

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(12)

2014 г.

## Учредитель

Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»

## Журнал включен в:

- Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)
- Перечень журналов и изданий ВАК Минобрнауки РФ (редакция май 2012г.)

## Журнал зарегистрирован

Министерством информации  
Республики Беларусь,  
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 26.09.14.  
Формат 60×90/8. Бумага офсетная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 211 экз.  
Усл. печ. л. 15. Уч.-изд. л. 14,3.  
Зак. 1275.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии  
человека»  
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.  
Продлена до 03.01.2017

Отпечатано в Филиале БОРБИЦ  
РНИУП «Институт радиологии».  
220112, г. Минск,  
ул. Шпилевского, 59, помещение 7Н

ISSN 2074-2088

## Главный редактор

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

## Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Ю.В. Висенберг (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н.), А.Н. Лызииков (д.м.н., профессор), А.В. Макарович (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), О.В. Черныш (к.м.н.), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

## Редакционный совет

В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), В.П. Сытый (д.м.н., профессор, Минск), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.П. Филонов (д.м.н., профессор), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск)

## Технический редактор

С.Н. Никонович

## Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,  
ГУ «РНИЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала  
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97  
<http://www.mbr.rcrm.by> e-mail: [mbr@rcrm.by](mailto:mbr@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический  
центр радиационной медицины и  
экологии человека», 2014

№ 2(12)

2014

# Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

## **Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

**ISSN 2074-2088**

**Обзоры и проблемные статьи**

- А.В. Рожко, А.А. Чешик**  
Заболееваемость лейкозами у лиц, пострадавших в результате радиационных аварий (обзор литературы) 6

**Медико-биологические проблемы**

- А.П. Будина, А.С. Соловьев**  
Роль опухолевого супрессора ARF в активации селективной аутофагии 14

- Е.Л. Есис, И.А. Наумов**  
Динамика заболеваемости органов репродуктивной системы женщин, осуществляющих производственную деятельность в условиях химического производства 21

- В.Н. Мартинков, А.Е. Силин, Э.А. Надыров, И.Б. Тропашко, А.А. Силина, С.М. Мартыненко**  
Анализ мутаций в кодирующей области гена BRCA1 у пациенток с раком молочной железы из Гомельской области Беларуси 27

- Е.В. Марцинкевич, Т.М. Лукашенко**  
Возможность применения соевого молока для коррекции нарушений микробиоценоза толстого кишечника крыс, вызванных употреблением глутамата натрия 34

- А.А. Печёнкин, А.А. Лызиков, С.А. Новиковская, Л.А. Мартемьянова**  
Ультраструктурные изменения пластических материалов при включении в артериальное русло 39

- А.Е. Филюстин, А.М. Юрковский, А.А. Гончар**  
Особенности дистрофических изменений тел поясничных позвонков в зависимости от их функционального предназначения 50

- Л.А. Чунихин, Д.Н. Дроздов**  
Относительная эффективность контрмер по критерию накопленной дозы внутреннего облучения 55

**Reviews and problem articles**

- A. Razhko, A. Cheshik**  
The incidence of leukemia in patients affected as a result of radiation accidents (review of literature)

**Medical-biological problems**

- A.P. Budina, A.S. Soloviev**  
The role of ARF tumor suppressor in activation of selective autophagy

- E.L. Esis, I.A. Naumov**  
Dynamics of incidence of reproductive system organs in women carrying out productive activity in chemical production

- V.N. Martinkov, A.E. Silin, E.A. Nadyrov, I.B. Tropashko, A.A. Silina, S.M. Martynenko**  
The mutation analysis of the coding region of the BRCA1 gene in patients with breast cancer from Gomel region of Belarus

- E.V. Martsynkevich, T.M. Lukashenko**  
Use of soy milk correcting microbiocenosis colon of rats caused by the use of monosodium glutamate

- A.A. Pechenkin, A.A. Lyzikov, S.A. Novikovskaya, L.A. Martemyanova**  
Ultrastructural changes in the bloodstream vessels with plastic material

- A.E. Filyustsin, A.M. Yurkovskiy, A.A. Gontchar**  
Features of degenerative changes of vertebral bodies of lumbar spine depending on their functional mission

- L. Chunikhin, D. Drozdov**  
Countermeasures related effectivity upon accumulated internal doses criteria

**Клиническая медицина****Clinical medicine**

**Н.Н. Климкович, В.В. Смольникова, О.В. Красько, Ж.Н. Пугачева**

Тирозинкиназный рецептор FLT3 при первичных миелодиспластических синдромах

62

**N. Klimkovich, V. Smolnikova, O. Krasko, Zh. Pugacheva**

FLT3 receptor tyrosine kinase in de novo myelodysplastic syndrome

**А.Н. Куриленко, Т.В. Бобр, Ю.И. Рожко**

Опыт применения нутрицевтика «Лютакс Амд плюс» у пациентов с начальной стадией возрастной макулярной дегенерации

69

**A. Kurilenko, T. Bobr, Yu. Razhko**

Experience of application of nutraceutical «Lutax AMD plus» in patients with initial stage of age-related macular degeneration

**А.В. Куроедов, Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина, А.С. Басинский, Е.А. Блюм, А.Ю. Брежнев, Е.Н. Волков, И.Р. Газизова, А.Б. Галимова, О.В. Гапонько, В.В. Гарькавенко, А.М. Гетманова, В.В. Городничий, М.С. Горшкова, А.А. Гусаревич, С.В. Диордийчук, Д.А. Дорофеев, С.А. Жаворонков, П.Ч. Завадский, О.Г. Зверева, У.Р. Каримов, А.В. Кулик, С.Н. Ланин, Дж.Н. Ловпаче, И.А. Лоскутов, Е.В. Молчанова, В.Ю. Огородникова, О.Н. Онуфрийчук, С.Ю. Петров, Ю.И. Рожко, Т.А. Сиденко**  
Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота

74

**A.V. Kuroyedov, R.V. Avdeev, A.S. Alexandrov, N.A. Bakunina, A.S. Basinsky, E.A. Blyum, A.Yu. Brezhnev, E.N. Volkov, I.R. Gazizova, A.B. Galimova, O.V. Gaponko, V.V. Garkavenko, A.M. Getmanova, V.V. Gorodnichy, M.S. Gorshkova, A.A. Gusarevitch, S.V. Diordiychuk, D.A. Dorofeev, S.A. Zhavoronkov, P.Ch. Zavadskiy, O.G. Zvereva, U.R. Karimov, A.V. Kulik, S.N. Lanin, Dzh.N. Lovpache, I.A. Loskutov, E.V. Molchanova, V.Yu. Ogorodnikova, O.N. Onufrichuk, S.Yu. Petrov, Yu.I. Razhko, T.A. Sidenko**

Primary open-angle glaucoma: at what age and at what disease duration blindness can occur

**О. С. Павлович, А. И. Розик, А.Г. Моренко**  
Электрическая активность коры головного мозга при восприятии акцентированных ритмических последовательностей и их мануальном воспроизведении у лиц с различным профилем асимметрии

85

**O.S. Pavlovych, A.I. Rozik, A.G. Morenko**

The electrical activity of the cerebral cortex in perception of accented rhythmic sequences and their manual reproduction in individuals with different profile asymmetry

**Н.Н. Усова, Н.В. Галиновская, А.Н. Цуканов**  
Клинико-вегетативные взаимоотношения при инфаркте головного мозга

93

**N.N. Usova, N.V. Halinouskaya, A.N. Tsukanov**  
Clinical vegetative interaction in cerebral infarction

**И.Н. Мороз, Т.Г. Светлович**

Анализ динамики показателей физического и психологического компонентов здоровья подопечных Службы сестер милосердия Белорусского общества Красного Креста при оказании медико-социальной помощи на дому

100

**I. Moroz, T. Svetlovich**

Analysis of the dynamics of the indicators of physical and psychological components of health of the beneficiaries of the Visiting Nurses Service of the Belarusian Red Cross in medical and social home care provision

**М.Ю. Юркевич, Г.И. Иванчик, К.С. Комиссаров, М.М. Зафранская**

Прогностическая значимость определения цитокинов у пациентов с идиопатической IgA-нефропатией

107

### *Обмен опытом*

**И.Р. Газизова, Р.М. Шафикова, А.А. Александров**

Клинический случай лечения тяжелых офтальмологических осложнений синдрома Стивенса-Джонсона

113

Правила для авторов

118

**M.Y. Yurkevich, H.I. Ivanchik, K.S. Komissarov, M.M. Zafranskaya**

Prognostic significance of cytokines detection in idiopathic IgA-nephropathy

### *Experience exchange*

**I.R. Gazizova, R.M. Shafikova, A.A. Aleksandrov**

Clinical case of treatment of heavy ophthalmic complications at Stevens-Johnson syndrome

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ IGA-НЕФРОПАТИЕЙ

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного  
образования», г. Минск, Беларусь*

Проведено определение количества интерлейкина (ИЛ) -1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-3, ИЛ-5, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , трансформирующего ростового фактора-  $\beta$ 1, фактор хемотаксиса моноцитов (MCP-1), фактора роста тромбоцитов - ВВ (PDGF-BB) в сыворотке и утренней порции мочи 59 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом идиопатическая IgA-нефропатия. Установлено статистически значимое увеличение у пациентов концентраций сывороточных MCP-1, PDGF-BB и ИЛ-6, экскретируемого с мочой ИЛ-4, наряду с повышением фитогемагглютинин – индуцированной продукции ИЛ-4 и ИЛ-5. Ассоциация уровня сывороточного MCP-1 с тубулярной атрофией, ИЛ-4 с наличием фокально-сегментарного склероза, экскретируемого ИЛ-8 с уровнем суточной протеинурии свидетельствует о целесообразности определения количественных показателей цитокинов с целью разработки новых подходов к прогнозированию течения и исхода IgA-нефропатии.

**Ключевые слова:** *IgA-нефропатия, цитокины, тубулоинтерстициальные изменения*

### **Введение**

В настоящее время IgA-нефропатия (IgAN) является одной из социально-значимых проблем, в связи с увеличением количества пациентов среди молодого трудоспособного населения (2,5 случая/100 000 населения в год [1]), превалированием более быстрого и тяжёлого течения заболевания, частым развитием резистентности к традиционной терапии. По данным Appel G.B. (2006) у 30-40% пациентов с IgAN терминальная стадия хронической почечной недостаточности развивается в течение первых 10-20 лет [2]. Прогноз и результативность лечения IgAN зависят от максимально раннего выявления неблагоприятного течения данной патологии и своевременного назначения адекватной терапии.

Развитие IgAN обусловлено депозицией IgA в мезангиуме почечных клубочков, что приводит к активации мезангиальных клеток и запускает развитие локального воспалительного процесса с последующим повреждением всех почечных структур [3]. Учитывая то, что регуляция биохимических и иммунологических процессов, составля-

ющих основу иммунокомплексной воспалительной реакции, осуществляется большим количеством гуморальных медиаторов, актуальным является определение роли цитокинов в развитии и прогрессировании IgAN. Согласно литературным данным, вовлечение цитокинов в процессы деструкции почечной ткани связано с их способностью индуцировать структурные изменения IgA, обуславливающие депозицию иммуноглобулиновых молекул в мезангиуме (интерлейкин (ИЛ) – 6, ИЛ-5) [4,5]; оказывать митогенное воздействие на клетки почечных клубочков [6-8]; вызывать трансформацию мезангиальных и эндотелиальных клеток [7]; индуцировать синтез элементов внеклеточного матрикса и вазоактивных веществ (фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), трансформирующий ростовой фактор- $\beta$ 1 (ТРФ- $\beta$ 1), фактор роста тромбоцитов-ВВ (PDGF-BB)) [8, 9]; увеличивать цитотоксический потенциал резидентных макрофагов (белок хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1), ФНО- $\alpha$ ); проявлять иммуносупрессивное действие в отношении протективного иммунного ответа (ИЛ-10) [10] и т.д. Следу-

ет отметить, что работы, посвященные роли цитокинов при IgАН, в основном носят экспериментальный характер [4-9] и лишь единичные исследования посвящены оценке их клинического значения [10-12].

**Цель исследования** – характеристика цитокинового профиля пациентов с идиопатической IgАН и определение роли цитокинов в формировании клинкоморфологической картины заболевания.

#### **Материал и методы исследования**

В исследование включено 59 пациентов с идиопатической IgАН, средний возраст –  $32,8 \pm 10,7$  лет (мужчин – 56%, женщин – 44%). Диагноз IgАН подтвержден методами световой и иммунофлуоресцентной микроскопии биоптатов почечной ткани. Продолжительность заболевания от момента морфологической верификации диагноза варьировала от 1 месяца до 6 лет. Уровень суточной протеинурии пациентов составлял  $1,3 (0,6 \div 2,4)$  г/сут, скорость клубочковой фильтрации –  $79,9 (64,0 \div 112,0)$  мл/мин.

Контрольная группа включала 40 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу.

Концентрацию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  (тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест», РФ), а также ИЛ-3, ИЛ-5, ТРФ- $\beta$ 1, MCP-1, PDGF-BB («R&DSystems», США) определяли в сыворотке периферической крови и в утренней порции мочи методом твердофазного иммуноферментного анализа. Результаты регистрировали на спектрофотометре «Вгю», Италия.

Для определения уровня спонтанной и индуцированной продукции цитокинов циркулирующие мононуклеары (МНК) выделяли путем центрифугирования стабилизированной гепаринатом натрия (25 Ед/мл) периферической крови на градиенте плотности фиколл-верографина ( $\rho=1,077$  г/см<sup>3</sup>, «Sigma», Германия) при 1500 об/мин. в течение 30 минут. Образовавшееся интерфазное кольцо дважды отмывали центрифугированием (1500 об/мин., 10 мин.) в фосфатно-буферном растворе («Sigma»,

Германия) с 5% инактивированной эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС, «HyClone», Великобритания). Выделенные МНК культивировали в концентрации  $2 \times 10^6$  клеток/мл в течение 4 дней в питательной среде RPMI-164 («Lonza», Бельгия) с 10% ЭТС, 2мМ глутамина, 100 Ед/мл бензилпеницилин натрия, стрептомицин сульфата и неомидин сульфата при 37°C во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Для стимуляции секреторной активности МНК в пробы вносили 10 мкг/мл фитогеммаглютина (ФГА, «Sigma», Германия). После инкубации клетки осаждали центрифугированием, супернатант переносили в полипропиленовые пробирки и замораживали при -70°C для дальнейшего определения уровня цитокинов методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Индекс стимуляции (ИС) рассчитывали как соотношение концентрации анализируемого фактора в супернатантах от ФГА-активированных МНК (индуцированная продукция) к его уровню в отсутствии стимуляции (спонтанная продукция).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программы Statistica 8.0. Полученные данные не соответствовало закону нормального распределения (тест Колмогорова-Смирнова и W- критерия Шапиро-Уилка), что позволило применить для статистической обработки результатов непараметрические методы. Для сравнения двух независимых групп применяли U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ . Для представления полученных данных использовали показатели медианы, нижнего и верхнего процентилей (25-й  $\div$  75-й процентиля). Наличие связи между изучаемыми показателями определяли методом ранговой корреляции Спирмена.

Для вероятностной оценки информативности показателей проводили построение характеристических ROC (Receiver Operator Characteristic) кривых в программе MedCalc 12.5.0.0. С целью количественной характеристики ROG – кривых определяли пло-



щадь под кривой (Area Under Curve, AUC) и ее 95% доверительного интервала (95% ДИ). Чем выше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает показатель.

**Результаты исследования**

В сыворотке периферической крови пациентов с IgАН по сравнению с контрольной группой наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации хемокиновой молекулы MCP-1 (таблица 1). По данным ROC-анализа, уровень сывороточного MCP-1 более 252 нг/л ассоциирован с наличием у пациентов тубулярной атрофии почечной ткани с диагностической чувствительностью – 93%, диагностической специфичностью – 70%, AUC – 0,75 (95% ДИ: 0,54 – 0,89) и  $p=0,01$ .

Согласно Оксфордской классификации IgАН (2009), наличие у пациентов тубулярной атрофии способствует прогрессированию IgАН уже на ранних стадиях заболевания [13, 14]. По данным Freese P. и соавт. (1998) развитие в данной группе пациентов терминальной стадии хронической почечной недостаточности происходит, в среднем, в течение  $3,5\pm 2,7$  лет [15]. Роль MCP-1 в развитии тубулярной атрофии связана со способностью привлекать в интерстициальную ткань моноциты и запускать неконтролируемое развитие лейкоцитарной инфильтрации. Накопление активированных моноцитов/макрофагов вблизи клеток канальцевого эпителия способствует генерации большого количества кислородных радикалов, липидных медиаторов и цитокинов, что инициирует деструкцию тубулярных клеток и способствует развитию локальной воспалительной реакции [16].

Роль цитокинов в развитии хронического почечного повреждение заключается в индукции ими фиброзной трансформации тубулоинтерстициальной ткани почек, обусловленной активацией мезангиаль-

ных и эпителиальных клеток, увеличением продукции элементов интерстициального экстрацеллюлярного матрикса (фибронектин, гепарансульфатпротеогликаны, интерстициальный коллаген I и III типа и др.) и снижением степени матриксной деградации [17]. У пациентов с IgАН выявлено статистически значимое повышение концентраций сывороточных PDGF-BB и ИЛ-6 (таблица 1), которые относятся к потенциальным медиаторам мезангиальной гиперклеточности и экспансии внеклеточного матрикса. Содержание других профиброгенных факторов – ФНО- $\alpha$  и ТРФ- $\beta 1$  – не отличались от аналогичных показателей в контрольной группе.

Кроме того, установлена корреляционная зависимость уровня ИЛ-6 с концентрацией сывороточного IgA ( $R=0,5$ ,  $p<0,05$ ), что свидетельствует о вовлечение данного цитокина в синтез иммуноглобулиновых молекул.

Нефритогенная роль IgA определяется структурными особенностями иммуно-

**Таблица 1 – Особенности цитокинового профиля пациентов с IgАН**

Показатель	Концентрация, нг/л		Уровень р	
	Пациенты с IgАН	Контрольная группа		
Сыворотка	MCP-1	339,6 (232,8÷493,4)	113,9 (86,1÷380,7)	0,01
	PDGF-BB	1555,2 (1271,7÷2840,2)	1215,7 (746,5÷1813,2)	0,04
	ТРФ $\beta 1$	350,9 (186,9÷708,9)	293,1 (72,8÷541,1)	-
	ИЛ-1 $\beta$	3,5 (0,0÷3,8)	3,8 (0,0÷3,9)	-
	ИЛ-6	2,8 (0,5÷5,6)	н/о	0,01
	ФНО $\alpha$	2,0 (0,3÷18,1)	0,8 (0,0÷2,1)	-
	ИЛ-4	0,5 (0,4÷0,7)	0,6 (0,5÷0,8)	-
	ИЛ-5	2,9 (2,0÷4,4)	3,1 (1,3÷5,8)	-
	ИЛ-3	1,5 (0,2÷2,7)	1,3 (0,1÷1,8)	-
Моча	ИЛ-8	3,9 (2,6÷7,0)	5,5 (3,0÷6,5)	-
	PDGF-BB	27,8 (24,3÷34,1)	27,8 (24,3÷29,2)	-
	ТРФ $\beta 1$	н/о	н/о	-
	ФНО $\alpha$	3,3 (1,2÷9,7)	2,3 (1,8÷7,7)	-
	ИЛ-4	4,1 (0,9÷7,5)	0,8 (0,6÷0,9)	0,03
ИЛ-5	6,1 (3,8÷8,1)	8,0 (4,9÷9,7)	-	
ИЛ-8	10,2 (3,1÷60,6)	11,1 (7,4÷63,4)	-	

Примечание: н/о – концентрация не определялась (ниже порогового уровня).



глобулиновых молекул. При IgАН наблюдается снижение уровня гликозилирования O-связанных гликанов на шарнирном участке IgA и повышенная их сиалинизация, что способствует изменению стабильности IgA и повышению его сродства к мезангиуму почечных клубочков [18, 19]. По данным Н. Suzuki et al. (2014) ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$ , являются ключевыми цитокинами, увеличивающими синтез IgA *in vitro*, при этом только ИЛ-6 и, в меньшей степени, ИЛ-4 влияют на уровень галактозилирования IgA. Высокие концентрации ИЛ-6 способствуют увеличению активности сиалилтрансферазы – фермента, участвующего в сиалинизации терминальной галактозы IgA [4].

Достоверных изменений в сывороточном содержании ИЛ-4 и ИЛ-5 установлено не было (таблица 1), однако повышение у пациентов с IgАН концентрации ИЛ-4 выше 0,5 пг/мл ассоциировалось с наличием фокально-сегментарного склероза почечных клубочков с диагностической чувствительностью и специфичностью 77% и 83%, соответственно, AUC – 0,81 (95% ДИ: 0,60-0,94) и статистической значимостью (p) менее 0,01.

Для характеристики потенциальной возможности клеток отвечать на антигенную стимуляцию продукцией цитокинов, инициирующих развитие IgA-зависимого иммунного ответа, ИЛ-4 и ИЛ-5 определяли в супернатантах от нестимулированных и ФГА- активированных МНК.

Исследование уровней спонтанной секреции данных цитокинов *in vitro* не выявило существенных различий между пациентами с IgАН и контрольной группой (таблица 2). При этом установлено статистически значи-

мое увеличение концентраций ИЛ-4 и ИЛ-5 в супернатантах от ФГА-активированных клеточных культур пациентов с IgАН. ИС ИЛ-4 для пациентов составил 77,5 (58,5÷112,0) усл. ед., для контрольной группы – 14,5 (10,1÷21,4) усл. ед. (p<0,01). Аналогичные результаты получены и для ИЛ-5 (ИС ИЛ-5 для пациентов – 23,9 (16,8÷29,0) усл. ед.; для контрольной группы – 13,3 (12,1÷19,3) усл. ед., p=0,05). Таким образом, ИС ИЛ-5 у пациентов с IgАН увеличен в среднем в 5,3 раза по сравнению с контрольной группой, а ИС ИЛ-4 – в 1,8 раза. Способность ФГА-стимулированных МНК пациентов с IgАН продуцировать на высоком уровне ИЛ-4 и ИЛ-5 свидетельствует о высокой резервной возможности клеток секретировать медиаторы воспаления в условиях пролонгированной клеточной активации.

Иммунокомпетентные клетки, попадая в ходе развития воспалительной реакции в почечную ткань, активно секретируют цитокины, что способствует повреждению гломерул и тубулоинтерстициальных структур почки и приводит к клиническим проявлениям IgАН [17]. Определение в моче гуморальных медиаторов является информативным неинвазивным методом оценки уровня продукции цитокинов в почечной ткани и отражает степень интерстициального воспаления и/или фиброза. Определение количества экскретируемых с мочой цитокинов (таблица 1) выявило статистически значимое повышение концентрации ИЛ-4 у пациентов с IgАН по сравнению с контрольной группой, что подтверждает роль данного цитокина как локального воспалительного фактора. Концентрации остальных цитокинов в моче не отличались от аналогичных по-

**Таблица 2** – Характеристика спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-4 и ИЛ-5 мононуклеарами периферической крови пациентов с IgАН

Показатель	Спонтанная продукция, нг/л		ФГА-индуцированная продукция, нг/л	
	Пациенты	Контрольная группа	Пациенты	Контрольная группа
ИЛ-4	0,9 (0,8÷1,0)	0,9 (0,8÷1,1)	94,9 (51,9÷100,5)*	18,5 (4,0÷58,1)
ИЛ-5	19,9 (16,2÷21,5)	14,5 (10,1÷21,4)	520,5 (423,9÷616,8)**	240,0 (224,3÷425,0)

Примечание: \* – p<0,01, \*\* – p=0,05, по сравнению с контрольной группой.

казателей в контрольной группе. При этом, концентрация экскретируемого ИЛ-8 коррелировала с уровнем суточной протеинурии ( $R=0,7$ ,  $p<0,05$ ) и концентрацией общего белка крови ( $R=-0,8$ ,  $p<0,05$ ). По сравнению с референтными значениям, составляющим 3,3-128 нг/л, повышенная мочевиная экскреция ИЛ-8 наблюдалась у 10% пациентов с IgАН. Данные Wada T. et al. (1994) свидетельствуют об ассоциации повышенного уровня экскреторного ИЛ-8 с гиперfiltrацией гломерул лейкоцитами [12].

### Заключение

У пациентов с идиопатической IgАН выявлено статистически значимое увеличение концентраций сывороточных MCP-1, PDGF-BB и ИЛ-6, экскретируемого с мочой ИЛ-4, в сочетании с повышением ФГА-индуцированной продукции ИЛ-4 и ИЛ-5.

Ключевыми медиаторами развития тубулоинтерстициальных изменений при IgАН являются: MCP-1 – на этапах инфильтрации интерстициума; PDGF, ИЛ-6 и ИЛ-4 – в процессе формирования фиброза почечной ткани.

Ассоциация уровня сывороточного MCP-1 с тубулярной атрофией, ИЛ-4 с наличием фокально-сегментарного склероза, экскретируемого ИЛ-8 с уровнем суточной протеинурии свидетельствует о целесообразности определения количественных показателей цитокинов с целью разработки новых подходов к прогнозированию течения и исхода IgАН.

### Библиографический список

1. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature / A. McGrovan [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 414-430.
2. The IgA nephropathy treatment dilemma / G.V. Appel [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69. – P. 1939-1944.
3. Donadio, J.V. IgA nephropathy / J.V. Donadio, J.P. Grande // *New Eng. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 738-748.

4. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6Gal NAc-II enzymes / H. Suzuki [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289, № 8. – P. 5330-5339.

5. T cell cytokine polarity as a determinant of immunoglobulin A (IgA) glycosylation and the severity of experimental IgA nephropathy / S.R. Chintalacharuvu [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2008. – Vol. 153. – P. 456-462.

6. Bimodal effect of platelet derived growth factor on rat mesangial cells proliferation and death, and the role of lysophosphatidic acid in cell survival / C.N. Inoe [et al.] // *Clin. Science.* – 2001. – Vol. 101. – P. 11-19.

7. Gelatinase A (MMP2) is necessary and sufficient for renal tubular cell epithelial-mesenchymal transformation / S. Cheng [et al.] *American J. Pathol.* – 2003. – Vol. 162, № 3. – P. 1939-1949.

8. Tumor necrosis factor  $\alpha$  from peripheral blood mononuclear cells of IgA nephropathy and mesangial cells proliferation / T.W. Lee [et al.] // *The Korean J. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 9, № 1. – P. 1-8.

9. Regulation of human mesangial cells collagen expression by transforming growth factor  $\beta$ 1 / A.C. Poncet [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. 458-466.

10. Influence of interleukin-10 gene G-1082A polymorphism on recurrent IgA nephropathy / C. Bantis [et al.] // *Nephrol.* – 2008. – Vol. 21, № 6. – P. 941-946.

11. Th1/Th2 predominance and proinflammatory cytokine determine the clinicopathological severity of IgA nephropathy / C.S. Lim [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 10. – P. 267-269.

12. Detection of urinary interleukin-8 in glomerular disease / T. Wada [et al.] // *Kidney Intern.* – 1994. – Vol. 46. – P. 455-460.

13. Картамышева, Н.Н. Тубулоинтерстициальные изменения при хронических заболеваниях почек у детей / Н.Н. Картамышева, О.В. Чумакова, А.Г. Кучеренко. – М.: Медицина, 2005. – 96 с..

14. Working group of the international IgA nephropathy network and the renal pathology society the oxford classification of

IgA nephropathy: pathology definitions, correlations and reproducibility / working group of the international IgA nephropathy network and the renal pathology society // S.D. Roberts [et al.] // *Kidney Intern.* – 2009. – Vol. 79. – P. 546-556.

15. Morphologic high-risk factors in IgA nephropathy / P. Freese [et al.] // *Nephron.* – 1998. – Vol. 79. – P. 420-425.

16. Segeres, S. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basis science to pathophysiologic and therapeutic studies / S. Segeres, P.J. Nelson, P. Schlondorff // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11, № 1. – P. 152-176.

17. Вашурина, Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита / Т.В. Вашурина, Т.В. Сергеева // *Нефрология и диализ.* – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 171-181.

18. Defective immunoglobulin A (IgA) glycosylation and IgA deposits in patients with IgA nephropathy / R. Kolka [et al.] // *APMIS.* – 2013. – Vol. 121, Issue. 9. – P. 890-897.

19. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity / H. Suzuki [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119, № 6. – P. 1668-1677.

**M.Y. Yurkevich, H.I. Ivanchik, K.S. Komissarov, M.M. Zafranskaya**

#### **PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CYTOKINES DETECTION IN IDIOPATHIC IGA-NEPHROPATHY**

Interleukin (IL) -1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-8, IL-3, IL-5, tumor necrosis factor  $\alpha$ , transforming growth factor  $\beta$ 1, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), platelet derived growth factor – BB (PDGF-BB) were determined in serum and morning urine portion of 59 idiopathic IgA nephropathy patients. The high concentration of serum MCP-1, PDGF-BB, IL-6, urine IL-8 as well as the increase of phytohemagglutinin-stimulated production of IL-4 and IL-5 were typical for IgA nephropathy. The association of serum MCP-1 level with tubular atrophy, IL-4 with focal segmental glomerulosclerosis, urine IL-8 with daily proteinuria indicate the importance of cytokines detection in prediction of IgA nephropathy course and outcome.

**Key words:** *IgA-nephropathy, cytokines, tubulointerstitial disorders*

*Поступила 07.07.2014*