

УДК 612.017:616.6-002.2-022.7

**ФАКТОРИ МІЖКЛІТИННОЇ КООПЕРАЦІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ
ТА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТИ***ГАЙСЕНЮК Ф.З.³, ДРІЯНСЬКА В.Є.¹, ДРАННИК Г.М.², РУДЕНКО М.Ю.²,
СТЕПАНОВА Н.М.¹, САВЧЕНКО В.С.², РУДЕНКО А.В.², КРУГЛІКОВ В.Т.¹,
РОМАНЕНКО О.А.¹, СТАШЕВСЬКА Н.В.¹*ДУ «Інститут нефрології НАМН України»¹;
ДУ «Інститут урології НАМН України»²; НМАПО ім. П.Л. Шупика³

Збільшення поширеності інфекцій сечової системи (ІСС) є важливою медико-соціальною проблемою, актуальність якої обумовлена, насамперед, збільшенням кількості хворих з латентним або рецидивуючим перебігом пієлонефриту (ПН) [3, 5]. Стійкість організму щодо впливу шкідливих факторів та ймовірність виникнення хвороби її рецидивуючого перебігу визначається в значній мірі станом імунної системи та етіологічними особливостями збудників, які впливають на кількість імунокомпетентних клітин і їх функціональну активність по продукції цитокінів – інтерлейкінів, інтерферонів, факторів росту [11, 12, 15, 20]. На цей час визначено більш ніж 100 таких медіаторів, виявлені їх амінокислотна послідовність, клітини-продуценти, синтезовані деякі рекомбінантні форми [6, 23, 25, 30].

Цитокіни відіграють важливу роль в розвитку патології - 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 (ІЛ-1, -6, -23, ФНП, МСР-1) і хемокінів (ІЛ-8), які синтезуються у вогнищі запалення, головним чином, макрофагальними клітинами, активованими компонентами клітинної стінки патогенів, а також у відповідь на пошкодження тканин [11, 12]. Вони посилюють міграцію лейкоцитів у вогнище запалення та підвищують їх функціональну активність: фагоцитоз і продукцію кисневих радикалів, спрямовану на елімінацію патогену [9, 26].

Цитокіни макрофагів визначають тип імунної відповіді, впливаючи на диференціювання Т-хелперів (Т-х). Ідентифікація субпопуляцій Т-х виявила, що Т-х 1 продукують ІЛ-2, γ -ІФ, ІЛ-3, лейкотрієни; Т-х 2 - ІЛ-4, ІЛ-10; Т-х 3 або Т-регуляторні – ІЛ-10, ТФР- β [11, 12]. Антигенпредставляючі клітини у відповідь на стимуляцію антигеном продукують ІЛ-12, який сприяє перетворенню Т-х 0 в Т-х 1, індукція цитокінового фенотипу Т-х 2 відбувається під впливом ІЛ-4 [4, 9]. Тому важливо вивчення комплексу таких цитокінів, які опосередковано визначають баланс

функціональної активності лімфоцитів-хелперів.

В 1995 році з'явилися перші роботи, в яких було показано існування окремої, відмінної від Т хелперів, субпопуляції CD4+клітин [33], які продукували переважно ІЛ-17 і були названі Т-хелпери 17 (Т-х 17) [2, 17]. ІЛ-17 відіграє важливу роль в рекрутуванні, активації і міграції нейтрофілів, захисті організму від грам-негативних бактерій, а саме *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, *Borrelia burgdoferi*, *Micobacterium tuberculosis*, а також деяких видів грибів [16].

Диференціювання Т-х 17 із наївних CD4+-Т-лімфоцитів потребує декількох етапів: під впливом ТФР- β , ІЛ-6 і ІЛ-1 наївні CD4+-лімфоцити починають перетворюватись в клітини-попередники Т-х 17, в подальшому під впливом ІЛ-23 вони дозрівають до Т-х 17, які продукують і інші прозапальні цитокіни - ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, МСР-1 [17, 22, 24, 32]. а також прозапальний ІЛ-23, вивчення якого при пієлонефритах є перспективним [35].

ІЛ-23 –важлива ланка запальної відповіді, спрямована проти інфекції, регулює стимуляцію матричної металопротеази, підвищує ангиогенез і зменшує Т-клітинну інфільтрацію CD8+. ІЛ-23 при взаємодії з ІЛ-6 і ТФР- β стимулює продукцію CD4+-клітин, які диференціюються в клітини Т-х 17.

Сучасні дослідження спрямовані на дослідження ролі ІЛ-18 – прозапального цитокіну, який належить до сімейства ІЛ-1, синтезується макрофагами та іншими клітинами, грає значну роль при інфекційних та аутоімунних захворюваннях [29].

Одна з головних ролей у процесі запалення належить моноцитарному хемотаксичному протеїну-1 (МСР-1), який забезпечує накопичення моноцитів/макрофагів, лімфоцитів у вогнищі запалення, активацію ендотеліальних та гладом'язевих клітин судин, регуляцію основних етапів гострого і хронічного запалення в нирці, накопичення екстрацелюлярного матриксу, що є причиною розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу [18, 27]. Профіброгенна дія МСР-1 забезпечується шляхом активації синтезу макрофагами ТФР- β , в результаті цього відбувається трансформація фібробластів у

міофібробласти, які здатні продукувати велику кількість компонентів екстрацелюлярного матриксу [13].

Таким чином, цитокини відповідають за всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на втручання патогену, забезпечення його локалізації та знищення, відновлення ушкодженої структури тканин. Тому вивчення особливостей цієї ланки імунітету при запальних захворюваннях сечової системи, в тому числі таких загрозливих як пієлонефрит, представляє безперечний інтерес.

Представляє інтерес дослідження вивчення рецепторів контактної взаємодії, які складають 40% від усіх охарактеризованих поверхневих антигенів імункомпетентних клітин та відіграють важливу роль в презентації антигену та антигенспецифічній активації лімфоцитів, хемотаксисі та фагоцитозі, міграції клітин [19].

Мета роботи - визначити особливості факторів міжклітинної кооперації – рівнів цитокинів крові та експресії на лімфоцитах рецепторів міжклітинної адгезії (ICAM-1) у хворих на гострий (ГПН) та хронічний (ХПН) пієлонефрити.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 65 пацієнтів з гострим (1 гр) та 74 хронічним рецидивуючим (2 гр) пієлонефритами, вік – від 20 до 45 років (у середньому $32,5 \pm 2,1$). Діагностування пієлонефриту базувалося на традиційних критеріях і передбачало в кожному випадку збирання анамнезу, клінічної симптоматики, використання лабораторних, ендоскопічних, рентгенрадіонуклідних, ультразвукових, реносцинтиграфічних, мікробіологічних методів дослідження. Найчастіше серед хвороб, що сприяли розвитку гострого пієлонефриту, зустрічалися сечокам'яна хвороба, аномалії розвитку нирок та сечовників, нефроптоз, міхурово-сечовниковий рефлюкс, уретероцеле, ускладнення гінекологічних захворювань. Серед досліджених хворих з гострим пієлонефритом переважали серозні, необструктивні форми. Критерієм виключення пацієнтів із дослідження була наявність виражених порушень функції нирок.

Матеріалом для мікробіологічних досліджень були сеча, зішкряби слизової уретри, цервікального каналу та мазки з піхви. Мікробіологічні дослідження щодо ідентифікації бактерій за їх морфологічними, культуральними, біохімічними властивостями проводили згідно наказу МОЗ СРСР № 535 [7]. Для посівів використовували поживні середовища фірми «HiMedia» (Індія). В сироватці крові визначали рівень специфічних IgG-антитіл до Herpes simplex virus (HSV), Cytomegalovirus CMV), Toxoplasma gondii, M. Hominis, U. urealyticum та Chlamydia trachomatis методом ІФА з використанням тест-систем ви-

робництва «Вектор-Бест» (Росія), «Orgenics» (Ізраїль), DRG (США).

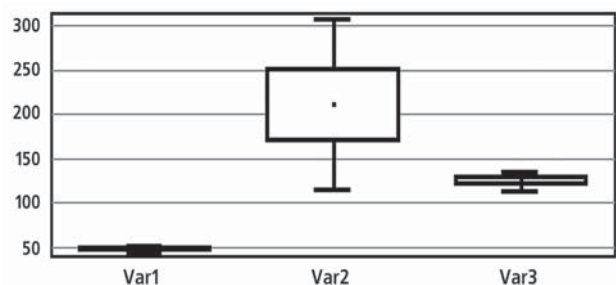
Тестування цитокинів проводилось за допомогою імуноферментного методу на аналізаторах Stat Fax 303 Plus та «SunRise TouchScreen»; тест-системи «Diaclone» (Франція), DRG, «Invitrogen» та «Bender Medsystems» (США), «УкрмедДон» (Донецьк, Україна), «Вектор Бест» (РФ). Рівень ICAM-1 (CD54+) визначали з використанням флуоресціюючих моноклональних антитіл («Медбіоспектр», Росія) та люмінесцентної мікроскопії. Межі нормальних значень вказаних імунологічних параметрів були отримані на основі результатів дослідження 25 умовно здорових осіб.

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 $p < 0,05$.

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

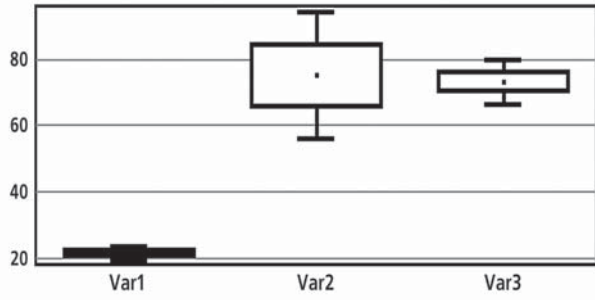
Основними збудниками ICC були представники класичних бактерій (54,5%) та молікути – *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum*; найпоширенішим збудником серед бактерій була *E.coli* (46,7%). Хронічний рецидивуючий пієлонефрит достовірно асоціював з гіпероксалурією, наявністю двобічного СМР та інфікованістю бактеріальною мікст-інфекцією й *Candida spp.*; Виявлені в сироватках крові діагностично значущі Ат до HSV ($31,0 \pm 5,5\%$), CMV ($25,4 \pm 5,2\%$), *C.trachomatis* ($15,5 \pm 4,3\%$). Діагностично значущі титри IgG до *M. hominis* достовірно частіше виявляли у хворих на ускладнений ПН ($p=0,039$), тоді як IgG до CMV – у хворих з гіпероксалурією ($p=0,05$).

Дослідження сироватки крові показали, що рівні ІЛ-1 β і ФНП- α достовірно перевищували норму як при ГПН, так і при ХПН, але різниці між групами не було (рис. 1 і 2).



$$P_{1-2} = 0,005; P_{1-3} < 0,001; P_{2-3} = 0,073$$

Рис. 1. Рівні ІЛ-1 β в сироватці крові у хворих на ГПН (Var 2) та ХПН (Var 3) пієлонефрит в порівнянні з нормою (Var 1).

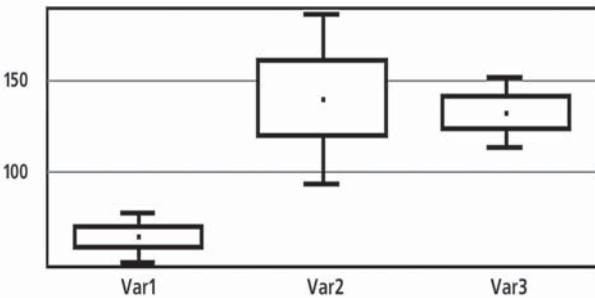


$$P_{1-2,3} < 0,001; P_{2-3} = 0,819$$

Рис. 2. Рівні ФНП-α в сироватці крові у хворих на ГПН (Var 2) та ХПН (Var 3) пієлонефрит в порівнянні з нормою (Var 1).

Нашу увагу привернули публікації щодо нещодавно відкритого ІЛ-17, його етіологічна та патогенетична роль активно досліджується при багатьох інфекційних та аутоімунних захворюваннях [21, 24, 34]; показано збільшення рівнів при деяких запальних станах, таких як системний склероз, псоріаз і ревматоїдний артрит, коліт, енцефаломієліт, розсіяний склероз [14, 31, 34].

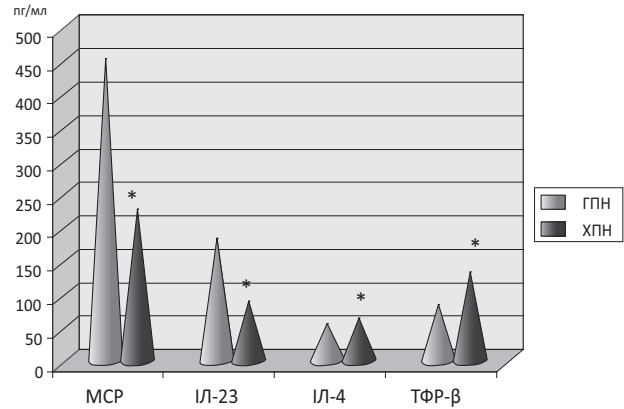
У обстежених нами хворих середні рівні прозапальних лімфокінів ІЛ-17 та асоційованого з ним ІЛ-23 перевищували норму в 2,5 рази ($p < 0,001$), аналіз залежно від форми ПН (ГПН та ХПН) не виявив різниці за даними ІЛ-17 ($p = 0,905$) (рис. 3.2).



$$P_{2,3-1} < 0,05; P_{2-3} > 0,05$$

Рис. 3. Середній рівень ІЛ-17 в сироватці крові хворих на ГПН (Var 2) та ХПН (Var 3) пієлонефрит в порівнянні з нормою (Var 1).

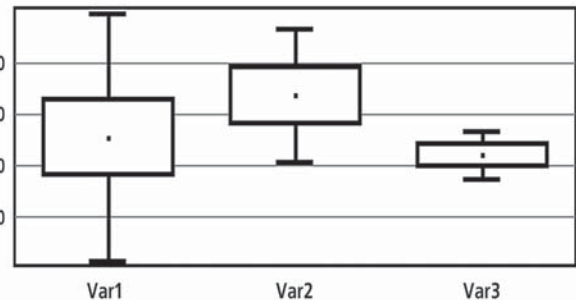
Співставлювальний аналіз груп продемонстрував, що середні показники прозапального ІЛ-23 ($p = 0,028$) і МСР-1 ($p < 0,001$) були достовірно вище при ГПН, а ТФР-β ($p = 0,002$) і ІЛ-4 ($p = 0,040$) – при ХПН (рис. 4). Рівень в сироватці крові протизапального ІЛ-10 був знижений при хронічному пієлонефриті – $11,1 \pm 0,7$ проти $19,9 \pm 3,7$ пкг/мл, $p < 0,05$).



* - різниця достовірна

Рис. 4. Середні рівні про- (МСР-1, ІЛ-23) та протизапальних (ІЛ-4, ТФР-β) медіаторів в сироватці крові хворих на ГПН та ХПН.

Цікаво, що середні рівні прозапально-го ІЛ-18 не відрізнялися від норми у хворих на пієлонефрити, але при порівнянні груп між собою ГПН відрізнявся більш високими його рівнями (рис. 5).



$$P_{2-1} = 0,435; P_{3-1} = 0,641; P_{2-3} = 0,038$$

Рис. 5. Середній рівень ІЛ-18 в сироватці крові хворих на ГПН (Var 2) та ХПН (Var 3) пієлонефрит в порівнянні з нормою (Var 1).

Дослідження сироваток крові хворих показало підвищення рівня γ-ІФ в порівнянні з здоровими донорами – відповідно $84,0 \pm 8,1$ та $20,2 \pm 2,2$ пг/мл ($p < 0,001$) (можливо, за рахунок хворих з наявністю HSV та/або CMV), більш виражене при ГПН, що можна було б спробувати пояснити, в тому числі, більш високою продукцією ІЛ-18 (який виступає як γ-ІФ індукуючий фактор) саме в цій групі.

Виявлений нами при обох формах пієлонефриту високий рівень ІЛ-1β та ФНП-α, які впливають на інші ланки імунної системи (активність Т-х 1 по продукції ними відповідних цитокінів, а через них, відповідно, і на Т-х 2 і Т-рег), може викликати дисбаланс цитокінової системи. Це, по-перше, ускладнює елімінацію патогенних чинників, і, по-друге, може викликати порочне коло, при якому порушені механізми гальмування запального процесу, в тому числі внаслідок

док зниження рівнів протизапального ІЛ-10 при ХПН.

Беручи до уваги, що рівень ІЛ-23, який стимулює продукцію ІЛ-17 [34], більш низький при ХПН порівняно з гострим, можливо, відсутність достовірної різниці рівнів ІЛ-17 обумовлена більш високою продукцією при хронічному процесі ТФР- β , який також здатний стимулювати Т-х 17 до секреції відповідного лімфокину [22]. Тобто, у разі гострого пієлонефриту більш висока активність клітин по продукції прозапального ІЛ-23, стимулюючого і ІЛ-17, нівелюється додатковою індукцією ІЛ-17 при хронічному процесі через високий рівень ТФР- β завдяки активності Т-рег, що ще раз підкреслює доцільність характеристики багатьох складових цитокинової мережі для уявлення про її роль при ПН.

Проблема прямого переносу інформації в процесі безпосереднього контакту між клітинами вирішується за допомогою специфічних рецепторів контактної взаємодії (cell contact adhesion molecules) або молекул адгезії, які представлені майже на всіх клітинах організму і забезпечують взаємодію клітин між собою і з компонентами екстраклітинного матриксу. Нашу увагу привертають представники другої групи – суперсімейство імуноглобулінів, в якості індукторів експресії яких можуть виступати мітогени, прозапальні цитокіни, внутрішньоклітинний сигнал з інших рецепторів контактної взаємодії [19].

Найбільш цікавими для нас є ICAM, які являються рецепторами інтегринів з суперсімейства імуноглобулінів та сприяють причепленню клітин для виконання ними їх функцій в процесі розвитку запалення. Експресія цих молекул індукується під час активації клітин; їх присутність має значення для спрямування міграції імунокомпетентних клітин в необхідний регіон та подолання бар'єрів між кров'ю та тканинами. Особливий інтерес представляє вивчення ролі ICAM-1, що експресуються на поверхні клітин імунної системи та ендотелію та представлені на лімфоцитах як маркер CD54, або можуть бути присутні в невеликій кількості в розчиненому вигляді в плазмі крові.

Відомий вагомий внесок цитокінів в представництво молекул адгезії на поверхні клітин, але дані дослідників не завжди однозначні. Так, їх експресію можуть підвищувати ІЛ-1 β , ФНП- α , ІФ, інгібувати – ІЛ-4, але він же разом з інтерфероном посилює вплив ФНП- α , в тому числі на експресію ICAM-1 [8, 15]. Інші автори в експерименті підтверджують стимуляцію адгезивної активності через прозапальні ІЛ-1, ІЛ-2, інгібіцію – через ІЛ-4, ІЛ-10 та γ -ІФ, а ІЛ-8 та ФНП, за їх даними, не впливають на адгезію лімфоцитів [1, 28]. Тому для нас було важливим вивчити і цю складову міжклітинних взаємодій в комплексі з цитокиновою ланкою.

Дослідження експресії рецепторів адгезії виявили достовірне підвищення клітин, що несуть на мембрані відповідні антигени (CD54+лімфоцити) у хворих на інфекції сечової системи; аналіз підтвердив високий їх рівень у разі як гострого ($p=0,036$), так і хронічного пієлонефриту ($p<0,001$) в порівнянні з нормою у здорових (рис. 6). Рівень ICAM-1+лімфоцитів периферичної крові при ХПН достовірно перевищував такий при гострому процесі в нирках – відповідно, $34,6 \pm 1,9$ в порівнянні з $22,4 \pm 1,7\%$ ($p<0,001$).

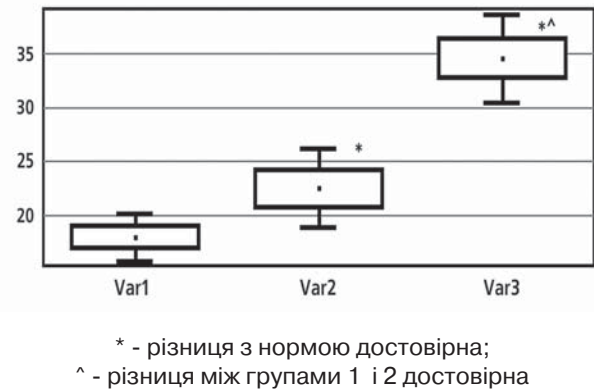


Рис. 6. Відносний рівень CD54+лімфоцитів у хворих на гострий (var 2) і хронічний (var 3) пієлонефрит в порівнянні з здоровими донорами (var 1).

Таким чином, у хворих на гострий та хронічний пієлонефрит показано високий рівень експресії ICAM-1 на імунокомпетентних клітинах за даними відносного рівня CD54+лімфоцитів, що асоціює з підвищенням рівнів в крові прозапальних ІЛ-1 β , -17, -23, ФНП- α , MCP-1 та проти-запальних ІЛ-4, ТФР- β при обох формах захворювання. Продукція прозапальних MCP-1, ІЛ-18 та ІЛ-23 при ГПН була найвищою та достовірно відрізнялась від показників при хронічному запаленні. Рівень CD54+клітин, а також ТФР-достовірно вище при ХПН, ніж при ГПН. Можна вважати, що високий рівень цього протизапального, але просклеротичного лімфокину асоціює з високою експресією молекул міжклітинної адгезії ICAM-1. Вважаємо, що це є негативним фактором, тому що ТФР- β може як пригнічувати імунну відповідь, так і сприяти проліферації сполученої тканини та фіброзу нирок, погіршуючи прогноз у хворих на ХПН на фоні виявленої високої адгезивної спроможності клітин крові та ендотелію.

Продемонстровані дані щодо особливостей стану міжклітинної взаємодії - цитокинової ланки імунітету, експресії молекул міжклітинної адгезії - свідчать про можливість і необхідність пошуків впливу на імунокомпетентні клітини з метою розробки напрямків своєчасної імунокорекції, в тому числі для профілактики розвитку рецидивуючого перебігу хронічного пієлонефриту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александров А. В. Анализ механизма модуляции межклеточных молекул адгезии ICAM / А. В. Александров, А. М. Джексон, А. Г. Румянцев // Иммунология. – 1997. – № 1. – С. 4 - 13.
2. Дьяченко П. А. Клетки Th-17 и их роль в возникновении аутоиммунных заболеваний (Обзор литературы) / П. А. Дьяченко, А. Г. Дьяченко // Імунологія та алергологія. – 2011. – № 2. – С. 4-9.
3. 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.
4. Козлов В. А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов / В. А. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 5-8.
5. Колесник М. О. Етіологічний спектр інфекції сечової системи / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, А. В. Руденко, В. Т. Кругліков // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2007. – № 3 (15). – С. 16-29.
6. Маянский А. Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы / А. Н. Маянский // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 3. – С. 15-18.
7. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений (1985). Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85. Москва.
8. 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.
9. Симбирцев А. С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2002. - № 1. – С. 24-27.
10. Старикова Э. А. Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов // Медицинская иммунология / Э. А. Старикова [и др.] – 2003. – Том 5, № 1-2. – с. 39-48.
11. Фрейдлин И. С. Регуляторные Т-клетки: Происхождение и функции / И. С. Фрейдлин // Мед. иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 347-354.
12. Хаитов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекций / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. - № 1. – С. 61-64.
13. Щёктова А. П. Моноцитарный хемотаттантный 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.
14. 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.
15. George Cr. From Fahrenheit to cytokines : fever, inflammation and the kidney / Cr. George // J. Nephrol. – 2006. – Suppl 10. – S. 88-97.
16. Harrington L. E. Interleukin 17 – producing CD4+ effector T-cells develop via a lineage distinct from the T-helper 1 & 2 lineages / L. E. Harrington, R. D. Yattton, P. R. Mangan Stassen // Nat. Immunol. – 2005. – 6. – P. 1123-1132.
17. Herberth G. IL-17E but not IL-17A is associated with allergic sensitiation: results the ELISA study / G. Herberth, C. Daegelmann, S. Roder [et al.] // Pediatr. Allergy. Immunol. – 2010. – 21. – P. 1086-1090.
18. Heymann F. Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis / F. Heymann, C. Trautwein, F. Tacke // Inflamm Allergy Drug Targets. – 2009. – Sep. 8 (4). – P. 307-18.
19. Inamura H. Expression of adhesion molecules on cord-blood-derived, cultured human mast cells and effect of dexamethasone on intercellular adhesion molecule-1 expression on the mast cells by phorbol myristate acetate / H. Inamura [et al.] // Allergy. – 2001. – Vol. 56. – P. 672-678.
20. Klumpp D. J. Uropathogenic Escherichia coli induces extrinsic and intrinsic cascades to initiate urothelial apoptosis / D. J. Klumpp, M. T. Rycyk, M. C. Chen [et al.] // Infect Immun. – 2006. – Vol. 74. – P. 5106-5113.
21. Liang S. C. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides / S. C. Liang, X.Y. Tan, D. P. Luxenberg [et al.] // J. Exp. Med. – 2006. – V. 203. – P. 2271 - 2279.
22. Mangan P. R. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage / P. R. Mangan, L. E. Harrington, D. B. O'Quinn [et al.] // Nature. – 2006. – 441. – P. 231-234.
23. Misseri R. Inflammatory mediators and growth factors in obstructive renal injury / R. Misseri [et al.] // J Surg Res. - 2004. – 119. – P. 149–159.
24. Ouyang W. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation / W. Ouyang, J. K. Kolls, Y. Zheng // Immunity. – 2008. – Apr. 28. – № 4. – P. 454-467.

25. Pecoits-Filho R. Update on interleukin-6 and its role in chronic renal failure / R. Pecoits-Filho, B. Lindholm, J. Axelsson // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2003. - Vol. 18. - P. 1042-1045.
26. Rao M. Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases / M. Rao [et al.] // *Kidney International.* - 2007. - 72. - P. 549-556.
27. 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.
28. Sigal A. The LFA-1 integrin supports rolling adhesion on ICAM-1 under physiological shear flow in a permissive cellular environment / A. Sigal [et al.] // *J. Immunology.* - 2000. - Vol. 165. - P. 442-452.
29. Sugama S. Interleukin-18 and stress / S. Sugama, B. Conti // *Brain research reviews.* - 2008. - 58 (1). - P. 85-95.
30. Tamaki K. Chronic pyelonephritis: Pathogenesis, pathophysiology, and therapy / K. Tamaki, T. Kusumoto, S. Okuda // *Nippon Rinsho.* - 2006. - Vol. 64, Suppl 2. - P. 485-488.
31. 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, [et al.] // *Am. J. Pathol.* - 2008. - 172. - P. 146 - 155.
32. 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.
33. Yao Z. Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine IL-17, which binds to a novel cytokine receptor / Z. Yao, W. S. Fanslow, M. F. Seldin [et al.] // *Immunity.* - 1995. - 3. - P. 811-821.
34. Yen D. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6 / D. Yen [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 2006. - 116 (5). - P. 1310-1316.
35. Zheng Y. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis / Y. Zheng, D. M. Danilenko, P. Valdez, I. Kasman // *Eastham Nature.* - 2009. - Vol. 445. - P. 648-651.

РЕЗЮМЕ

**ФАКТОРЫ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КООПЕРАЦИИ
У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ
ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

Гайсенюк Ф.З., Дриянская В.Е., Дранник Г.Н., Руденко М.Ю., Степанова Н.М., Савченко В.С., Руденко А.В., Кругликов В.Т., Романенко О.А., Стасьевская Н.В.

Исследования показали повышение уровней про- (ИЛ-1 β , -17, -23, ФНО- α , MCP-1) и противовоспалительных (ИЛ-4, ТФР- β) цитокинов крови, числа клеток, экспрессирующих молекулы адгезии (ICAM-1) при пиелонефритах, выявлены особенности при остром и хроническом рецидивирующем ПН.

Ключевые слова: пиелонефрит, міжклітинна кооперація, цитокіни, молекули адгезії.

SUMMARY

**THE FACTORS OF INTERCELLULAR COOPERATION
IN PATIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC
PYELONEPHRITIS**

Gaysenyuk F.Z., Driyanska V.E., Drannik G.N., Rudenko M.Yu., Stepanova N.M., Savchenko V.S., Rudenko A.V., Kruglikov V.T., Romanenko O.A., Stashevskaya N.V.

The study showed the increase in the level of pro- (IL-1, -17, -23, TNF, MCP-1) and anti-inflammatory cytokines, the number of cells expressing the molecule adhesion (ICAM-1) in patients with pyelonephritis, peculiarities in acute and chronic PN.

Key words: pyelonephritis, intercellular cooperation, cytokines, adhesion molecules.

УДК: 616.517-07-092:611.018.74-085

**КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ОБЫЧНЫМ
ПСОРИАЗОМ**

МАВРОВ Г.И., САРИАН Е.И.

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», г. Харьков
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

В течение последнего десятилетия стало очевидным, что эндотелий - это метаболически активный монослой клеток, служащий источником большого количества факторов и медиаторов, которые являются критически важными для поддержания гомеостаза. Они включают в себя вазодилаторы (оксид азота, простаглицлин

и др.), вазоконстрикторы (эндотелин-1, тромбосан А2 и т.д.), различные про- и антитромботические факторы, молекулы адгезии лейкоцитов, цитокины с активностью стимуляторов и ингибиторов роста, трансформирующие факторы роста (TGF), провоспалительные и противовоспалительные медиаторы, хемотаксические