

УДК 616.611-002-036.12-085:577.218

**М. О. КОЛЕСНИК, В. Є. ДРІЯНСЬКА, М. Б. ВЕЛИЧКО,
Г. М. ДРАННІК, В. С. САВЧЕНКО**

**ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ
ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**

***M. KOLESNYK, V. DRIYANSKA, M. VELICHKO, G. DRANNIK, V.
SAVCHENKO***

***PECULIARITIES OF CYTOKINES AND THEIR PROGNOSTIC VALUE IN
PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS***

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: *хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, цитокіни, прогностичні маркери*

Key words: *chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, cytokines, prognostic markers*

Резюме. Вступлення. Цитокины играют важную роль в возникновении и прогрессировании различных морфологических форм гломерулонефрита. Вероятно форме или формам (пролиферативные или непролиферативные) присущи некие особенности цитокинового профиля, которые могут быть использованы как предикторы ответа на лечение.

Цель работы- определить особенности профиля провоспалительных цитокинов (TNF α , MCP-1, IL-17, -18, -23) и противовоспалительного TGF- β 1 и их ассоциации с морфологической формой хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом (ХГН,НС), как дополнительных маркеров прогнозирования результатов иммуотропного лечения.

Материалы и методы. С помощью ИФА исследовали уровень вышеперечисленных цитокинов в сыворотке крови 117 больных с морфологически верифицированной морфологической формой ХГН, НС.

У 33 пациентов были установлены пролиферативные и у 84 непролиферативные формы ХГН, НС. Анализировали направленность изменений этих показателей у пациентов с полной (ПКЛР) и частичной клинико-лабораторной ремиссией(ЧКЛР) (59 больных) и без таковых (58 больных).

Результаты. У больных ХГН, НС выявлено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов – TNF α , IL-17, MCP-1 с достоверно высокими показателями последнего при пролиферативных формах ГН и IL-17 при отсутствии эффекта от лечения). Установлено увеличение профиброгенного TGF- β , а также соотношения TNF- α /TGF- β , что свидетельствует о преобладании провоспалительных цитокинов на фоне высокой активности моноцитов-макрофагов и Т-хелперов¹⁷. Достижение клинико-лабораторной ремиссии ассоциируется с достоверным снижением уровней TNF α , MCP-1 и TGF- β 1 у больных с пролиферативными ХГН, и только TNF α , MCP-1 у пациентов с непролиферативными формами.

Заключение. Целесообразно продолжать исследования цитокинового профиля у больных ХГН,НС как предикторов положительного или отрицательного ответа на иммуносупрессивную терапию.

SUMMARY. *Introduction.* Cytokines are important to take part in immunogenesis and progression of glomerulonephritis (GN), therefore the analysis of these indices in dependence of type of GN forms as prognosys results of treatment.

Aim of the work is to determine the peculiarities of pro-inflammatory cytokines (TNF α , MCP-1, IL-17, -18, -23) and anti-inflammatory TGF- β 1 and their association with form GN with nephritic syndrome (NS) and possibility use cytokines as prognostic markers.

Materials and methods. Using IFA, the level of the above mentioned cytokines was studied in the blood serum of 117 patients with proliferative (33) and non-proliferative (84) CGN, NS forms. There was also analyzed the changes of these indices in the patients with subsequent clinical laboratory remission (59) and patients without one (58).

Results. The GN, NS patients showed statistically higher level of the pro-inflammatory cytokines – TNF α , MCP-1, IL-17 (with more high indices last one in the proliferative forms of GN, and IL-17 in nonsensitive to immunotherapy patients). High level profibrogenic TGF β , and the ratio TNF α /TGF β reflect the prevalence of anti-inflammatory reactions and high activity of monocytes - macrophages and T-helpers17. The positive effect of the treatment associates with the statistically decreased TNF α , MCP-1 and TGF β 1 levels in the patients with proliferative forms GN; the TGF β 1 - for patients with non-proliferative GN forms.

Conclusion. The changes cytokine profiles may be use as predictors of results the immunosuppressive therapy.

ВСТУП. Вивчення медіаторів міжклітинної взаємодії пов'язаних з розвитком і прогресуванням уражень внутрішніх органів і нирок, зокрема, є актуальними та мають важливу практичну спрямованість. Аналіз результатів наукових досліджень, присвячених вивченню цитокінів, показав, що їм належить провідна роль у регуляції процесів пошкодження та репарації ниркових клубочків, клітинної проліферації, синтезу та утилізації екстракапілярного матриксу [1, 3, 8, 36].

Важливою складовою прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) є склерозування інтерстицію, судин, каналцеві зміни, механізми формування яких можна умовно поділити на 3 взаємопов'язані та взаємозалежні етапи: інфільтрація запальними клітинами ниркового інтерстицію, розвиток інтерстиціального фіброзу та формування тубулярної атрофії.

У цілому, розвиток та прогресування тубуло-інтерстиціальних пошкоджень реалізується через тубулярну ішемію, протеїнурія травмують

клітини каналців, які звільняють цитокіни і фактори росту, що сприяють залученню макрофагів і Т-лімфоцитів в інтерстицій нирок, які, в свою чергу, секретують медіатори, що стимулюють подальше залучення клітин в інтерстицій і, через зворотній зв'язок, підтримують і посилюють зміни описані вище [6, 19].

Формування тубулоінтерстиціального фіброзу реалізується через накопичення моноцитів/макрофагів, лімфоцитів у вогнищі запалення, активацію ендотеліальних та гладом'язевих клітини судин, накопичення екстрацелюлярного матриксу під впливом моноцитарного хемоатрактантного протеїну - MCP-1. Дослідження MCP-1 у хворих на гломерулонефрит продемонстрували суттєве підвищення його екскреції з сечею, відповідно до тяжкості перебігу хвороби [2].

Профіброгенна дія MCP-1 забезпечується шляхом активації синтезу Т-регуляторними клітинами та макрофагами трансформуючого фактору росту - transforming growth factor (TGF- β), який активує фібробласти і, таким чином, фібропластичні зміни, як основу прогресування гломерулонефриту [9, 16]. TGF- β 1 приймає участь в регуляції процесів проліферації, диференціації, міграції та апоптозу, а також ряду метаболічних реакцій у клітинах-мішенях, [39]. TGF- β - багатофункціональний цитокін, який індукує утворення екстрацелюлярних матриксних протеїнів (колагенів I, II, V типів, а також фібронектину та протеогліканів) [4, 40]. Виявлено гальмування прогресування тимоцитогенного експериментального гломерулонефриту у раз застосування антитіл до TGF- β [16].

Дані досліджень з вивчення ролі IL-18 – прозапального цитокіну, який належить до сімейства IL-1 встановили його значимість при інфекційних і аутоімунних захворюваннях, що спонукало до вивчення даного цитокіна у хворих на гломерулонефрит [7,10,17, 34].

IL-18 синтезується у вигляді неактивного пропептиду масою 24 кДа, після протеолітичного розщеплення під дією ICE (інтерлейкін-1 β

перетворювального ензиму) або іншої каспази виникає зрілий активний пептид з молекулярною масою 18 кДа [21,33].

Він виступає як γ -інтерферон (γ -IFN) індукуючий та модулюючий фактор, проявляючи ці властивості більше ніж основний стимулятор імунної відповіді IL-2 [20, 37]. Показано, що під впливом IL-18 експресія Fas - ліганда CD 4+- T-h1 і NK-клітинами, з іншого боку, γ -IFN приймає участь в активації експресії самого Fas [37]. Таким чином, не можна виключати, що IL-18 безпосередньо стимулюючи FasL або через γ -IFN (Fas) ініціює процеси апоптозу, у тому числі в нирках.

Високі рівні IL-18 знаходять у вогнищах хронічного запалення, при аутоімунних та онкологічних захворюваннях [17, 2]. Вважають, що цей цитокін приймає участь в стимуляції запалення та розвитку атеросклерозу [10, 34]. У пацієнтів з СЧВ високий рівень IL-18 оцінюється активністю основного захворювання, рівнем антитіл до кардіоліпіну, концентрацією креатиніну, сечовини, дозою глюкокортикоїдів. [7].

Рівні IL-17 підвищені у хворих на псоріаз, ревматоїдний артрит, коліт, енцефаломієліт, розсіяний склероз [13, 17, 24, 25, 29, 35, 38, 41]. Відомо, що продукується цей лімфокін T-h1, які диференціюються з CD4+ T-лімфоцитів під впливом TGF- β , IL-23 і секретують не тільки IL-17, а і TNF- α , MCP-1 та ін. [11, 14, 23, 32, 35].

На підвищення продукції IL-17, за даними останніх років, впливає IL-23, який при взаємодії з TGF- β стимулює продукцію CD4+T-клітин, що диференціюються в T-h17; він регулює стимуляцію матричної металопротеази, підвищує ангіогенез і зменшує T-клітинну інфільтрацію [41]. Пропонуються нові підходи до терапії, спрямовані на корекцію IL-17 залежної ланки імунітету[30].

Протягом багатьох років проводяться дослідження клініко-лабораторних і морфологічних критеріїв прогнозування відповіді на імуносупресивну терапію у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом (ХГН, НС) [12,18,21,24, 26]. Ряд дослідників вважає, що кожен окремий

морфологічний варіант гломерулонефриту має свої особливості клінічного перебігу та різну чутливість до імуносупресивної терапії [28].

МЕТА роботи – визначити рівні прозапальних цитокінів (TNF α , MCP-1, IL-17, -18, -23) і протизапального TGF- β 1 та взаємозв'язок між ними, формою і клінічним перебігом захворювання для встановлення прогностичних маркерів результатів лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. В дослідження були залучені 117 хворих на ХГН, НС, з морфологічно підтвердженим діагнозом, ШКФ 39-87 мл/хв., без виражених склеротичних чи фібро пластичних змін у біоптаті, які лікувались в клініці інституту: 33 – з проліферативними формами (П - 1 гр.) і 84 – з непроліферативними (НП - 2 гр.) формами. Серед П – мембрано- і мезангіопроліферативний ГН, IgA-нефропатія, а НП – фокально-сегментарний гломерулосклероз (ФСГС), мембранозний ГН, хвороба мінімальних змін. Вік пацієнтів склав $37,8 \pm 14,7$ років, з них 67 чоловіків, 50 жінок. Всі пацієнти дали згоду щодо участі у дослідженні.

Всім хворим з НС та морфологічно встановленим типом гломерулонефриту була призначена імунотропна терапія згідно рекомендацій KDIGO (2012).

При лікуванні НС обумовленого ФСГС, хворобою мінімальних змін, мезангіопроліферативним ГН і IgA-нефропатією призначали преднізолон у дозі 1 мг/кг/добу протягом 6-12 тижнів, надалі дозу преднізолону поступово зменшували до повної відміни, чи зменшували дозу і поєднували з цитостатиками (циклофосфаном, мікофенолату мофетиллом (селл-септ) чи сандімуном) [5]. За наявності мембранозного ГН використовували поєднану терапію ГК і ЦФ. За відсутності протипоказань до ГК і при невеликому ризику щодо виникнення ускладнень від їх тривалого застосування призначали : Пр 0,5 мг/кг/день даючи його в 1,3,5 місяці перорально; починали з ударних доз Метипреду по 1г в/венно щодня протягом 3 днів без перорального прийому, а потім ЦФ в дозі 2,0-2,5 мг/кг/день в 2,4,6 місяці. Частині хворих з МГН і вираженими проявами НС

(в разі високої вірогідності розвитку ускладнень від тривалого застосування ГК), за наявності високого ризику прогресування, призначали лікування 0,15 мг/кг ваги Пр і паралельно циклофосфан довенно пульсами 0,5-0,75г/м² (залежно від ШКФ) щомісяця № 6. Хворим з IgA нефропатією і мембрано-проліферативним ГН, за наявності високого нефротичного рівня протеїнурії і за умови збереженої функції нирок призначали поєднане лікування ГК в дозі 0,15 мг/кг/добу і ЦФ в дозі 2,0-2,5 мг/кг/день перорально.

Ефективність лікування для всіх хворих на ХГН визначалась як повна клініко-лабораторна ремісія (ПКЛР) при зниженні добової протеїнурії <200 мг/д, часткова клініко-лабораторна ремісія (ЧКЛР) при зниженні добової протеїнурії <3,5 г/добу. Гормонрезистентність – відсутність зниження протеїнурії, або її зниження яке не може бути трактоване як ЧКЛР між 12-16 тиж лікування. Якщо при проведенні лікування у пацієнтів не відмічалось зниження протеїнурії <3,5 г/д, або відмічалось погіршення функції нирок – перебіг захворювання вважали торпідним. Це слугувало показанням до перегляду програми лікування.

Результати оцінювали через 12-16 тижнів від початку лікування.

Залежно від досягнутого в результаті імунотропного лікування ефекту пацієнти були розподілені на групи – I група з повною або частковою клініко-лабораторною ремісією (П/ЧКЛР - 59 пацієнтів), II група з торпідним перебігом хвороби, лікування у яких було неефективним (ТП - 58 пацієнтів).

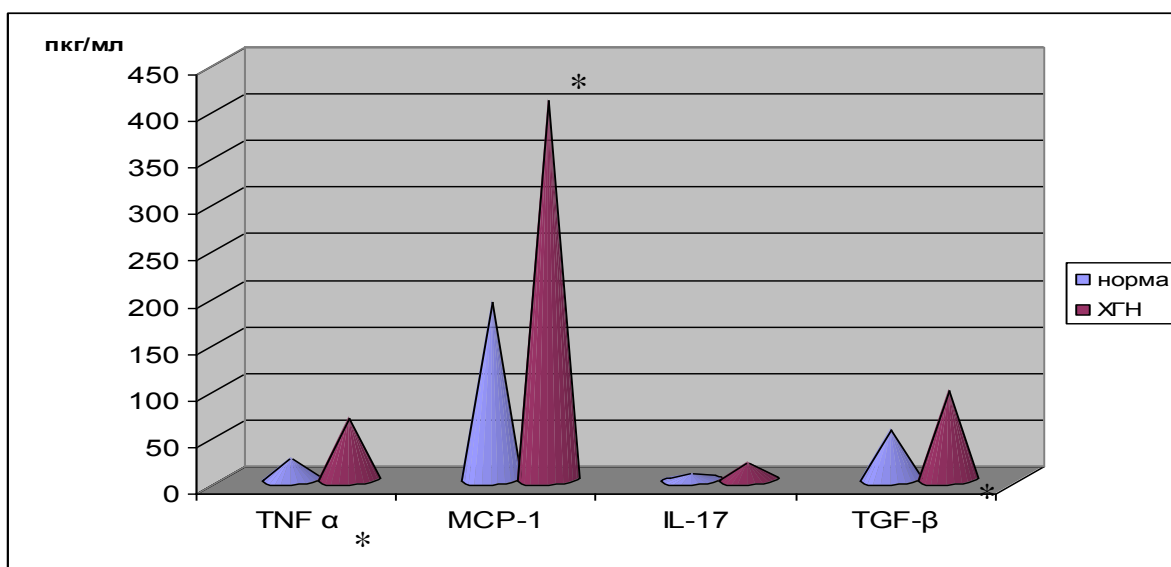
Рівень цитокінів у сироватці крові пацієнтів визначався за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі STAT-Fax Plus-303 (USA). Використовували тест-системи «Diaclone» (Франція), “DRG” (Німеччина), ООО «УкрмедДон» (Донецьк, Україна).

Межі нормальних значень вказаних імунологічних параметрів (референтний діапазон) були отримані на основі дослідження 20 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 непараметричні - критерій Уїлкоксона. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнтів лінійної кореляції Спірмена (для параметричних) або рангової кореляції Кендала (для непараметричних рядів).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Дослідження рівнів цитокінів сироватки крові 117 хворих на ХХН: ГН, НС показали, що немає достовірної різниці середніх рівнів прозапального ІЛ-18 сироватки крові хворих на ХГН та здорових донорів - 393,9 [199; 740] в порівнянні з 204,8 [176,4; 308,3] ($p=0,238$), але діапазон показників у хворих був широким (від 106,1 до 1900, тоді як у здорових - від 159,5 до 439,6 пкг/мл). Рівень ІЛ-23 також не відрізнявся від норми у пацієнтів як з П ($p=0,243$), так і НП ($p=0,414$) ХГН, НС.

Середні рівні $TNF\alpha$, MCP-1, ІЛ-17 та $TGF-\beta$ достовірно підвищені ($p < 0,001$) (рис. 1); перші два показники найбільш високі у пацієнтів з проліферативними формами ХГН, НС (для обох $p=0,002$), тоді як різниці між формами (П/НП) не виявлено - відповідно, $p=0,929$ та $p=0,501$.



* - різниця достовірна

*

Рис. 1. Середній рівень MCP-1, IL-17 та TGF- β в крові здорових донорів і хворих на ХГН, НС.

Для TGF- β при проліферативних формах ГН відмічено більш широкі межі даних (від $135,4 \pm 5,9$ до $87,7 \pm 5,9$ пг/мл).

Відомо, що головними продуцентами TGF- β є регуляторні клітини, але ця функція властива і макрофагам, причому мінімальна секреція відбувається у разі відсутності активатора і значно більша – при активації клітин.

В процесі активації макрофаг проходить ряд стадій, які відрізняються впливом на клітини-мішені. Цитотоксичну фазу відповіді змінює більш тривала фаза регенеративних процесів у вогнищі запалення [4]. Вважають, що саме цей фактор росту може переключати активність макрофага з деструктивної на продуктивну, оскільки здатен знижувати синтез вільних радикалів та деяких прозапальних монокінів [4].

Показано, що синтез макрофагами TNF- α та TGF- β підвищується одночасно після активації, але синтез останнього може тривати після цього протягом місяця, тоді як синтез TNF- α сповільнюється вже через декілька годин. По мірі наростання продукції TGF- β знижується синтез TNF- α , а антитіла до TGF- β посилюють цитотоксичні ефекти макрофагів, обумовлені TNF- α [14]. Важливо, що саме TNF- α (так само як MCP-1) стимулює експресію TGF- β , який пригнічує потім його секрецію, що свідчить про перехресний зв'язок цих факторів.

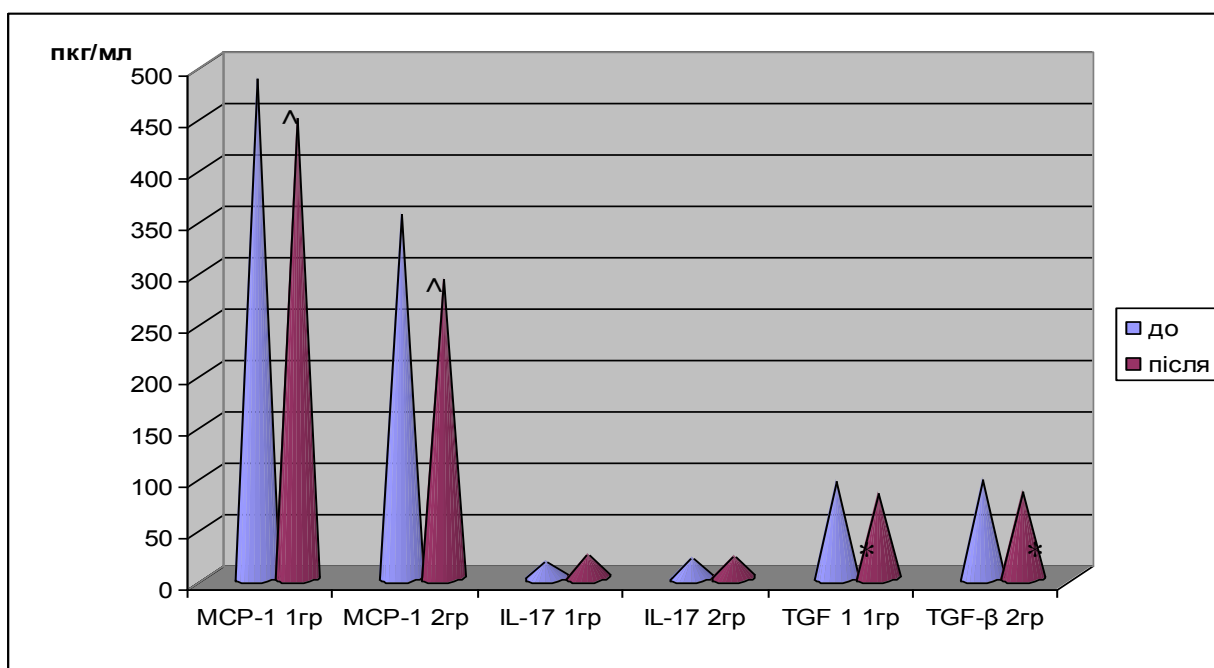
Тому, ми вважали доцільним визначити співвідношення рівнів цих медіаторів у хворих на ХГН. Дослідження показали достовірне підвищення коефіцієнту TNF- α /TGF- β у пацієнтів в 2,5 рази порівняно з нормою ($0,379 \pm 0,005$) ($p < 0,05$), що свідчить про зсув у бік прозапальних реакцій моноцитів/макрофагів. Різниці між показниками у хворих на проліферативні та непроліферативні ГН не відмічено – відповідно, $0,90 \pm 0,15$ і $0,89 \pm 0,11$ ($p = 0,914$). Виявлена тенденція до підвищення співвідношення MCP-1/TGF- β порівняно з референтним діапазоном ($2,6 \pm 0,7$) ($p = 0,058$), що було більш

виражено при проліферативних формах – $7,9 \pm 1,1$ ($p=0,018$), при непроліферативних - цей показник ($3,7 \pm 0,5$) не відрізнявся від контролю ($p=0,583$).

За нашими даними, виявлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнями TGF- β та MCP-1 ($p=0,03$), і не виявлено з TNF- α ($p>0,05$). Вважаємо, що на даному етапі захворювання високий рівень фактору росту може пригнічувати продукцію MCP-1, внаслідок протизапальної дії, та, відповідно, зменшувати хемоатрактантний ефект, при цьому секреція TNF- α залежить не тільки від активності Т-регуляторних клітин.

Аналіз особливостей досліджених цитокінів в динаміці лікування всіх хворих на ХГН, НС показав достовірне зниження тільки TGF- β 1 після курсу лікування від $96,6 \pm 3,9$ до $85,3 \pm 2,6$ пкг/мл ($p<0,001$), динаміки IL-17 ($p=0,954$), MCP-1 ($p=0,234$) не виявлено.

Розподіл всіх обстежених пацієнтів на групи залежно від **форми** захворювання показав, що у хворих і 1 гр. і 2 гр. лікування призводило до достовірного зниження рівнів TGF- β 1 – відповідно, $p=0,041$ та $p=0,048$; показники IL-17 - $p=0,579$ та $p=0,363$ не змінювались, а для MCP-1 відмічена тенденція до зниження - $p=0,079$ та $p=0,072$ (рис. 2).



* - різниця достовірна ($p<0,05$), ^ - тенденція до зниження ($p<0,1$)

Рис. 2. Рівень цитокінів крові у хворих на П (1 гр) та НП ГН (2 гр) до та після курсу терапії.

Аналіз рівня цитокінів у хворих на ХГН,НС залежно від результату відповіді на ініціальну імунотропну терацію показав, що показники у пацієнтів кожної групи окремо відрізнялись від норми так само, як і в цілому у всіх хворих на ГН. У хворих, ініціальна імунотропна терапія у яких не дала позитивного результату (II група) до лікування відмічені більш високі рівні ІЛ-17, ІЛ-2. (табл.1). Показники TNF- α , MCP-1 і TGF- β 1, ІЛ-18 сироватки крові визначені у групах хворих на ХГН, НС з різними результатами ініціальної імунотропної терапії, що були визначені до початку лікування не відрізнялись(табл. 1)

Таблиця 1

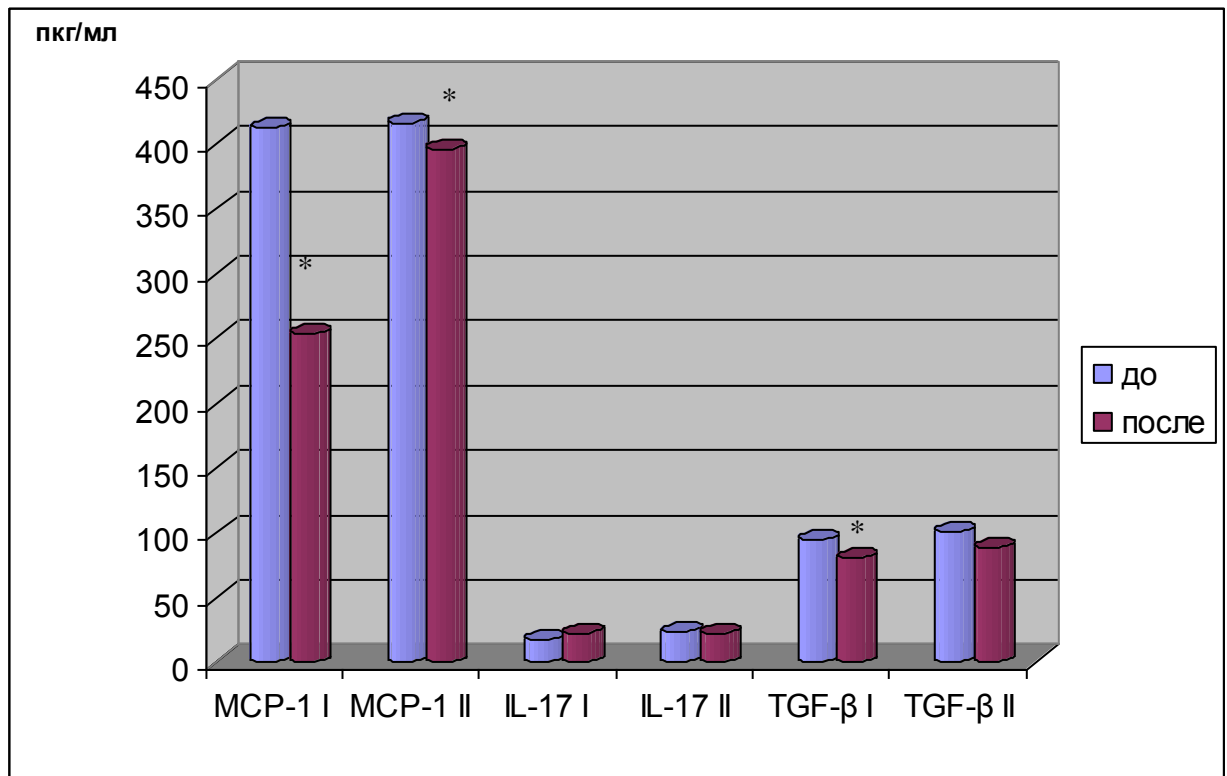
Рівень цитокінів до лікування в сироватці крові хворих на ХГН, НС, що мали після терапії П/ЧКЛР (I гр) або ТП (II гр)

Показник (пг/мл)	Норма	I група	II група	P 2-1, 3-1	P 2-3
	1	2	3	5	5
TNF- α	24,1 \pm 2,2	72,6 \pm 3,7	60,6 \pm 4,4	p<0,001	p=0,056
ІЛ-17	6,6 \pm 0,8	15,5 \pm 1,1	19,5 \pm 1,4	p<0,001	P=0,031*
ІЛ-23	35,1 \pm 3,4	64,7 \pm 25,0	117,6 \pm 18,0	P ₂₋₁ =0,510 P₃₋₁<0,001	P=0,077
MCP-1	192,8 \pm 7	412,6 \pm 25,3	416,0 \pm 45	p<0,001	p=0,734
TGF- β 1	56,6 \pm 4,3	94,9 \pm 4,9	100,1 \pm 5,6	p<0,05	p=0,533

* - різниця між групами достовірна

Проведений аналіз рівнів цитокінів до та після лікування у хворих залежно від варіантів перебігу ГН. В групі з досягнутою ремісією (П/ЧКЛР)

відмічено зниження після курсу лікування прозапальних TNF- α ($p < 0,001$), MCP-1 ($p = 0,022$) та TGF- β 1 ($p = 0,039$); у групі хворих, де ініціальна імунотропна терапія була неефективною (ТП) не виявлено динаміки досліджуваних показників (рис. 3).



* - різниця достовірна

Рис. 3. Рівень цитокінів крові у хворих з П/ЧКЛР (I) та ТП (II) до та після основного курсу терапії.

За умови досягнення П/ЧКЛР незалежно від форми ХГН достовірно знижувались рівні TNF α ($p = 0,008$), і MCP-1 ($p = 0,038$), у пацієнтів з проліферативними формами ще й TGF- β 1 ($p = 0,001$). Слід відмітити достовірне зниження цього цитокіну при непроліферативних формах ХГН,НС після лікування незалежно від його результату від $111,6 \pm 5,5$ до $94,1 \pm 5,4$ пг/мл ($p = 0,044$).

Відмічено, що після лікування зменшення сироваткових рівнів TNF α і MCP-1 і TGF- β 1 асоціює із досягненням П/ЧКЛР.

MCP-1, секретуючись через базолатеральні відділи тубулярних клітин, проходить в перитубулярний капілярний простір та інтерстицій і сприяє накопиченню моноцитів/макрофагів у вогнищі запалення та активації синтезу макрофагами TGF- β 1. В умовах підвищеної продукції TGF- β 1 відбувається трансформація резидентних фібробластів в міофібробласти – основні профіброгенні клітини, які здатні у великій кількості продукувати компоненти екстрацелюлярного матриксу і гальмування процесів розщеплення його компонентів шляхом активації синтезу інгібіторів протеаз та зниження секреції самих протеаз, що деградують матрикс [23]. Тому, отримані нами дані про зниження рівнів MCP-1 і TGF- β 1 при досягненні клініко-лабораторної ремісії у хворих на проліферативні форми ХГН, НС можна вважати значимими для прогнозу подальшого перебігу захворювання.

Визначення IL-18 у хворих на ХГН, НС, рівні якого не відрізнявся від показників у контрольної групи недоцільне.

Дослідження IL-17 та IL-23, рівні яких у хворих на ХГН, НС підвищені слід продовжити. Їх високі фонові рівні більш характерні для пацієнтів з ХГН, НС у яких ініціальна імунотропна терапія не дала позитивного результату. Вважаємо, що показники IL-17 >20 пкг/мл та IL-23 >100 пкг/мл є факторами ризику незадовільної відповіді на імуносупресивну терапію у хворих на ХГН, НС.

ВИСНОВКИ. Отримані результати дозволяють вважати вивчення цитокінової ланки імунітету у хворих на ХГН, НС як прогностично значимих щодо результатів імунотропного лікування. На нашу думку, дослідження цитокінів у хворих на ХГН, НС потрібно продовжувати.

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. 37 – Нефрологія / Т. В. Вашурина. – М., 2002. – 27 с.
4. Зубова С. Г. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей β и трансформирующего фактора роста в в процессе ответа макрофага на активацию / С. Г. Зубова, В. Б. Окулов // Иммунология. - 2001. - № 5. – С. 18-22.
5. Колесник М. О. Мікофенолату мофетил : перспективи застосування у нефрологічній практиці / М. О. Колесник, І. І. Лапчинська // Ліки України. – 1999. - № 5-6. - С. 3-6.
6. Мухин Н. А. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите / И. В. Мухин Л. В. Козловская., И. Н. Бобкова [и др.] // Вестник РАМН. - 2005. - № 1. - С. 3-8.
7. Панафидина Т. А. Интерлейкин-18 при системной красной волчанке: связь с клиническими проявлениями заболевания и атеросклеротическим поражением сосудов / Т. А. Панафидина, Т. В. Попкова, З. С. Алекберова [и др.] // Терапевтический архив. - 2008. - № 5. – С. 15–20.
8. Синяченко О. В. Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите / О. В. Синяченко, С. В. Зяблицев, П. А. Чернобривцев - Донецк : 000 «Новый мир», 2006. – 152 с. – 500 экз. – ISBN 966-108-13-8.
9. Старикова З. А. Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных

- цитокинов / З. А. Старикова [и др.] // Медицинская иммунология. - 2003. - Т. 5, № 1-2. - С. 39-48.
10. Хрипко О. П. Аллельный полиморфизм гена интерлейкина-18 и использование дендритных клеток и интерлейкина-18 для модуляции иммунного ответа при хроническом вирусном гепатите в *in vitro* : автор. ... канд. биол. наук : 14.00.36 / О. П. Хрипко. - Новосибирск, 2008. – 20 с.
 11. Annunziato F. Phenotypic and functional features of human Th17 cells / F. Annunziato, L. Cosmi, V. Santarlasci, L. Maggi [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. - V. 204. — P. 1849–1861.
 12. Banfi G. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study/ Banfi G, Moriggi, M, Sabadini, E, et al.// *Clin Nephrol.* – 1991. – V. 36. – P.53-59
 13. Bell E. Immune regulation : New player in the generation of TH17 cells / E. Bell // *Nature Reviews Immunology.* – 2007. – P. 581. - doi:10.1038/nri2139.
 14. Bettelli E. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells / E. Bettelli, Y. Carrier, W. Gao , T. Korn [et al.] // *Nature.* - 2006. - 7090. – P. 235–238.
 15. Bissonnette E. Y. TGF-beta1 inhibits the release of histamine and tumor necrosis factor-alpha from mast cells through an autocrine pathway / E. Y. Bissonnette [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 1997. – Vol. 16, N 3. – P. 275-282.
 16. Chabdan S. H. Interleukin-10 differentially modulates MHC class II expression mesangial cells and macrophages *in vitro* and *in vivo* / S. H. Chabdan [et al] // *Immunology.* - 1998. - № 9. - P. 72-78.
 17. 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.

- 18.Chun, MJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants/ Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ// J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – V.15. – P.2169-2177
- 19.Cooke A. Th17 Cells in Inflammatory Conditions / A. Cooke // Rev. Diabet. Stud. – 2006. – 3 (2). - P. 72-75.
- 20.D'Amico G. Tubulo-interstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of the renal damage / G. D'Amico// Nephrol. Dial. Transplant. - 1998. - Vol. 13, Suppl. 1. - P. S80-S85.
- 21.Floege J. Present and future therapy options in IgA-nephropathy. /Floege J, Eitner F.// J. Nephrol. - 2005.- 18:354.
- 22.Gracie J. A. Interleukin-18 / J. A. Gracie, S. E. Robertson, I. B. McInnes // J Leukoc Biol. - 2003. – 73 (2). – P. 213-224.
- 23.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.
24. Heering P. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis/ Heering P., Braun, N, Müllejans, R, et al. //Am J Kidney Dis. - 2004. – V. 43. – P.10-18
- 25.Huang Y. Renin-stimulated TGF- β 1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells / Y. Huang [et al.] // Kidney International. – 2007. – 72. - P. 45–52.
26. Jha V. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy / Jha V, Ganguli A, Saha TK, et al.// J. Am. Soc. Nephrol.- 2007.- 18:1899.
- 26.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, G. K. Bell, J. E. Pearl [et al.] // Nat. Immunol. – 2008. - 8.- P. 369–377.

27. Komiyama Y. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. / Y. Komiyama, S. Nakae, T. Matsuki, A. Nambu [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – 177. – P. 566-573.
28. Levey A. S. Chronic kidney disease as a global public health problem : Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes / A. S. Levey, R. Atkins, J. Coresh [et al.] // *Kidney International.* – 2007. – 72. – P. 247–259.
29. Lubberts E. The role of IL-17 and family members in the pathogenesis of arthritis / E. Lubberts // *Curr. Opin. Investig.* – 2003. - 4. – P. 572-577.
30. 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.
31. 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, W.S. Helms [et al.] // *Nature.* – 2006. – 441. – P. 231-234.
32. Nakanishi K. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses / K. Nakanishi, T. Yoshimoto, H. Tsutsui, H. Okamura // *Annu Rev Immunol.* - 2001. – V. 19. - P. 423-474.
33. Ning-ning S. High-dose dexamethasone regulates interleukin-18 and interleukin-18 binding protein in idiopathic thrombocytopenic purpura / S. Ning-ning, Z. Xiao-juan, W. Qian, W. Chun-yan [et al.] // *Haematologica.* - 2009. – Vol. 94, Issue 11. – P. 1603-1607.
34. 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.
35. Ritz E. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease / E. Ritz, M. Schomig, J. Wagner // *Kidney Int.* - 2000. - Vol. 57, Suppl. 75. - P. 71-76.

36. Sugama S. Interleukin-18 and stress / S. Sugama, B. Conti // Brain research reviews. – 2008. - 58 (1). – P. 85–95.
37. 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, J. Palace [et al.] // Am. J. Pathol. – 2008. – 172. – P. 146-155.
38. Walker Lucy S. K. CD4+ CD25+ Treg : divide and rule? / Lucy S. K. Walker // Immunology. – 2007. - Vol. 111, Issue 2. - P. 129-132.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

Микола Олексійович Колесник
тел. (044) 455 93 77

Надійшла до редакції 28.06.2013
Прийнята до друку 25.07.2013