХН супроводжується посиленням продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β та ІН- γ) та протизапального ІЛ-10.
- При прогресуванні ХХН спостерігається достовірне ($p < 0,001$) збільшення синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β та ІН- γ). При цьому синтез протизапального цитокіну ІЛ-10 залишається достовірно ($P < 0,001$) підвищеним, але з прогресуванням захворювання його синтез зменшується.
- Коефіцієнт співвідношення ІН- γ /ІЛ-10 збільшується з прогресуванням ХХН. Тобто з прогресуванням ХХН відбувається подальша активація клітин моноцитарно-макрофагального ряду та Т-гелперів 1 типу на тлі зниження активності Т-гелперів 2 типу.
- Виявлена позитивна кореляційна залежність між рівнями ІЛ-1 β та ІН- γ , та негативна – між рівнями ІЛ-10 та ІФ- γ , ІЛ-10 та ІЛ-1 β (для всіх $p < 0,05$). Позитивний кореляційний зв'язок між прозапальними цитокінами вказує на односпрямованість дії цих цитокінів в патогенезі ХХН. З іншого боку негативний кореляційний зв'язок між ІЛ-10 та іншими досліджуваними цитокінами співпадає з літературними даними щодо антагоністичного впливу ІЛ-10 на інші цитокіни.
- Виявлена негативна кореляційна залежність між рівнем ШКФ з одного боку та рівнями ІН- γ та ІЛ-1 β з іншого й позитивна – між рівнями ШКФ та ІЛ-10 (для всіх $p < 0,05$). Виявлена позитивна кореляційна залежність між рівнем протеїнурії з одного боку та ІН- γ та ІЛ-1 β – з іншого; негативна – між рівнями протеїнурії та ІЛ-10 (для всіх $p < 0,05$).
- Визначені напрямки кореляційного зв'язку між досліджуваними цитокінами з одного боку та ШКФ та протеїнурією з іншого говорять про те, що імунні механізми приймають участь в розвитку та подальшому прогресуванні ХХН через посилення процесів запалення (про що свідчать високі рівні прозапальних цитокінів

ІЛ-1 β та ІН- γ та виснаження при прогресуванні хвороби компенсаторної гіперпродукції протизапального цитокіну ІЛ-10), посилення процесів фіброгензу та склерозування клубочків (шляхом складної взаємодії досліджуваних цитокінів між собою, та компонентами нефрону).

ЛІТЕРАТУРА

1. Паунова С. С. Патогенетические основы нефросклероза (Обзор литературы) / С.С. Паунова. // Нефрология и диализ – 2005. - № 2. – С.130-135.
2. Silverstein D. M. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease / D. M. Silverstein // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24 (8). – P. 1445-1452.
3. Kanwar Y.S. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression / Y.S. Kanwar, J. Wada, L. Sun [et al.] // *Exp. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 233. – P.4–11.
4. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // *Иммунология.* – 1997. - № 5. – С. 7-13.
5. Картамышева Н.Н. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек / Н.Н. Картамышева, О.В. Чумакова, А.Г. Кучеренко // *Медицинский научный и учебно-методический журнал.* – 2002. - №6. – С. 176-187.
6. Petrishchev N.N., Dubina M.V., Panteleev V.G. Study of functional properties of microvessels of the rat mesentery / N.N. Petrishchev, N.A. Gavrisheva, T.D. Vlasov [et al.] // *Ross. Fiziol. Zh. im. I.M. Sechenova.* – 2000. – № 86 (3). – P. 358-361.
7. Фрейдлин И.С. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов / И.С. Фрейдлин, Ю.А. Шейкин // *Мед. иммунология.* – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 499-514.
8. Creagh E.M. Caspase-activation pathways in apoptosis and immunity / E.M. Creagh, H. Conroy, J. Martin Seamus //

Immunological Reviews. – 2003. - Vol. 193 (1). - P. 10.

9. Hajjar K.A. New concepts in fibrinolysis and angiogenesis / K.A. Hajjar, A. Deora // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2000. – Vol. 2. – P. 417-421.
10. Landray M.J. Inflammation, endothelial dysfunction and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) Study / M.J. Landray, D.C. Wheeler // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – № 43 (2). – P. 244-253.
11. Fujinaka H. Crucial role of CD-8 positive lymphocytes in glomerular expression ICAM-1 and cytokines in crescentic glomerulonephritis of WKY rats / H. Fujinaka, T. Yamamoto, L. Feng [et al.] // *Immunol.* – 1997. – Vol. 10. – P. 4978-4983.
12. Mantovani A. Regulation of endothelial cell function by pro-and anti-inflammatory cytokines / A. Mantovani, C. Garlanda, M. Introna [et al.] // *Transplant. Proc.* – 1998. – Vol. 30. – P.4239-4243.
13. Oeckler R.A. New concepts in vascular nitric oxide signaling / R.A. Oeckler, M.S. Wolin // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2000. – Vol. 2.- – P. 437-444.
14. Lewis A.J. New targets for anti-inflammatory drugs / A.J. Lewis, A.M. Manning // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 1999. – Vol. 3. – P. 489-494.
15. El-Shemi A.G. Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by interleukin-10 gene transfer / A.G. El-Shemi, Fujinaka H, Matsuki A. [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65, № 4. – P. 1280-1289.
16. Abbas A.K. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. – 2nd ed. / A.K. Abbas, A.H. Lichtman. – Saunders, Elsevier Inc., 2004 – 323 p.
17. Змушко Е.И. Клиническая иммунология: Руководство для врачей / Е.И. Змушко, Е.Е. Белозеров, Ю.А. Митин – СПб.: Питер, 2001. – 576 с.
18. Schocklmann H.O. Regulation of mesangial cell proliferation /

- H.O. Schocklmann, S. Lang, B. Sterzel // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 56, № 4. – P. 1199-1207.
19. Sterzel R.B. Elastic fiber proteins in the glomerular mesangium in vivo and in cell culture / R.B. Sterzel, A. Hartner, U. Schlotzer-Schrehardt // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58, № 4. – P. 1588-1602.
20. Ковальчук Л.В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа / Л.В.Ковальчук, Л.В.Ганковская, М.В. Хорева и др. – М.: Российский государственный медицинский университет, 2001. – 81 с.
21. Marti H.P. Role of matrix metalloproteinases in the progression of renal lesions / H.P. Marti // *Press. Med.* – 2000. – Vol. 29, № 14. – P. 811-817.
22. Chun Soo Lim Th1/Th2 predominance and proinflammatory cytokines determine the clinicopathological severity of IgA nephropathy / Chun Soo Lim, Shouhuan Zheng et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – № 16. – P. 269-275.

SUMMARY

THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: CLINICAL AND IMMUNOLOGIC ASPECTS

*Dudar I.O., Drijanska V.E., Loboda O.M.,
Alekseyeva V.V., Savchuk V.M., Artemenko A.A.*

(Kyiv)

The data of changes of cytokines activity in the blood serum at different stages of chronic kidney disease are presented in the article. The role of pro- and anti-inflammatory cytokines (by the example of IL-1 β , γ -interferon (IN- γ) and IL-10) in development and progress of chronic kidney disease was studied.

