

4. Показатель эффективности пренатальной диагностики врожденных пороков строго учета составил 56 %, что свидетельствует о высокой выявляемости ВПР строго учета в пренатальном периоде. В случаях пренатального диагностирования некурабельной патологии, включающей множественные дефекты развития, проводилась элиминация плода по медико-генетическим показаниям.

Ранняя пренатальная диагностика и выявления тяжелых случаев врожденной патологии дает возможность снизить частоту рождений нежизнеспособных новорожденных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кокорина, Н. В. Тератогенез: учеб.-метод. пособие / Н. В. Кокорина, Л. В. Грик, Е. Н. Альферович. – Минск: ИВЦ Минфина, 2018. – 64 с.
2. Система мониторинга врожденных пороков развития в Беларуси: сборник тезисов 14-ой Международной научной конференции «Сахаровские чтения 2014 года: экологические проблемы XXI века», Минск, 2014 г. / С.- Международный. гос. Инст-т, под ред. А.А. Ершова-Павлова [и др.]. – Минск., 2014. – 78 с.

## РЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ-4,5 И 6 В РАЗВИТИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

### REGULATORY ROLE OF INTERLEUKINS-4, 5 AND 6 IN THE DEVELOPMENT OF GLOMERULONEPHRITIS OF VARIOUS ETIOLOGIES

**Х. Таджибаева<sup>1,2</sup>, Т. Р. Романовская<sup>1,2</sup>**

**K. Tadjibayeva<sup>1,2</sup>, T. R. Romanovskaya<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет, БГУ

<sup>2</sup>Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь  
kaf\_immunal@iseu.by , khursheda.2000@bk.ru

<sup>1</sup>Belarusian State University, BSU

<sup>2</sup>International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,  
Minsk, Republic of Belarus

Установлена взаимосвязь концентрации интерлейкина-4, 5, и 6 с содержанием эозинофилов и уровнем С-реактивного белка у пациентов с хроническим гломерулонефритом. Установлено повышение эозинофилов у пациентов с хроническим гломерулонефритом с преобладанием интерлейкина-4 по сравнению с пациентами с преобладанием интерлейкина-5 и 6, что может являться важным диагностическим маркером гломерулонефритов.

The relationship between the concentration of interleukin-4, 5, and 6 with the content of eosinophils and the level of C-reactive protein in patients with chronic glomerulonephritis was established. An increase in eosinophils was found in patients with chronic glomerulonephritis with a predominance of interleukin-4 compared with patients with a predominance of interleukin-5 and 6, which may be an important diagnostic marker of glomerulonephritis.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, цитокиновый профиль, интерлейкины-4, 5, 6.

**Keywords:** chronic glomerulonephritis, cytokine profile, interleukins-4, 5, 6.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2022-2-24-27>

**Введение.** В последние годы уделяется много внимания изучению цитокинового профиля у пациентов с различной патологией, в том числе – с заболеваниями почек. Установлено, что цитокины принимают участие в регуляции пролиферативных процессов, дифференцировки и роста различных клеток. Цитокины позволяют регулировать характер и продолжительность иммунного ответа и воспаления. Количественное содержание цитокинов и их соотношение отражают динамику патологического процесса, коррелируют с активностью заболевания, что позволяет судить об эффективности проводимой терапии и прогнозировать исход заболевания [1].

Хронический гломерулонефрит (ХГН) – это группа заболеваний, которые имеют различное происхождение и морфологические признаки, характеризующиеся поражением клубочкового аппарата, каналов и интерстиция. При частых обострениях развивается гломеруллярный склероз, поражение каналов (дистрофия, атрофия) и интерстиция (склероз). Большое значение в дисбалансе регуляторных механизмов занимают цитокины, которые участвуют в инициации иммунного ответа, усиливают и направляют иммунные реакции, опосредуют и регулируют адаптивный иммунный ответ.

Клинические проявления ХГН включают в себя в том или ином сочетании протеинурию, гематурию, артериальную гипертензию, нарушение функции почек. Морфологические изменения складываются из пролиферации клеток клубочков – мезангимальных, эндотелиальных и эпителиальных, изменений базальной мембранны капилляров клубочков, некроза клеток, склероза петель клубочка, а также из изменений канальцев почек (дистрофии, атрофии), сосудов и интерстиция (склероза, клеточной инфильтрации).

Этиология большинства форм гломерулонефритов связана как с генетическими факторами, так и с факторами окружающей среды, например, с бактериями и вирусами, аллергенами, промышленными поллютантами и ксенобиотиками.

Этиологические события выявляют иммуностимулирующие молекулярные паттерны, связанные с патогеном (PAMPs), или молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs), которые активируют как врожденную, так и адаптивную иммунные системы, которые также взаимодействуют друг с другом. Активация врожденной иммунной системы происходит немедленно и включает Toll-подобные рецепторы (TLR) или nod-подобные рецепторы (NLR) как на циркулирующих воспалительных клетках, так и на резидентных клубочковых клетках. Активация TLR приводит к высвобождению медиаторов воспаления, которые вызывают повреждение клубочков.

Некоторые PAMPs и DAMPs могут активировать комплемент непосредственно через врожденную иммунную систему. TLR также необходимы для активации адаптивной иммунной системы посредством антигенпредставляющих клеток, которые способствуют дифференцировке CD4-хелперных клеток, активации В-клеток и выработке антител.

Антитела приводят к захвату циркулирующих комплексов или образованию иммунных комплексов *in situ*, которые могут активировать как TLR, так и комплементарные компоненты врожденной иммунной системы. Активация комплемента генерирует хемотаксический фактор C5a, который привлекает циркулирующие воспалительные клетки, которые высвобождают медиаторы и повреждают клубочки, и C5b-9, который активирует резидентные клубочковые клетки, чтобы сделать то же самое. Клетки CD4 Th1 и Th2 вызывают повреждение тканей главным образом через макрофаги и базофилы соответственно, тогда как клетки Th17 могут непосредственно опосредовать повреждение клубочков. Регуляторные клетки CD4 (Tregs) подавляют адаптивный иммунный ответ.

Однако степень участия цитокинов в развитии заболеваний почек, в том числе хронического гломерулонефрита, изучена недостаточно. Сообщения об исследовании цитокиновых взаимодействий при гломерулопатиях немногочисленны, их результаты противоречивы. Исходя из высокой значимости гломерулонефрита и существенного значения в патогенезе этого заболевания иммунной системы, изучение особенностей цитокинового профиля при иммунном воспалении в почке остаётся актуальным и перспективным направлением.

В развитии заболеваний почечной ткани, в особенности хронического гломерулонефрита, выявлено участие цитокинов, таких как интерлейкин-4, -5 и -6 (IL), которые выполняют ряд функций и приводят к дополнительному повреждению почек. IL-5 играет центральную роль в дифференцировке, рекрутинге, выживании и деградации эозинофилов. Действительно, за последние годы были достигнуты значительные успехи в понимании клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе действия IL-5 в отношении индукции, поддержания и усиления эозинофильного воспаления. Поэтому IL-5 является подходящей мишенью для дополнительной биологической терапии, основанной либо на ингибировании цитокина, либо на блокаде его рецептора.

По современным данным IL-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. При острый воспалительных заболеваниях секреция IL-6 максимально стимулируется, и его концентрация в плазме крови может достигать значений до 1000 пг/мл. В мышцах и жировой ткани IL-6 стимулирует мобилизацию энергии, которая приводит к повышению температуры тела, а в печени является главным стимулятором синтеза белков острой фазы. Кроме того, данный цитокин стимулирует пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток, а также лейкоцитопоэза.

Недавние сообщения предполагают участие IL-4 в патофизиологии клубочков почек. Установлено наличие поражения почек у трансгенных мышей с широко распространенной экспрессией IL-4.

Эозинофилы являются преобладающими воспалительными клетками, связанными с реакциями гиперчувствительности и устранением паразитарных инфекций. Эозинофилы рекрутятся в очаг воспаления рядом факторов, включая IL-5, IL-2, IL-16, гистамин, пептиды нейтрофильных клеток и некоторые белки комплемента.

C-реактивный белок (СРБ) – это белок острой фазы, который в основном экспрессируется и секretируется печенью. В ответ на повреждение тканей или инфекцию концентрация СРБ в плазме крови может быстро увеличиваться с исходных уровней менее 1 мкг/мл в течение 48 часов. Кроме того, концентрация СРБ также повышается при хронических воспалительных заболеваниях, включая гломерулонефрит. Из-за корреляции между СРБ и воспалением СРБ привлек широкое внимание в качестве неспецифического маркера для оценки и мониторинга развития инфекции и воспаления, а также в качестве прогностического маркера воспалительных заболеваний [1, 2].

Целью исследования является охарактеризовать цитокиновый профиль пациентов с хроническим гломерулонефритом и определить взаимосвязь количества цитокинов с клинико-морфологическими проявлениями заболевания.

**Материалы и методы.** Интерлейкины-4, 5 и 6 определялись в сыворотке крови пациентов с хроническим гломерулонефритом, подтвержденным комплексом морфологических, клинических и лабораторных исследований, выполненных по стандартному протоколу.

Обследованные пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от преобладания конкретного цитокина IL-4, 5 или 6 (таблица 1), что позволило проанализировать значение каждого из исследованных цитокинов в

развитии и поддержании хронического гломерулонефрита. В качестве проявления активности указанных цитокинов были использованы показатель уровня С-реактивного белка и процентное содержание эозинофилов в периферической крови пациентов с хроническим гломерулонефритом.

*Обследованные пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от преобладания конкретного цитокина IL-4, 5 или 6 (таблица 1), что позволило проанализировать значение каждого из исследованных цитокинов в развитии и поддержании хронического гломерулонефрита. В качестве проявления активности указанных цитокинов были использованы показатель уровня С-реактивного белка и процентное содержание эозинофилов в периферической крови пациентов с хроническим гломерулонефритом. Таблица 1 – Обследованные выборки пациентов с хроническим гломерулонефритом*

Общая информация	Обозначения выборок		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Количество пациентов	15	30	30
Средний возраст	$33 \pm 9,8$	$30 \pm 10,2$	$31 \pm 8,4$
Соотношение мужчины : женщины	7 : 8	15 : 15	15 : 15
Средняя продолжительность заболевания, дни	354	380	365
Отличающий показатель	Преобладание* в цитокиновом профиле IL-4	Преобладание в цитокиновом профиле IL-5	Преобладание в цитокиновом профиле IL-6

\* – под преобладанием определённого цитокина в цитокиновом профиле понимались концентрации цитокинов, находящиеся выше 75-го процентиля, т.е. значения, формировавшие пул высоких значений из всех исследованных образцов сывороток крови

Для статистического анализа данных была использована программа Statistica 8. Анализ данных выборок 1, 2 и 3 выявил нормальный характер распределения, что позволило использовать показатели «среднее значение ± стандартное отклонение», использовать для оценки достоверности различий критерий Стьюдента при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Цитокины, как и ряд других иммуноактивных молекул, отличаются разобщением места своей продукции, циркуляторных путей и места действия. Это сочетание позиций цитокинов в организме сообщает саму возможность иммунной регуляции и иммунной эффектации.

Однако, эти зависимости вносят серьёзные проблемы в отношении восприятия и анализа данных лабораторного исследования. Современные тест-системы рекомендуют определять не только уровень цитокинов, выражая его концентрационными величинами, но и в единицах активности.

Функционал цитокинов предполагает необходимость учёта не только действия цитокина, но и поддержание его распознавания в среде организма. Это позволяет избежать чрезмерной продукции дополнительных порций цитокинов, которые могут оказаться системные токсические эффекты, способствуя переводу протективной роли цитокина в патофизиологическую. В этом случае в патогенезе заболевания происходит перемена смысловых позиций «причина и механизм», т.е. чрезмерная наработка цитокинов начинает оказывать самостоятельное повреждающее действие на ткани.

В этих условиях развивающая компенсаторно-адаптационная реакция гомеостаза организма использует имеющейся у неё ресурс противодействия и блокады порочных кругов патогенеза. Одним из таких механизмов является усиление размножения бактерий или опухолевых клеток, использующих чрезмерные для организма дозы цитокина для своего роста (т.е. в качестве ростовых факторов).

Данное изменение значения и роли цитокинов и инфекции (или опухолевого процесса) приводит к снижению реактивности иммунной системы. С одной стороны, это состояние может приводить к снижению иммunoопосредованного аутоиммунного воспаления, что рассматривается положительным моментом в процессе гломерулонефрита. Но с другой стороны, поддержание инфекционного процесса в виде очага бактериальной природы может осложнить течение основного заболевания, усиливая элемент насущной необходимости удаления у пациента поражённой почки.

Парность почек может приводить к распределению патологического груза, когда в одной почке признаки иммunoопосредованного воспаления и аутоиммунного поражения снижаются, а в другой стационируется очаг бактериального воспаления.

В силу показанных закономерностей был осуществлён анализ значения цитокинов (IL-4, 5, 6) у обследованных лиц (таблица 2). Установлено увеличение концентрации IL-4 в группе 1 в сравнении с группой 2 и 3,  $p < 0,05$ . Концентрация IL-5 преобладала в группе 2 относительно групп 1 и 3, и концентрация IL-6 повышалась в группе 3 в сравнении с группами 1 и 2 ( $p < 0,05$ ).

Выявлено увеличение относительного содержания эозинофилов в группе 1 в 2 раза относительно групп 2 и 3,  $p < 0,05$ . Активация эозинофилов приводит к высвобождению эозинофильной пероксидазы, основного белка миелина, нейротоксина, полученного из эозинофилов, и катионных белков эозинофилов. При реакциях

гиперчувствительности эти медиаторы вызывают быстрое сужение сосудов, за которым следует повышенная проницаемость сосудов и отек. Основной белок миелина и эозинофильный катионный белок являются высокомолекулярными белками, которые разрушают близлежащие клетки, такие как эпителиальные

При этом определение концентрации С-реактивного белка не выявило значимых различий в исследуемых группах, и составляло 1,07-1,25 мг/л, таблица 2. Хирамото и др. обнаружили, что у пациентов с гломерулонефритом концентрация СРБ была значительно связана с ухудшением функции почек, также Kugler и др. обнаружили, что повышенный уровень СРБ значительно повышает риск развития хронических болезней почек.

В большинстве исследований использовались два функционально связанных биомаркера IL-6 и СРБ, выработки которого в печени стимулируется IL-6. Эти молекулы легко обнаруживаются в сыворотке крови и выделяются в больших количествах во время инфекций.

Когда воспаление запускается, IL-6 высвобождается в циркуляцию (нейтрофилами и макрофагами, а также резидентными клетками в месте инфекции или повреждения), частично индуцируемыми IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . Одним из основных эффектов IL-6 является стимуляция выработки СРБ и других белков острой фазы (например, сывороточный амилоидный компонент P, сывороточный амилоид A, фибриноген, ферритин) в печени и их высвобождение в кровоток. По мере повышения уровня IL-6 во время острого воспаления концентрация СРБ в плазме также резко возрастает с менее 1 мкг/мл до 1000 мкг/мл.

*Таблица 2 – Зависимость проявления эффективности IL-4, 5 и 6 в отношении количества эозинофилов в периферической крови и С-реактивного белка у лиц с хроническим гломерулонефритом (указаны средние значения ± стандартные отклонения)*

Показатели	Выборки с преобладанием в профиле цитокинов указанного цитокина			Уровень значимости
	1 (IL-4)	2 (IL-5)	3 (IL-6)	
IL-4, нг/л	0,79±0,10	0,20±0,05	0,32±0,14	p (A-B)=0,00001 p (A-B)=0,00001 p (B-B)=0,0009
IL-5, нг/л	1,71±0,38	4,05±0,30	1,62±0,46	p (A-B)=0,00001 p (A-B)=0,53 p (B-B)=0,000001
IL-6, нг/л	2,05±0,23	2,06±0,86	6,62±1,39	p (A-B)=0,98 p (A-B)=0,00001 p (B-B)=0,00001
Эозинофилы, %	6,20±1,52	3,60±1,57	3,25±1,68	p (A-B)=0,00002 p (A-B)=0,00007 p (B-B)=0,5
С-реактивный белок, мг/л	1,57±0,92	1,25±0,77	1,85±1,63	p (A-B)=0,28 p (A-B)=0,56 p (B-B)=0,15

**Заключение.** При проведении исследования выявлено увеличение уровня эозинофилов в периферической крови у пациентов с хроническим гломерулонефритом с преобладанием интерлейкина-4 относительно аналогичных групп пациентов с преобладанием интерлейкинов-5 и 6.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kaminskyi, V.Ya. The significance of hereditary factor in the development of chronic kidney disease (glomerulonephritis) / V.Ya. Kaminskyi // Семейная медицина. – 2019. – V. 83. – № 3. – P. 20 – 25.
2. Cianciolo, R.E. Glomerulonephritis in Animal Models and Human Medicine: Discovery, Pathogenesis, and Diagnostics / R.E. Cianciolo, C. Jennette // Toxicologic Pathology. – 2018. – V. 46. – № 8. – P. 898 – 903.