## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

На правах рукопису

**ШЕВЧЕНКО ОЛЕНА ГЕННАДІЇВНА**

УДК: 616.611-002-036.12:612.94.015.2

**Роль цитокІнІв (ІнтерлейкІнУ-6 ТА ІнтерлейкІнУ-12) У прогресУванНІ хронІчНого гломерулонефритУ**

**14.01.37 – нефрологія**

Дисертація

на здобуття наукового ступеня кандидата

медичних наук

**Науковий керівник:**

СЕМИДОЦЬКА ЖАННА ДМИТРІВНА

доктор медичних наук, професор

Харків - 2008

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ** | **3** |
| **ВСТУП** | **4** |
| **РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**  | **10** |
| 1.1 ЧИННИКИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ  | 10 |
| 1.2 РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-12 У ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ  | 18 |
| **РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ** | **32** |
| 2.1 МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ  | **32** |
| 2.2 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ  | **35** |
| **РОЗДІЛ 3 ВМІСТ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6** **У КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ** | **50** |
| **РОЗДІЛ 4 ВМІСТ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-12** **У КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**  | **76** |
| **ПІДСУМОК**  | **104** |
| **ВИСНОВКИ** | **114** |
| **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**  | **116** |
| **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ** | **117** |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ ­– артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

АПК – антигенпредставляючі клітини

ГБМ – гломерулярна базальна мембрана

ГН – гломерулонефрит

ГФ – гломерулярна форма

ІК – імунні комплекси

ІЛ-6 – інтерлейкін-6

ІЛ-12 – інтерлейкін-12

КБМ – клітини базальної мембрани

ЛАК – лімфокін-активовані кілери

ЛПВГ – ліпопротеїни високої густини

ЛПНГ – ліпопротеїни низької густини

мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота

НГ – нейтрофільні гранулоцити

НС – нефротичний синдром

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ТІЗ – тубулоінтерстиціальні зміни

ХГН – хронічний гломерулонефрит

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ХХН – хронічна хвороба нирок

ФНП – фактор некрозу пухлин

ЕК – ендотеліальні клітини

**ВCТУП**

**Актуальність теми.** Хронічна ниркова недостатність (ХНН) є закінченням усіх хронічних захворювань нирок, та в першу чергу хронічного гломерулонефриту (ХГН). Частота ХНН коливається в різних країнах від 100 до 600 на 1 млн. дорослого населення, що обумовлено значним зростанням хворих ХГН. Так, в останні 10 років відмічається ріст кількості хворих ХГН з 94,5 до 125,2 випадків на 10 тис. населення [19, 55, 58, 84, 106].

Таким чином, прогресування ХНН стає все більш актуальною медичною та соціально-економічною проблемою, що визначає виключну значущість фундаментальних та прикладних досліджень цієї проблеми.

З прогресом біологічних наук можливість вивчення перебігу ХНН значно поширилась.

Нині, вивчено низку чинників, які сприяють прогресуванню ХНН. Це імунний, інфекційний, гемодинамічний, метаболічний, гіперінфільтраційний та ін.

У механізмі прогресування патологічних змін у нирках суттєву роль відіграють клубочкова гіпертензія та гіперфільтрація, дифузний гломерулосклероз, зниження маси функціонуючих нефронів.

На сьогодні, також відомо, що прогресуванню ХНН сприяє: протеїнурія, гіперліпідемія, гіперпаратиреоз, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, анемія та ін.

Останнім часом увагу вчених привернуто до вивчення функції ендотелія як у нормі, так і при патологічних процесах. Ендотелій є місцем утворення низки чинників релаксації судин та констрикторних агентів, має високу антиагрегаційну, антикоагуляційну та фібринолітичну активність. При порушеннях продукції вазорелаксуючих субстанцій та збільшення синтезу вазоконстрикторних агентів розвивається ендотеліальна дисфункція, яка відіграє роль у патогенезі різних захворювань [4, 68, 32, 82, 96, 124, 126].

Нирки більше ніж інші органи залежать від функціонального стану ендотелія у зв’язку з наявністю великого пулу ендотеліальних клітин.

Вважають, що зміни внутрішньоклубочкової гемодинамики під дією вище перерахованих чинників пошкоджують ендотелій. Механічні пошкодження супроводжуються порушенням функції клубочкових клітин з вивільненням цитокінів та чинників росту [24, 77, 78]. Також вважають, що головною ознакою прогресування ХНН при хронічних захворюваннях нирок є тубулоінтерстиціальний компонент. Формування змін тубулоінтерстиціальної тканини включає в себе інфільтрацію інтерстицію запальними клітинами, склероз інтерстицію та атрофію канальцевого епітелію. У генезі запальних та імунних механізмів при цьому значна роль належить дії цитокінів та чинникам росту, а саме, моноцитарному хемоатрактантному протеїну 1, трансформуючому фактору росту, інтерлейкіну-6, тромбоцитарному фактору росту, ендотеліну та іншим, що синтезуються у проксимальних тубулярних клітинах [11, 24, 26, 30, 240, 241, 244].

На теперішній час усе більша кількість досліджень показує, що при запальних захворюваннях нирок зниження клубочкової фільтрації корелює зі ступенем тубулоінтерстиціальних пошкоджень.

У цілому, механізми розвитку тубулоінтерстиціальних змін можна уявити наступним чином. Тубулярна ішемія, протеїнурія пошкоджують канальцеві клітини, які звільняють цитокіни та фактори росту, які сприяють міграції макрофагів та Т-лімфоцитів у інтерстицій нирок, які у свою чергу секретують такі медіатори, як трансформуючий фактору росту - β та інші. Цитокіни та ростові фактори стимулюють подальшу міграцію клітин до інтерстицію та, зокрема, за рахунок механізму зворотнього зв’язку підтримують й посилюють зміни, які сталися [10,23,130,131,142].

У літературі є недостатня кількість досліджень, які вивчають зв’язок між інтерлейкінами та прогресуванням хронічного гломерулонефриту. У зв’язку з цим, ми вважаємо за необхідне вивчення ролі цитокінів у прогресуванні хронічного гломерулонефриту на різних стадіях функціонального стану нирок.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Обране направлення дослідження входить до плану науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету. Дисертаційна робота виконана у складі науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 ХДМУ “Хронічна ниркова недостатність: особливості перебігу та чинники прогресування”, державний реєстраційний № 0199U001776. Дисертант вивчила рівень ІЛ-6 та ІЛ-12 у хворих на ХГН з різним функціональним станом нирок.

**Мета дослідження:** поліпшення діагностики та прогнозування темпів прогресування хронічного гломерулонефриту на різних стадіях хронічної хвороби нирок з урахуванням дослідження інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-12.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити клініко-лабораторні особливості та характер перебігу хронічного гломерулонефриту на різних стадіях хронічної хвороби нирок.
2. Дослідити рівень інтерлейкіну-6 у крові хворих на хронічний гломерулонефрит на різних стадіях хронічної хвороби нирок.
3. Дослідити рівень інтерлейкіну-12 у крові хворих на хронічний гломерулонефрит на різних стадіях хронічної хвороби нирок.
4. Порівняти стан показників інтерлейкінів з функціональним станом нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит.
5. На підставі оцінки клініко-лабораторних та морфологічних особливостей гломерулонефриту встановити цитокінові чинники ризику його прогресування.

**Об’єкт дослідження:** хворі на хронічний гломерулонефрит на різних стадіях хронічної хвороби нирок.

**Предмет дослідження:** вміст інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-12 у плазмі крові хворих різними формами хронічного гломерулонефриту та хронічної ниркової недостатності.

**Методи дослідження:** у роботі використані загальноклінічні методики: вивчення анамнезу, об’єктивних даних, результатів загальних аналізів крові, сечі, вивчення добового діурезу, добової протеїнурії, ступеню гематурії, білкового та ліпідного спектрів крові, вміст калію у сироватці крові, функціональних проб печінки. Функціональний стан нирок оцінювався на підставі розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (формула Cockroft-Gault) за даними вивчення концентрації креатиніну сироватки крові, маси тіла та ваги хворого. Клініко-інструментальне дослідження включало електрокардіографію, оглядову та екскреторну урографію, ультразвукове дослідження. Вивчення рівня інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-12 у плазмі крові проводилося імуноферментним методом.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше у даній дисертації отримала подальший розвиток проблема прогресування хронічного гломерулонефриту. Результати проведених досліджень розширили уяву про патогенез гломерулонефриту, його прогресування та розвиток хронічної ниркової недостатності. Поруч з гемодинамічними та метаболічними чинниками прогресування була значна роль цитокінів, а саме інтерлейкіна-6 та інтерлейкіна-12 у прогресуванні гломерулонефриту та хронічної ниркової недостатності, прогнозування темпів їх розвитку.

Було встановлено збільшення вмісту інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-12 у крові хворих на хронічний гломерулонефрит на різних стадіях хронічної ниркової недостатності.

Введено, що збільшення вмісту інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-12 у крові хворих на ХХН: ГН відображає важкість запального процесу у нефронах та стан імунної системи організму.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати проведеного дослідження дозволяють рекомендувати вивчення вмісту інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-12 у процесі динамічного спостереження за хворими на хронічний гломерулонефрит як критерій прогнозування перебігу захворювання. Збільшення рівнів інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-12 у плазмі крові є маркерами прогресування хронічного гломерулонефриту та відображають важкість захворювання.

Результати дисертаційної роботи впровадженні у практичну діяльність лікувальних та наукових закладів міста Харкова (Обласного клінічного центру урології та нефрології ім. В.І.Шаповала; ДУ „Інститут терапії ім. Л.Т. Малої” АМН України) та міста Києва (Київська міська клінічна лікарня № 3, поліклініка № 3 Оболонського району).

 Теоретичні та практичні результати використовуються у педагогічному процесі на кафедрах терапевтичного профілю Харківського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Наведені в роботі наукові матеріали є особистим внеском здобувача у дослідженій проблемі. Дисертантка провела патентно-інформаційний пошуку, аналізу наукової літератури за темою, що вивчалася, організацію підбору тематичних хворих та їх обстеження.

Автором самостійно було розроблено формалізовану карту історії хвороби пацієнтів, оформлено первинну медичну документацію тематичних хворих, сформовано та статистично оброблено комп’ютерну базу даних, сформульовані основні положення дисертації, висновки та практичні рекомендації. Автором самостійно оформлена дисертаційна робота. Виконано підготовку публікацій до друку та матеріалів для доповідей – з 8 друкованих праць 2 написані у співавторстві. Дисертантом не було використано результатів та ідей співавторів публікацій.

**Апробація роботи.** Загальні положення дисертаційної роботи були представлені на науково-практичних конференціях кафедри ПВМ № 2 ХДМУ (2002-2005), Пленумі української асоціації нефрологів (Одеса, 2007), II Національному конгресі з алергології та клінічної імунології (Миргород, 2007 р.), на засіданні апробаційної вченої ради ХДМУ ( Харків, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових робіт, з яких 4 статті у наукових журналах, рекомендованих ВАК України, в тезах – 3, отриманий патент України на корисну модель № 21492.

**Структура та обсяг дисертації.** Текст дисертації викладено на 142 сторінках машинописного тексту та складається з вступу, огляду літератури, опису основних методів дослідження, загальної характеристики хворих, власних досліджень та обговорення їх результатів, висновків, практичних рекомендацій та переліку використаних літературних джерел, який містить 251 найменування (123 кирилицею та 128 латиницею). Робота проілюстрована 17 таблицями, 19 малюнками, 10 витягами з історій хвороб.

**ПІДСУМОК**

Хронічний гломерулонефрит – захворювання, яке характеризується постійним прогресуванням; розпочавшись, процес поступово призводить до склерозування ниркової тканини. Гальмування хронічної ниркової недостатності залишається основною проблемою в нефрології. Ця проблема актуальна більше тим, що на ХГН хворіють в більшості випадків особи молодого віку [4, 6, 57, 69].

Предметом дискусій залишається роль тубулоінтерстиціальних змін в прогресуванні хронічних форм гломерулонефриту [13, 23, 24, 96, 126, 150].

Ці зміни в більшості відображають темпи прогресування захворювання та впливають на термін розвитку хронічної ниркової недостатності [5, 100, 102, 119, 178].

З’ясовано що, тубулоінтерстиціальний компонент морфологічно представляє собою поєднання дифузної гіалінової та гіаліново-гідропічної дистрофії канальцевого епітелію і змін в нирковому інтерстиції у вигляді клітинних інфільтратів та склерозу [21, 25, 46, 160, 169].

Роль канальцевого епітелію в формуванні тубулоінтерстиціальних змін обумовлена такими механізмами. З одного боку, цитокіни, які продукуються клітинами, інфільтруючими ниркові клубочки, спроможні дифундувати в тубулоінтерстиціальний простір, де вони активізують синтез тубулярними клітинами хемокінів, викликаючи клітинну запальну реакцію в інтерстиції. З другого боку, підвищена продукція цитокінів, які секретуються епітеліальними клітинами канальців відіграє важливу роль у процесі пошкодження клубочків [30, 32, 104, 247].

Останнім часом активно вивчається та знаходить все більшого використання новий клас пептидів імунної системи, такий як цитокіни [9, 17, 28, 92, 107, 171, 178].

Цитокіни відіграють важливу роль у патогенезі гломерулонефриту. Виділяють три групи основних цитокінів, які мають значення в розвитку хронічного гломерулонефриту: прозапальні, проліферативні та склерозуючі. Прозапальні цитокіни приймають участь в розвитку запалення, активують В- та Т- лімфоцити та клітини ендотелію, стимулюють експресію адгезивних молекул, продукцію інших цитокінів[13, 57, 104].

Особливість цитокінів у тому, що вони є продуктами, які секретуються практично в усіх клітинах, приймають активну участь в процесах імунітету (лімфоцити, фагоцити, тучні клітини та ін.), а також впливають на інші клітини організму ( фібробласти, клітини ендотелію та ін.) [9, 26, 28].

В залежності від природи цитокіни взаємодіють один з одним по антагоністичному або агоністичному принципу, формуючи в організмі цитокінову мережу. Принципово важливо, що дія всіх цитокінів реалізується через специфічні рецептори на поверхні клітин-мішеней [17, 29, 107, 251].

Так, всередині родини, схожість між рецепторами для різних цитокінів може бути дуже значною, що може обумовлювати схожість ефектів цих цитокінів. Крім цього, рецептори для різних цитокінів можуть мати загальні поліпептидні ланцюги. Встановлений загальний компонент gp130, який входить до складу рецепторів для ІЛ-6, ІЛ-11 та ІЛ-12 [51, 62, 107, 134].

Також з’ясовано, що цитокіни спричиняють сильний вплив на продукцію один одного: вони можуть включати продукцію других цитокінів, часто посилюють їх виробку. В цій мережі взаємних впливів практично всі ефекти стимулюючі; лише інтерлейкін-6 подавляє продукцію ІЛ-1 та ФНП [12, 14, 234, 245]. Ця особливість інтерлейкіну-6 виявляє його подвійну роль у розвитку запалення: являючись по своїм ефектам типовим прозапальним цитокіном, він сприяє також протизапальній дії, обмежуючи продукцію інших прозапальних цитокінів. Біологічний сенс цього явища зводиться до того, що ІЛ-6 ніби завершує запальний процес [27, 103, 198, 251].

Залежність продукції цитокінів детермінована на генному рівні, тобто для того, щоб вони експресувалися, необхідний сигнал. З цього свідчить, що цитокіни практично не повинні продукуватися в імунній системі, яка знаходиться у стані спокою [25, 54, 169]. Хоча, низку цитокінів, наприклад ІЛ-12 та ІЛ-15, в невеликій кількості продукується спонтанно [17, 107, 186].

За літературними даними, присутність невеликих рівнів цитокінів в плазмі крові здорових донорів можливо пояснити наступними причинами: по-перше, вони можуть з׳являтися в результаті деяких нормальних фізіологічних процесів (стресові чинники, тяжке фізичне навантаження), по-друге, в низці випадків при прихованих запальних процесах, а також імунопатологічних станах та по-третє, цитокіни можуть бути зв’язаними з білками-переносниками та різними інгібіторами. При цьому вони можуть не мати біологічної активності, але виявлятися імунохімічно [13, 16, 22, 42, 235, 248] .

Результати клінічних досліджень, присвячених вивченню цитокінів в розвитку та прогресуванні ХГН, містять протиріччя. Так, низка авторів повідомляють про підвищення рівня прозапальних цитокінів, а в той же час дані інших досліджень не підтверджують цей факт [1, 3, 5, 32, 106, 190, 215] .

Це явилося приводом для проведення ретельного клініко-лабораторного дослідження хворих різними формами ХГН з метою виявлення ролі ІЛ-6 та ІЛ-12 в прогресуванні хронічного гломерулонефриту.

Дослідження проводилось на базі нефрологічного відділення Харківського обласного клінічного центру урології та нефрології ім. В.І. Шаповала за період з 2002 по 2004 роки. Імуноферментні дослідження проводилися на базі лабораторії Харківського обласного клінічного центра урології та нефрології ім. В.І. Шаповала.

До комплексу досліджень увійшли клінічні аналізи крові та сечі, дослідження сечі за пробами Зимницького та Нечипоренка, виявлення вмісту сечовини та креатиніну у крові, клубочкова фільтрація, вмісту загального білка, холестерину в сироватці крові, досліджувалися електроліти крові (Na, K). Проводилось ультразвукове дослідження нирок, екскреторна урографія, пункціона біопсія нирок, а також ЕКГ, досліджувався стан очного дна. Крім загальноприйнятих досліджень проводилось виявлення рівнів інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-12 в плазмі крові у досліджуваних хворих імуноферментним методом.

Під спостереженням знаходилися 85 осіб (хворі на хронічний гломерулонефрит та контрольна група з 10 здорових осіб). Хворі були розподілені на п’ять груп (18 осіб з ХХН I стадії, 18 осіб з ХХН II стадії, 12 осіб з ХХН III стадії, 11 осіб з ХХН IV стадії та 16 осіб з ХХН V стадії), згідно класифікації запропонованій (NKF USA від 2002 року) та затвердженій на II З’їзді нефрологів України у вересні 2005 року, в залежності від рівня швидкості клубочкової фільтрації, яка характеризує функціональний стан нирок. Для розрахунку ШКФ використовувалася формула Cockroft-Gault: кліренс креатиніну = 140–вік (роки) x маса тіла (кг)/ креатинін сироватки в ммоль/л x 810. Кожна група була розподілена на підгрупи в залежності від клінічних синдромів захворювання (ізольований сечовий синдром, синдром артеріальній гіпертензії, нефротичний синдром).

Статистичний аналіз результатів виконано у відповідності до загальноприйнятих методів обробки емпіричних даних. Показники, які підкорювалися нормальному розподіленню, були представлені у вигляді М (середнє значення) та стандартної помилки середнього (m). При виявленні статистичної різниці між групами проводили парне порівняння груп з використанням t-критерія Ст’юдента та коефіцієнта кореляції. Статистичний показник вважався достовірним у випадку р<0,05. Статистична обробка матеріалу проводилася за допомогою програми „Microsoft Excel”.

 Статистична обробка та аналіз цифрових даних, а також порівнювання отриманих даних з клінікою дозволили виявити деякі відхилення вивчаючих показників.

За останнє десятиріччя суттєво змінилось розуміння патофізіологічних механізмів, які призводять до прогресування гломерулонефриту. Дослідження дозволили висловити припущення про патогенетичну роль клітинних імунних реакцій у розвитку гломерулонефриту. Закономірним є підвищення концентрації прозапальних цитокінів в осередку запалення. Нами було встановлено збільшення концентрації інтерлейкінів (ІЛ-6 та ІЛ-12) вже на доазотемічній стадії захворювання, а по мірі прогресування хронічної ниркової недостатності концентрація інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-12 зростала. Також треба відмітити схожість ефектів цих цитокінів, що обумовленні схожістю рецепторів в середині родини. Крім цього, ІЛ-6 та ІЛ-12 мають загальний компонент gp130, який входить до складу рецепторів [13, 18, 107, 153, 187]. Підтверджує дану думку слабкий прямий кореляційний зв’язок між рівнем інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-12 в крові хворих з різними формами ХГН на різних стадіях ХНН (r=+0,4, p<0,05). Цитокіни завжди утворюються та діють в комбінації, що зв’язано зі схожістю умов продукції та дії різних цитокінів. При цьому поруч з позитивним взаємовпливом мають місце інгібуючі ефекти [122]. Так при ХХН V стадії не виявлено кореляції між ІЛ-6 та ІЛ-12 (r=+0,1), та й в підгрупах з ізольованим сечовим синдромом при ХХН I стадії (r=-0,1), з синдромом артеріальної гіпертензії при ХХН II стадії (r=-0,1). Це може свідчити про подвійну роль ІЛ-6 в розвитку запалення: він є по своїм ефектам типовим прозапальним цитокіном, але він спричиняє також протизапальну дію, обмежуючи виробку інших прозапальних цитокінів [122, 138, 205].

Середній рівень ІЛ-6 у хворих з ХХН I стадії перевищував аналогічний показник в контрольній групі та складав 23,4+2,8 пг/мл . Середній вміст ІЛ-6 в крові у пацієнтів контрольної групи складав 20,02+1,84 пг/мл. Середній рівень ІЛ-12 у хворих з ХХН I стадії також перевищував аналогічний показник в контрольній групі та складав 26,2+0,7 пг/мл. Середній вміст ІЛ-12 в крові пацієнтів контрольної групи складав 24,53+0,64 пг/мл. Таким чином, вже на початку запалення при гломерулонефриті до клубочку долучаються запальні клітини: спочатку нейтрофільні гранулоцити, потім лімфоцити, мононуклеарні лейкоцити, моноцити/макрофаги та тромбоцити. Клітини інфільтратів продукують ранішні цитокіни – ІЛ-1, ФНП-α, які стимулюють продукцію інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-12. За даними літератури встановлено, що джерелом запальних цитокінів на ранішніх стадіях гломерулярного імунного запалення є мононуклеарні лейкоцити та тромбоцити, а на більш пізніх – мезангіальні клітини клубочків, активовані клітинами інфільтратів [1, 13, 21, 34, 47]. По мірі розвитку захворювання під впливом різних патогенних чинників відбувається подальше збільшення продукції ІЛ-6, середній рівень якого у групі з ХХН I стадії 23,4+2,8 пг/мл, у групі з ХХН II стадії 23,01+1,01 пг/мл, у групі з ХХН III стадії 28,4+2,0 пг/мл (р< 0,01), у групі з ХХН IV стадії 24,7+2,4 пг/мл (р<0,1) та у групі з ХХН V стадії 24,3+1,3 пг/мл (р<0,1). Паралельно збільшується й продукція ІЛ-12: середній рівень якого у групі з ХХН I стадії 26,2+0,7 пг/мл (р<0,1), у групі з ХХН II стадії 28,87+1,3 пг/мл (р< 0,01), у групі з ХХН III стадії 34,3+3,14 пг/мл (р<0,01), у групі з ХХН IV стадії 34,6+2,02 пг/мл (р<0,01) та у групі з ХХН V стадії 33,8+1,6 пг/мл (р<0,001). При розвитку термінальної ХНН ми могли відмітити деяке зниження рівня інтерлейкінів, що з одного боку може свідчити про підвищення екскреції інтерлейкінів з сечею та відповідного зниження їх рівня в крові, а, з іншого боку – про розвиток імунодефіцитного стану, так як рівні цитокінів в плазмі відображають поточний стан роботи імунної системи та розвиток захисних реакцій [9, 18, 189, 193, 206].

Вплив пошкоджуючих чинників на епітеліальні клітини канальців, які секретують цитокіни, на різних стадіях розвитку патологічного процесу та при різних клінічних варіантах захворювання не рівнозначно. У розумінні патогенетичних механізмів формування нефросклерозу при ХГН велике значення має аналіз кореляційних зв’язків між різними чинниками. Основним показником стадії хронічної хвороби нирок є величина швидкості клубочкової фільтрації, яка характеризує функціональний стан нирок. Згідно літературним даним, зниження швидкості клубочкової фільтрації корелює з вираженістю атрофії канальцевого епітелію, а не тільки з важкістю клубочкового ураження [74, 82, 91]. Це може пояснити різницю кореляційних взаємозв’язків між рівнями интерлейкінів та ШКФ. У хворих з ХХН I та II стадії спостерігався позитивний кореляційний зв’язок між ШКФ та рівнем ІЛ-6 в підгрупі хворих з нефротичним синдромом (r=+0,5, p<0,05; r=+0,8, p<0,05 відповідно) та рівнем ІЛ-12 (r=+0,7, p<0,05; r=+0,6, p<0,05 відповідно), але по мірі прогресування захворювання у хворих з ХХН III стадії мала місце негативна кореляція між ШКФ та рівнем ІЛ-12 (r=-0,6, p<0,05) у групі в цілому, при ХХН IV та V стадій кореляції не спостерігалося взагалі. Так, у хворих з різними клінічними синдромами ХГН та стадіями ХХН були виявлені, як прямі, так й зворотні кореляційні зв’язки між рівнем інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-12 у крові та АТ, що свідчить про безпосередній вплив гемодинамічних чинників на стимуляцію тубулярних клітин, які призводять не тільки до експресії рецепторів до цитокінів, але й «запускають» їх продукцію. Підвищення системного кров’яного тиску та гідростатичного внутрішньоклубочкового тиску веде до пошкодження мезангію та ендотелію клубочка, місцевому накопиченню тромбоцитів та макрофагів, які звільнюють чинники росту [11, 13, 92, 107, 111, 218]. На теперішній час встановлено, що тяжке пошкодження клубочків при ХНН завжди супроводжується тубулоінтерстиціальними змінами. Активовані тубулярні клітини секретують хемокіни та цитокіни в перитубулярний інтерстицій, завдяки чого приймають учать у формуванні перитубулярного екстрацелюлярного матриксу та, відповідно, інтерстиціального фіброзу [12, 13, 96, 178, 180, 185, 244]. Однак низку авторів не включають артеріальну гіпертензію до числа патогенетично обумовлених синдромів при нефропатіях. Було показано, що ще при нормальному артеріальному тиску вже є суттєві зміни у клубочках [115, 126, 225]. Це може пояснювати зворотну кореляційну залежність між артеріальним тиском та рівнем інтерлейкіну-6 (r=-0,7, p<0,05) та інтерлейкіну -12 (r=-0,9, p<0,05) у хворих ХГН з синдромом артеріальної гіпертензії при ХХН II стадії та при ХХН V стадії (r=-0,6, p<0,05; r=-0,5, p<0,05 відповідно). У нижче перелічених хворих додавався компонент пошкодження базальної мембрани нефротичним синдромом з подальшою втратою інтерлейкінів з сечею в групі з ХХН I та II стадії (r=-0,9, p<0,05; r=-0,8, p<0,05 відповідно), в групі з ХХН IV стадії (r=-0,5, p<0,05; r=-0,6, p<0,05 відповідно), та в групі з ХХН V стадії (r=-0,3, p<0,05; r=-0,5, p<0,05 відповідно).

Звертає на себе увагу й зворотна кореляційна залежність між рівнями ІЛ-6, ІЛ-12 та віком хворих у підгрупах з нефротичним синдромом та синдромом артеріальної гіпертензії практично при всіх стадіях хронічного захворювання нирок. Можливо, що з віком здійснюється, з одного боку зниження роботи імунних механізмів, що призводить до зниження продукції інтерлейкінів, з іншого боку більш виражена дія протеїнурії та артеріальної гіпертензії на клітини базальної мембрани, що в свою чергу призводить до підвищеного виведення інтерлейкінів з сечею та зниження їх рівня в крові. Хоча кореляційний аналіз між тривалістю захворювання та рівнем ІЛ-6 та ІЛ-12 носив різний характер. По мірі прогресування захворювання в групі з ХХН IV стадії спостерігалася позитивна кореляція (r=+0,5, p<0,05; r=+0,7, p<0,05 відповідно).

Хочеться відмітити вплив протеїнурії на рівень інтерлейкінів у крові, що пояснює більш високі показники ІЛ-6 та ІЛ-12 у хворих з нефротичним синдромом ХГН. Протеїнове перевантаження епітелію проксимальних канальців активує Т-хелпери, гени запальних та вазоактивних речовин (цитокіни, ендотеліни), які секретуються в збільшеній кількості через базальні відділи тубулярних клітин. З іншого боку при високій протеїнурії, яка свідчить про підвищену проникність гломерулярного фільтру, можлива втрата цитокінів з сечею, з відповідним зниженням їх рівня у крові [32, 46, 47, 99, 180, 193]. Все це відображається в прямій кореляційній залежності між добовою протеїнурією та рівнем ІЛ-6 при нефротичному синдромі в групі з ХХН II стадії (r=+0,6, p<0,05) та з ХХН V стадії (r=+0,9, p<0,05), та для ІЛ-12 в групі з ХХН IV стадії (r=+0,6, p<0,05). В інших групах кореляції не виявлено. Протеїнурію розглядають з позицій не тільки маркера важкості гломерулярних пошкоджень, але й інтерстиціальних. Під впливом протеїнурії, ліпідурії та порушень амоніогенезу, активується міграція в інтерстицій макрофагів, посилюючих процеси клітинного запалення [81, 84, 92, 96], що підтверджується прямою кореляцією при нефротичному синдромі.

Кореляційний аналіз між рівнями інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну -12 та показниками креатиніну та сечовини у крові носив різний характер та не залежав від форми та важкості захворювання. Однак рівень пошкодження на різних етапах захворювання різний, відповідно й рівні інтерлейкінів можуть коливатися. Дія цитокінів тісно зв’язана з фізіологічними та патофізіологічними реакціями організму. При цьому відбувається модуляція як локальних, так й системних механізмів захисту. Однією з важливих функцій системи цитокінів є забезпечення домовленої дії імунної, ендокринної та нервової систем у відповідь на стрес. Посилення продукції визначених цитокінів запалення або чинників, які стимулюють ріст лімфоцитів, може лежати в основі деяких захворювань. В то же час зниження рівня низки цитокінів також має місце при прогресуванні захворювання. В своїй роботі ми могли спостерігати як високі, так й низькі рівні інтерлейкінів (ІЛ-6 та ІЛ-12) у крові. Це можна пояснити локальною (паракринною) дією молекул цитокінів. Вони продукуються або утилізуються клітинами, які знаходяться в тісній близькості. Після виділення клітинами-продуцентами цитокіни мають короткий період напіввиведення з кровообігу. В кінці кінців, знижена індукована продукція цитокінів може служити однією з ознак імунодефіцитного стану [9, 107, 127, 128, 170, 201, 251]. За результатами багатьох клінічних досліджень, присвячених вивченню участі цитокінів в розвитку та прогресуванні ХГН, підвищення рівня прозапальних цитокінів підтверджується не завжди. Цитокіни є антигеннеспецифічними чинниками [32, 59, 174, 202]. Таким чином, не викликає сумніву, що цитокіни можуть служити важливими чинниками імунопатогенезу хронічної хвороби нирок, зокрема хронічного гломерулонефриту.

**ВИСНОВКИ**

В дисертаційній роботі доказано, що прозапальні цитокіни, а саме інтерлейкін-6 та інтерлейкін-12 відіграють суттєву роль у прогресуванні хронічного гломерулонефриту.

1. На всіх стадіях ХХН має місце підвищення рівня ІЛ-12 в крові, найбільш виражене при ХХН III, IV,V стадіях. Рівень ІЛ-12 в крові найбільш високий при нефротичному синдромі; при артеріальній гіпертензії вміст цього інтерлейкіну вірогідно нижчий, ніж при нефротичному синдромі. Вірогідної відмінності рівня ІЛ-12 при ізольованому сечовому синдромі не виявлено.

2. Рівень ІЛ-6 в крові помірно підвищений при ХХН III стадії та знижується при подальшому прогресуванні хвороби, відображаючи вираженість гострої фази запалення при гломерулонефриті, яка зменшується по мірі прогресування склеротичних процесів в нирках.

3. Рівень ІЛ-6 в крові найбільш високий при нефротичному синдромі, зростає до ХХН IV стадії та знижується при термінальній уремії. При синдромі артеріальної гіпертензії рівень ІЛ-6 в крові підвищений максимально при ХХН III стадії. Помірне підвищений рівень ІЛ-6 в крові при ізольованому сечовому синдромі відмічено при ХХН II стадії.

4. При ХХН I стадії спостерігаються найбільш високі показники ІЛ-6 та ІЛ-12 у підгрупі хворих з синдромом артеріальної гіпертензії. По мірі прогресування захворювання, починаючи з ХХН II стадії, найбільш високі показники ІЛ-6 та ІЛ-12 спостерігаються у підгрупі хворих з нефротичним синдромом.

5. Визначено прямі та зворотні кореляційні зв’язки різної вираженості між ІЛ-6 та ІЛ-12 та іншими чинниками прогресування ХГН з нефротичним синдромом та артеріальною гіпертензією (систолічним та діастолічним АТ, протеїнурією, креатиніном, ШКФ, також з віком хворих та тривалістю перебігу хвороби).

6. Відмічені позитивні кореляційні зв’язки між ІЛ-6 та ІЛ-12. Максимальне при ХХН I стадії (r=+0,6;p<0,05) та поступово зменшуються по мірі прогресування гломерулонефриту (при ХХН II стадії - r=+0,5;p<0,05; ХХН III стадії - r=+0,4). При ХХН IV стадії знову з’являється підвищення кореляційного зв’язку між інтерлейкінами (r=+0,7;p<0,05), а при термінальній уремії кореляційні зв’язки зникають (r=+0,1).

7. Підвищення рівня ІЛ-6 в крові відображає активність запалення гострої фази при гломерулонефриті, максимально виражену при ХХН III стадії та зменшується при подальшому прогресуванні хвороби. Рівень ІЛ-12 в крові відповідає темпам прогресування фібропластичних, склеротичних процесів, які найбільш виражені при нефротичному синдромі при ХХН IV та V стадії.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У процесі динамічного спостереження за хворими на хронічний гломерулонефрит з цілю поліпшення діагностики та прогнозування перебігу хвороби рекомендується дослідження вмісту ІЛ-6 та ІЛ-12 в крові. Підвищення рівня ІЛ-12 та зниження рівня ІЛ-6 в крові в динаміці перебігу гломерулонефриту може використовуватися як критерій несприятливого прогнозу.
2. Дослідження рівня ІЛ-6 в крові може використовуватися як критерій активності імунозапального процесу в нирках.
3. Дослідження рівня ІЛ-12 в крові рекомендується для діагностики інтенсивності склеротичних процесів при хронічному гломерулонефриті.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Абрамова Т.В. Нейтрофилы при гломерулонефрите//Нефрология. – 2005. – Т.9, № 2 – С. 30-41.
2. Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной системы//Иммунология. – 1999. – № 3. – С. 62-64.
3. Акмаев И.Г. Взаимодействие основных регулирующих систем (нервной, эндокринной, иммунной) и клиническая манифестация их нарушений //Иммунологическая медицина. – 1997. – № 16. – С.8-13.
4. Алиев Р.А. Роль этиологических и других факторов в развитии хронической почечной недостаточности//Нефрология и диализ. – 2001. – Т.3, № 3. – С. 358-364.
5. Аткинс Р. Гломерулонефриты//Нефрология и гемодиализ. – 2000. – № 4. – С. 225-230.
6. Бездетко Т.В. Прогностические критерии хронического гломерулонефрита//Врачебная практика. – 2001. – № 3. – С. 53-57.
7. Бездетко Т.В. Сучасні уявлення про стрес-обумовлені імунологічні порушення у хворих на хронічний гломерулонефрит//Актуальні проблеми нефрології: Зб. наук. праць (Вип. 5)/За ред. Т.Д. Никули. – К.: Задруга, 2001. – С. 76-79.

8. Бова А.А. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии // Мед. новости. – 2001. – №1. – С.25-29.

9. Богомазова С.Ю., Гладких О.П., Иванов А.А. и др. Цитокины и внеклеточный матрикс при экспериментальных гломерулопатиях//Арх. пат. – 1997. – № 6. – С. 45-50.

10. Бреннер Б.М., Тишер К.К. Иммунопатология гломерулярных поражений почек//Современная нефрология. II Международный нефрологический семинар: Сб. докл. – М., 1997. – C. 173.

11. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек//Нефрология. – 1999. – Т. 3, № 4. – С. 23-26.

12. Ватурина Т.В., Сергеева Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита //Нефрология и диализ. – 2002. – Т.4, № 4. – С. 232-239.

13. Власенко М.А., Ромасько Н.В. Механизмы развития гломерулосклероза при хроническом гломерулонефрите//Украинский терапевтический журнал. – 2003. – № 1. – С. 19-24.

14. Гейниц О.А., Калюжин В.В., Пак Ю.Д. и др. Цитокиновый статус у пациентов с хронической почечной недостаточностью//Сборник трудов ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – Санкт-Петербург, 2004. – С. 33.

15. Гістологічна класифікація, глосарій та морфологічна характеристика первинних гломерулярних захворювань (методичні рекомендації)/М.О. Колесник, В.М. Непомнящий, А.М. Романенко та ін. – Київ, 2003. – 24 с.

16. Гогин Е.Е. Артериальная гипертония и почки//Тер. Арх. – 1997. – № 6. – С. 65-68.

17. Демьянова А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. //Цитокины и Воспаление. – 2003. – Т.2, № 3. – С. 20-34.

18. Джаналиев Б.Р., Пальцева Е.М., Варшавский В.А. и др. Экспрессия некоторых цитокинов и факторов роста при гломерулопатиях//Нефрология и диализ. – 2003. – № 3. – С. 211-215.

19. Дудар І.О. Вікові аспекти патогенезу, перебігу та лікування гломерулонефриту у дорослих: Автореф. дис. докт. мед наук/Київ, 2000. – 20 с.

20. Дядык А.И. Клинико-морфологическая характеристика различных морфологических форм хронического гломерулонефрита//Матеріали XIV З’їзду терапевтів України. – Київ, 1998. – С. 496.

21. Зуб Л.О. Прогнозування перебігу хронічного гломерулонефриту з нефротичним синдромом у хворих зі збереженою функцією нирок//Актуальні проблемі нефрології (Вип.13): Зб. наук. праць/НМУ МОЗУ/За ред. Т.Д. Никули. – К.: Задруга, 2007. – С. 58-64.

22. Иванов А.А., Гладких О.П., Шилов Е. М. и др. Влияние ряда цитокинов на пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию внеклеточного матрикса при анти-ГБМ-нефрите//Вестн. Рос. АМН. – 1995. – № 5. – С. 52-56.

23. Иванова О.В., Соболева Г.П., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы)//Тер. арх. – 1997. – № 6. – С.75-78.

24. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек//Нефрология и диализ. – 2001. – Т.3, № 3. – С. 314-317.

25. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В. Межклеточные взаимодействия в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения//Нефрология и диализ. – 2002. – Т.4, № 4. – С. 255-259.

26. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г. Некоторые патогенетические аспекты прогрессирования хронического гломерулонефрита//Нефрология и диализ. – 2003. – № 1. – С. 1-6.

27. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В. Костное ремоделирование как модель межклеточных взаимодействий//Нефрология и диализ. – 2004. – Т.6, № 1. – С. 11-15.

28. Каюков И.Г., Есаян А.М., Кучер А.Г., Ермаков Ю.А. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита//Нефрология. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 7-14.

29. Кетлинский С.А., Калиниченко О.Н. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета//Иммунология. – 1995. – № 5. – С. 30-44.

30. Ковальчук Л.В. Новый класс биологически активных пептидов – иммуноцитокинов в клинической практике//Иммунология. – 1997. – № 1. – С. 58-61.

31. Колесник М.О., Лапчинська І.І. Механізми виникнення і прогресування ренопаренхімної гіпертензії // Лікарська справа. – 1996. – № 5 - 6. – С. 27-32.

32. Команденко М.Е., Шостка Г.Д., Основные механизмы развития тубулоинтерстициальных повреждений при болезнях почек//Нефрология. – 2000. – № 1. – С. 10-16.

33. Конькова Н.Е., Бургал А., Длин В.В. Современные представления о ренин-ангиотензиновой системе и ее роли в регуляции артериального давления//Нефрология и диализ. – 2001. – Т.3, № 2. – С. 243-248.

34. Корякова Н.Н. Патогенетические особенности различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита//Нефрология. – 2000. – Т.9. – № 1. – С. 58-62.

35. Краснова Т.Н., Швецов М.Ю., Иванова Л.В., Медведева Т.Ю. Современные возможности лечения гломерулонефритов//Тер. арх. – 2001. – Т.73, № 6. – С. 76-78.

36. Кутырина И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертонии//Нефрология. – 2000. – Т.4, № 1. – С. 112-115.

37. Кутырина И.М., Михайлов А.А. Почки и артериальная гипертензия//Нефрология (руководство для врачей) – М. Медицина, 2000. – С. 164-187.

38. Лавилъ М. Роль артериальной гипертонии в прогрессировании почечной недостаточности, эффективность антигипертензивной терапии//Нефрология. – 2000. – Т.4, № 1. – С. 119-121.

39. Лифшиц Н.Л., Кутырина И.М. Роль ренин-ангиотензинальдостероновой системы в патогенезе артериальной гипертонии при хронической почечной недостаточности//Тер. Арх. – 1999. – № 6. – С. 64-67.

40. Малая Л.Т., Топчий И.И. Клиническая нефрология//Международный семинар нефрологов. – Харьков: НИИ Терапии, 2001.

41. Малкоч А.В., Майданник В.Г., Курбанова Э.Г. Физиологическая роль оксида азота в организме (часть 1)//Нефрология и диализ. – 2000. – Т.2, №1-2. – С. 69-75.

42. Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия//Иммунология. – 1999. – № 5. – С.5-8.

43. Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Смке Г.В. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертонией//Материалы Всероссийской научно-практической конференции “Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечение артериальной гипертензии”. Москва, 2001. – С. 158.

44. Мухин Н.А. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертония//Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 109-111.

45. Мухин Н.А. Клинические аспекты прогрессировать нефритов//Врачебная практика. – 1997. – № 4. – С. 12-18.

46. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Кутырина И.М. и др. Протеинурическое ремоделирование тубулоинтерстиция - мишень нефропротекторной терапии при хронических заболеваниях почек//Тер. Архив. – 2002. – № 6. – С. 5-11.

47. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Бобкова И.Н. и др. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите//Вестник РАМН. – 2005. – № 1. – С. 3-8.

48. Насонов Е.Л. Современные иммунологические исследования при хронических воспалительных и аутоимунных заболеваниях//Тер. архив. – 2001. – № 8. – С. 46-50.

49. Насонов Е.Л. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы. По материалам читательской конференции РМЖ//РМЖ. – 2001. – Т.9, № 12. – С.4-7.

50. Неверов Н.И., Ставская Е.В., Калина И.Б., Швецов М.Ю., Захарова Е.В., Шилов Е.И. Влияние патогенетической терапии на уровень холестерина в сыворотке крови у больных гломерулонефритом//Тер. арх – 2001. – Т. 73, № 6. – С. 37-40.

51. Нестерова И.В., Колесникова Н.В. Цитокиновая реакция и функциональная система нейтрофильных гранулоцитов//Гематология и трансфузилогия. – 1999. – Т.44, № 2. – С. 43-47.

52. Николаев А.Ю. Хроническая почечная недостаточность: клиника, диагностика, лечение//Русский медицинский журнал. – 2000. – № 3. – С. 138-144.

53. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. – М.:МИА,1999. – 362 с.

54. Никитина Е.Ю., Мальцева С.В., Чураков Г.В. Влияние нативных липопротеинов низкой плотности на продукцию цитокинов//Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 20.

55. Никула Т.Д. Суттєве зниження швидкості клубочкової фільтрації у літньому та старечому віці не обов’язкове: чи правомірне визначення цього показника за віковими формулами?//Актуальні проблеми нефрології. – 2007. – № 13. – С.7-12.

56. Никула Т.Д., Синяченко О.В., Семидоцька Ж.Д. Пропедевтична нефрологія. – К.: „Задруга”, 2003. – 148 с.

57. Никула Т.Д. Хронічна ниркова недостатність. – К.: „Задруга”, 2001. – 516 с.

58. Никула Т.Д. Діагностика хронічної ниркової недостатності//Актуальні проблеми нефрології. 36 наук. праць. – Вип. 4. – Київ. – 2000. – С. 10-23.

59. Никула Т.Д. Діагностика гломерулонефриту та хронічної ниркової недостатності. – К.: „Задруга”, 2000. – 136 с.

60. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Диагностика болезней почек: В 6 т./Руководство для врачей. – М.: Мед. лит., 2002. – Т.5. – С. 349-469.

61. Оспанова Т.С., Халанский А.А. Свободнорадикальные процессы при гломерулонефрите//Український терапевтичний журнал. – 2000. – Т. 2, №1. – С. 58-62.

62. Останин А.А. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флюориметрии//Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4, №2. – С.12-14.

63. Пальцев Н.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина.,1995. – 223 с.

64. Паунова С.С. Ангиотензин II – современное представление о патогенезе нефросклероза//Нефрология и диализ. – 2003. – Т.5, № 4. – 6 с.

65. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Марков Х.М. Роль цитокинов в развитии нефропатий у детей//Материалы С.-Петерб. нефрологического семинара. – 2002. – С. 35-39.

66. Пинегин Б.В., Чередеев А.Н., Хаитов Р.М. Оценки иммунной системы человека: сложности и достижения//Вестн. РАМН. – 1999. – № 5. – С. 11-15.

67. Пиріг Л.А. Клінічна класифікація гломерулонефриту – пора домовитися і прийняти//Ваше здоров’я. – 2002. – № 13. – С.39-84.

1. Пиріг Л.А., Дудар І.А. Дисліпідемія при гломерулонефриті (нефротичному синдромі) та значення для прогресування захворювань нирок//Врачебная практика. – 2000. – № 2. – С. 13-20.
2. Пиріг Л.А. Механізми і шляхи подолання резистентності перебігу захворювань нирок в терапевтичній клініц//XIV З’їзд терапевтів України. Тези доповідей. – Київ, 1998. – 134 с.
3. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом. (Сообщение I)//Нефрология. – 1997. – Т.1, № 2. – С. 45-52.
4. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных с хроническими гломерулонефритом. (Сообщение II)//Нефорология. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 30-36.
5. Ратнер М.Я., Серов В.В., Варшавский В.А. Прогностические факторы ускоренного прогрессирования хронического гломерулонефрита и хронических невоспалительных нефропатий//Тер. архив. – 1998. – Т.70, №6. – С. 7-11.
6. Ратнер М.Я. Современное представление о значении медиаторов в патогенезе фиброза почечного интерстиция//Тер. арх. – 1999. – № 12. – С. 87-88.
7. Ратнер М.Я., Стенина И.И. Значение клинического и морфологического типов хронического гломерулонефрита и тубулоинтерстициальных изменений для прогноза прогрессирования заболевания//Клин. мед. – 1999. – №1. – С. 30-33.
8. Ренц Дун Б., Андерсон Ш., Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней//Современная нефрология. II международный нефрологический семинар: Сб. докл. – Москва, 1997. – С.162-172.
9. Ритц Е. Артериальная гипертония при заболеваниях почек//Современная нефрология II Международный нефрологический семинар Сб. докл. – Москва, 1997. – С. 103.
10. Рябов С.И. Лечение хронической почечной недостаточности// С - Петербург: Фолиант, 1997. – 448 с.
11. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология//С - Петербург. Лань, 1997. – 300 с.
12. Рябов С. И. Нефрология/Спец лит: СПб, 2000. – 627 с.
13. Семідоцька Ж.Д., Бездітко Т.В. Деякі механізми регуляцій канальцевих функцій у хворих на латентну форму хронічного гломерулонефриту//Український радіологічний журнал. – 2000. – № 3. – С. 248-250.
14. Семидоцкая Ж.Д., Оспанова Т.С., Бильченко О.С., Чернякова И.А, Мисюра О.И., Авдеева О.В. Факторы прогрессирования хронической почечной недостаточности: современный взгляд на проблему//Експериментальна i клінічна медицина. – 2000. – № 1. – С. 63-65.
15. Семидоцкая Ж.Д., Оспанова Т.С. Хроническая почечная недостаточность: течение и факторы прогрессирования//Сборник научных трудов: Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века. – Харьков, 2000. – С. 564-569.
16. Семидоцкая Ж.Д., Оспанова Т.С., Бильченко О.С., Чернякова И.А., Мисюра О.И. О проблемах прогрессирования хронической почечной недостаточности // Врачебная практика. – 2002. – № 2. – С. 17-22.
17. Семидоцька Ж.Д., Чернякова І.О. Сучасна парадигма прогресування хронічної хвороби нирок – досягнення і перспективи//Актуальні проблемі нефрології (Вип..13): Зб.наук.праць/НМУ МОЗУ/За ред. Т.Д. Никули. – К.: Задруга, 2007. – С. 180-183.
18. Сенников С.В. Методы определения цитокинов//Цитокины и воспаление. – 2005. – Т4., №1. – С. 21-27.
19. Серов В.В., Варшавский В.А., Иванов А.А. Морфология гломерулонефрита//Нефрология/Под ред. И.Е. Тареевой и др. – М.: Медицина, 2000. – С. 211-224.
20. Серов В.В. Эволюция понятия «гломерулонефрит»//Клин. мед. – 2000. – Т.78, № 9. – С. 5-7.
21. Сибиряк С.В., Сергеева С.А. Цитокины и микросомальное окисление. – Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т.61, № 5. – С.75-80.
22. Симбирцев А.С. Интерлейкин 8 и другие хемокины//Иммунология – 1999. – № 4. – С.9-13.
23. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма//Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С.9-14.
24. Синяченко О.В., Игнатенко Г.А., Мухин И.В. Ремоделирование тубулоинтерстиция и роль нефропротекции в прогрессировании хронических гломерулонефритов//Нефрология. – 2006. – Т.10, № 1. – С. 99-102.
25. Смирнов А.В. Дислипопротеидемии и проблемы нефропротекции//Нефрология. – 2002. – № 2. – С. 8-14.
26. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. Превентивный подход в современной нефрологии//Нефрология. – 2004. – № 2. – С. 7-15.
27. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек//Нефрология. – 2004. – № 4. – С. 89-99.
28. Соловьев А.Г., Резников Л.Л., Назаров П.Г. Провоспалительные цитокининдуцирующие свойства ангиотензина II и механизм антицитокиновых эффектов ингибитора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла//Цитокины и воспаление. – 2006. – Т.5, № 3. – С. 40-45.
29. Ставская В.В., Рябов С.С., Клемина И.К. О клиническом значении турбулоинтерстициальных изменений при хроническом гломерулонефрите//Клин. медицина. – 1998. – Т. 66, № 10. – С. 125-130.
30. Старченко Т.Г. Факторы эндотелиальной дисфункции больных гипертонической болезнью//Современные проблемы клиники внутренних болезней. Сборник научных трудов. – Харьков: Оригинал, 1997. – С. 58-59.
31. Тареева И.Е. Нефрология. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – 688 с.
32. Тареева И.Е., Кутырина И.М., Швецов М.Ю. и соавт. Ангиотензин II как фактор прогрессирования хронических нефритов//Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 3. – С. 69-72.
33. Томилина Н.А. Механизмы прогрессирования хронической почечной недостаточности//Сборник материалов международного нефрологического симпозиума. – М., 1998. – С. 7-13.
34. Топчий И.И. Роль оксида азота в регуляции функции почек при прогрессирующих гломерулопатиях//Укр. терапевтический журнал. – 2003. – № 1. – С. 72-77.
35. Федорова Н.Д., Ратнер М.Я., Стенина И.И. Прогнозирование ускоренного прогрессирования хронического гломерулонефрита на основании клинических и гистологических данных//Тер арх. – 1999. – Т. 71, № 6. – С. 27-30.
36. Фрейдлин И.С. Дефекты цитокиновой сети и принципы их коррекции//Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 23-24.
37. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков//Иммунология. – 1999. – №2. – С. 28-32.
38. Фрейдлин И.С. Интерлейкин-12- ключевой цитокин иммунорегуляции//Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 5-9.
39. Хронічна ниркова недостатність/Пиріг Л.А., Іванов Д.Д., Таран О.І. та ін. – К,: ”Аврора плюс“, 2004. – 96 с.
40. Цитокины человека и связанные с ними молекулы. ЗАИ «БиоХимМак»[Електр.ресурс]//laboratory.zusmedserv.com./immunstatus/citokin. – 2005. – 25 с.
41. Черний В.В. Особенности нарушения липидного обмена у больных хроническим гломерулонефритом на разных стадиях хронической почечной недостаточности//XIV З’їзд терапевтів України. Тези доповідей. – К., 1998. – С. 134.

109. Чернякова Н.С. Состояние функции эндотелия у больных артериальной гипертонией при лечении эналаприлом//Материалы Всероссийской научно-практической конференции “Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечение артериальной гипертензии”. Москва, 2001. – C.184.

1. Чиж А.С. Гломерулонефрит (Нефрология в терапевтической практике)//Минск: Вышэйшая школа, 1998. – С. 143-249.

111. Швецов М.Ю. Современные проблемы заместительной терапии хронической почечной недостаточности и торможения прогрессирования болезней почек//По материалам 36 конгресса Европейской ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) (Мадрид,1999). Нефрология и диализ. – 2000. – Т.2, №1-2. – С. 110-113.

1. Шилов Е.Н. Иммунопатология болезней почек//Нефрология. – Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – С. 132-144.
2. Шишкин А.Н., Кирилюк Д.В. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек//Нефрология. – 2005. – Т.9, № 2. – С.16-21.
3. Шестакова М.В. Нефропротекция: роль артериального давления в прогрессировании патологии почек. Зависит ли нефропротективный эффект от выбора антигипертензивного препарата?//Тер. арх. – 2001. – Т. 73, №6. – С.64-66.
4. Шубич М.Г., Авдеева М.Г., Вакуленко А.Д. Адгезивные межклеточные взаимодействия//Арх. Патологии. – 1997. – Т.59, № 16. – С. 3-9.
5. Шулутко Б.И. Все ли гладко в учении о гломерулонефрите?//Нефрология. – 2005. – Т.9, № 3. – С. 106-114.
6. Шулутко Б.И., Макаренко С.Б., Шумилкин В.Р. Гломерулонефриты. СПБ.: Ренкор., 2002. – 214 с.
7. Шулутко Б.И., Макаренко С.Б. Гломерулонефрит XXI веке. Часть 2 Лечение гломерулонефритов//Новые СПБ врачебные ведомости. – 2002. – №2. – С. 19-28.
8. Шулутко Б.И. Концепция гломерулонефрита как нозологии//Нефрология. – 2002. – Т.6, № 2. – С. 102-108.
9. Шулутко Б.И.Нефропатии как сосудистая патология//Нефрология. – 2003. – Т.7, № 4. – С. 21-28.
10. Щербань Т.Д., Топчий И.И. Изменение активности цитокинов и межклеточной адгезии нейтрофильных гранулоцитов у больных с прогрессирующей нефропатией в динамике лечения//Украинский терапевтический журнал. – 2003. – № 2 – С.52.
11. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии//Иммунология. – 1997. – № 5. – С.7-13.
12. Ющук И.Д., Валишин Д.А., Сахаутдинова Г.В., Сибиряк С.В. Динамика цитокинов у больных с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом//Эпидем. и миф.болезни. – 1999. – № 4. – С. 36-37.
13. Alatrash G., Hutson T. E., Molto L. Clinical and immunologic effects of subcutaneously administered IL-12 and IFN-α-2b: phase 1 trial of patients with metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma//JCO. – 2004. – Vol.22. – P. 2891-2900.
14. Akira Fujimori, Hidemune Naito et al. Adsorption of complement, cytokines, and proteins by different dialysis membrane materials: evaluation by confocal laser scanning fluorescence microscopy//Art. Organs. – 1998. – Vol.12. – P. 1014-1017.
15. Atkihs R.C., Nikolic-Paterson D.J., Lan H.Y. Tubulointerstitial damage in glomerular disease: its role in the progression of renаl damage // Nephro. – 1996. – Vol.2. – P.2-6.
16. Athie-Morales V., Smits H.H., Cantrell D.A., Hilkens C.M. Sustained IL-12 signaling is required for Th1 development//J. Immunol. – 2004. – Vol. 172. – P. 61-69.
17. Benedetta Bussolati, Filippo Mariano, L Biancone, R Foa, S David, V Cambi, G Camissi. Interleukin-12 is synthesized by mesangial cell and stimulates platelet-activating factor synthesis, cytoskeletal reorganization, and cell shape change//Am J of Pathology. – 1999. – Vol.154, № 2. – P. 623-632.
18. Bolton C.H., Downs L.G., Victory J.G. et al Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflamatory cytokines//Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol.16. – P. 1189-1197.
19. Bonafe M., Olivieri F., Cavallone L. et al. A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity//Eur J. Immunol. – 2001. – Vol. 31. – P.2357-2361.
20. Boswell R.N., Yard B.A., Schrama E. Interleukin-6 production by human proximal tubular epithelial cells in vitro: analysis of the effect of interleukin-1 and others cytokines//Nephrol. Dial. Transplant. – 1994. – Vol.9, №6. – P. 599-606.
21. Brown E., Lacassae-M., Moreau C., Lebel M., Kingma I., Grose J.H. Endhothelin ETA receptor blockade prevents the progression of renal failure and hypertension in uraemic rats//Nephrol. Dial. Transplant. – 1999. – Vol.14. – P.1881-1888.
22. Bussolati B., Mariano F., Biancone L et al. Interleukin-12 is synthesized by mesangial cells and stimulates platelet-activating factor synthesis, cytoskeletal reorganization, and cell shape change//Am J Pathol. - 1999. - Vol.154. - P.623-632.
23. By Lars Rogge, Barberis-Maino L, Mauro Biffi et al. Selective expression of an interleukin-12 receptor component by human T helper 1 cells//J. Exp. Med. - 1997. - Vol.185, № 5. - P. 825-832.
24. Caglar K., Peng Y., Pupim L.B. et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis // Kidney Int. - 2002. - Vol.62. – P.1408-1416.
25. Chen H.C., Guh JY, Chang JM, Lai YH. Differential effects of FMLP- activated neutrophils from patients with IgA nephropathy enhanced endothelin 1 production of glomerular mesangial cells//Nephrol. - 2001. - Vol.89. - P. 274-279.
26. Coelho S.N., Saleem S., Konieczny B.T. et al. Immunologic determinants of susceptibility to experimental glomerulonephritis: role of cellular immunity//Kidney Int. – 1997. – Vol.51. – P. 646-652.
27. Corwin E.J. Understanding cytokines. Part 1: Physiology and mechanism of action//Biol.Res.Nurs. - 2000. - Vol.2, № 1. - P.30-40.
28. Corwin E.J. Understanding cytokines. Part 2: Implications for nursing research and practice//Biol.Res.Nurs. – 2000. – Vol.2, № 1. – P.41-48.
29. Couser W.G. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis // Nephrol. Dial. Transplant. - 1998. - Vol. 13. - P.10-15.
30. D'Amico G., Ferrario F., Rastaldi M.P. Tubulointerstitial damage in glomerular disease: its role in the progression of renal damage//Am J Kidney Dis. – 1995. - Vol.26. - P.124-132.
31. D'Andrea A., Aste Amezaga M., Valiante N.M., Ma X. et al. IL-10 inhibits human lymphocyte interferon production by suppress natural killer cell stimulatory factor IL-12 synthesis in accessory cells//J. Exp. Med. - 1993. - Vol. 178. - P.1041-1048.
32. David S., Biancone L., Caserta C., Bussolati B., Gambi V., Camussi G. Alternative pathway complement activation induces proinflammatory activity in human proximal tubular epithelial cells // Nephrol. - Dial. Transplant. - 1999. - Vol. 12, №1. - P. 51-56.
33. De Fijter J.W., Daha M.R, Scbroeiiers W.E. et al. Increased IL-10 production by stimulated whole blood cultures in primary // IgA ne ropathy Clin. Exp. Immunol. – 1998. – Vol. 11. – P. 429-434.
34. De Vriese A.S., Endlich K., Elger M. et al. The role of selectins in glomerular leukocyte recruitment in rat anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis//J Am Soc Nephrol. - 1999. - Vol.10. - P. 2510-2517.
35. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury//J Am Pathol. - 2006. - Vol.169, №1. - P. 21-31.
36. Eberhardt W., Beeg T., Beck К.-F., Walpen S., Gauer S. Nitric oxide modulates expression of matrix metalloptoteinase-9 in rat mesangial cells//Kidney Int. - 2000. - Vol. 57. - P. 59 - 69.
37. Eddy A. Growth factors in interstitial diseases//Ped. Nephrol. - 1998. - Vol.12. - P.7- 41.
38. Fan X., Oertly B., Wutrich R.P. Up-regulation of tubular epithelial IL-12 in autoimmine MRL-Fas Irp mice with renal injury//Kidney Int. – 1997. – Vol.52. – P. 79-86.
39. Fine L.G., Ong A.C.M., Norman J.T. Mechanisms of tubulointerstitial injury in progressive renal diseases//Eur. J. Clin. Invest. – 1993. – Vol.23. - P.259-265.
40. Fernandez-Real J.M., Vayreda M., Richart C. et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women//J Clin Endocrinol Metab. - 2001. - Vol. 86. - P.1154-1159.
41. Fumiaki Nogaki, Eri Muso, Ikei Kobayashi, Kiichi Shirakawa et al. Interleukin-12 induces crescentic glomerular lesions in a high IgA strain of ddY mice, independently of changes in IgA deposition//Nefrol. Dial. Transpl. - 2000. - Vol.15, №8. - P. 1146-1154.
42. Gately M.K., Renzetti L.M., Magram J. et al. The IL-12/IL-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses//Annu. Rev. Immunol. - 1998. - Vol.16. - P. 495-521.
43. Gauldie J., Northeman W., Fey G. IL-6 functions as an exocrine hormone in inflammation//J. Immunol. - 1998. - Vol.144. - P. 3804-3808.
44. Ghielli M., Verstrepen W., Nouwen E., De Broe M.E. Regeneration processes in the kidney after acute injuy: role of infiltration cell // Exp. Neprrol. - 1998. - Vol.6, № 6. - P. 502-507.
45. Gollob J.A., Kawasaki H., Ritz J. Interferon-γ and IL-4 regulate T cell IL-12 responsiveness through the differential modulation of high-affinity IL-12 receptor expression // Eur. J. Immunol. - 1997. - Vol.27. - P. 647-652.
46. Guseppe D. Amiko. Tubulointerstitium as predictor of progression of Glomerular Diseases//Nefron. - 1999. - Vol. 83, №4. - P. 289-295.
47. Hall M.A., McGline E., Coakley G. et all. Genetic polymorphism of IL-12 p40 gene in emmune-mediated disease//Genes Immun. - 2000. - Vol.1, № 3. - P. 219-240.
48. Hara M., Yanagihara T., Kihara I. Urinary podocytes in primary focal segmental glomerulosclerisis // Nephrol.-2001. - Vol.89. - P. 342-347.
49. Heeringa P, Van Goor H, Iton-Lindstrom Y, Maeda N. Lack of endothelial nitric oxide synthase aggravates murine accelerated anti-glomerular dasement membrane glomerulonephritis//Am J Pathol. - 2000. - Vol.156, № 3. - P. 879-888.
50. Herbelin A., Urena P., Nguyen A.T., Zingraff J., Descamps-Latscha B. Elevated circulating levels of interleukin 6 in patients with chronic renal failure//Kidney int. – 1999. - Vol.39. - P.954-960.
51. Hruby Z., Smolska D., Filipowski H., RabczynskiY., Cieslar E. The importance of tubulointerstitial injury in the early of primary glomerular disease//J. Intern. Med. - 1998. - Vol. 243, №3. - P. 215-222.
52. Huang X.R., Holdsworth S.R., Tipping P.G. Th2 responses induce humorally mediated injury in experimental antiglomerular basement membrane glomerulonephritis//J Am Soc Nephrol. - 1997. - Vol.8. - P.1101-1108.
53. Huang D., Cancilla M.R., Morahan G. Complete primary structure, chromosomal localization and definition of polymorfhisms of the gene encoding the human interleukin-12 p40 subunit//Genes Immun. - 2000. - Vol.1, № 3. - P. 515-520.
54. Idasiak Piechocka I., Krzymanski M. The role of tubulointerstitial changes in progression of kidney function failure in patients with chronic glomerulonephritis // Przegl. Lek. - 1996. - Vol.53, № 5. - P. 443-453.
55. Ikei Kobayashi, Fumiaki Nogaki, Hitoshi Kusano et al. Interleukin-12 alters the physicochemical characteristics of serum and glomerular IgA and modifies glycosylation in a ddY mouse strain having IgA levels//Nephrol. Dial. Transpl. - 2002. - Vol.17, №12. - P. 2108-2116.
56. James M. Luther, James V. Gainer, Laine J. Murphey et al. Angiotensin II induces interleuksn-6 in humans through a mineralokorticoid receptor – dependent mechanism//Hypertension. - 2006. - Vol.48. - P.1050.
57. Jones S.A., Horiuchi S., Topley N., Yamamoto N., Fuller G.M. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease//FASEB. J. - 2001. - Vol.15. - P.43-58.
58. Johnson R., Klebanoff S.J., Couser W.G. Cellular mediators of immune injury: Neutrophils. In: Neilson EG, Couser W.G.//Immunologic Renal Diseases, Lippincott – Raven, Philadelphia, 1997. - P. 547-560.
59. Kapoor S. Interleukin-6 antagonists for the management of hypertension//Hypertension. - 2007. - Vol. 49, №3. - P. 18.
60. Kanellis J, Fraser S, Katerelos M, Power DA. Vascular endothelial growth factor is a survival factor for renal tubular epithelial cell//Am J Physiol renal Physiol. - 2000. - Vol.278. - P. F905-F915.
61. Kang DH, Anderson S, Kim YG, et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease//J Am Soc Nephrol. - 2000. - Vol.13. - P.806-812.
62. Kitching A.R., Huang X. R., Turner A.L. et al. The requirement for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in leukocyte-mediated immune glomerular injuri//J Am Soc Nephrol. - 2002. - Vol.13. - P.350-358.
63. Kitching A.R, Holdsworth SR, Tipping PG: INF-γ mediates crescent formation and cell-mediated immune injury in murine glomerulonephritis//J Am Soc Nephrol. - 1999. - Vol.10. - P.752-759.
64. Kitching A.R, Tipping PG, Holdsworth SR. IL-12 directs severe renal injury, crescent formation and Th1 responses in murine glomerulonephritis // Eur J Immunol. - 1999. - Vol.29. - P. 1-10.
65. Leal I.S., Smedegard B., Andersen P., Appelberg R. IL-6 and IL-12 participate in induction of a type 1 protective T-cell response during vaccination with a tuberculosis subunit vaccine//Infect. Immun. - 1999. - Vol.67. - P. 5747-5754.
66. Le Meur Y., Lorgeot V., Aldigier J.C., Wijdenes J., LcrouxRobert C., Praloran V.. Whole blood production of monocytic cytokines (IL-1b, IL-6, TNF-Ct, sIL-6R, IL-IRa) in haemodialysed patients//Neprol. Dial. Transplant. - 1999. - Vol. 14. - P. 24.
67. Little M.A., Dorman A., Walshe J.J. Mesangioproliferative glomerulonephritis with IG M deposition. Clinical characteristic and outcome // Nephrol. Dial.Transplant. - 1999. - Vol. 9. - P. 92-92.
68. Lucas S., Ghilardi N., Li J., de Sauvage F.J. IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naive CD4+T cells through stat1-dependent and – independent mechanisms // Proc. Natl. Acad. Sci. USA - 2003. - Vol.100. - P. 15047-15052.
69. Luther J.M., Brown N.J. Response to interleukin-6 antagonists for the management of hypertension // Hypertension. - 2007. - Vol.49, №3. - P. 19.
70. Manabe S, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension // J Cardiovasc Pharmacol. - 2005. - Vol.46. - P. 735-739.
71. Matsumoto K., Ohi H., Kanmatsuse K. Interleukin -10 and iterleukin -13 synergize to inhibit vascular permeability factor release by peripheral blood mononuclear cells from patients with lipoid nephrosis//Nephron. - 1997. - Vol. 77. - P. 212-218.
72. Matsumoto K, Ohi H., Kanmatsuse K. lnterleukin-4 cooperates with iterleukin-10 to inhibit vascular permeability factor release by peripheral blood mononuclear cells from patients with minimal change nephrotic syndrome//Am. J. Nephrol. - 1999. - Vol. 19. - P. 21-27.
73. Matsumoto K. Interleukin 10 inhibits vascular permeability factor release by peripheral blood mononuclear cells in patients with lipoid nephrosis//Nephrol. - 1997. - Vol.75. - P. 154-159.
74. Memoli B., Marzano L., et al. Hemodilysis-related lymphomononuclear release of IL-12 in patiens with end-stage renal disease//J of the American Society of Nephrology. - 1999. - Vol.10. - P. 2171-2176.
75. Memoli B. Cytokine production in haemodialysis//Blood Purification. –1999. - Vol.17, №2-3. – P.149-158.
76. Memoli B., Postiglione L., Cianciaruso B. et al. Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6 soluble receptor in uremic patients//Kidney Int. - 2000. - Vol. 58. - P. 417 - 424.
77. Nakahira M., Tomura M., Iwasaki M. et al. An absolute requirement for STAT4 and a role for IFN-γ as an amplifying factor in IL-12 infuction of the functional IL-18 receptor complex//J. Immunil. - 2001. - Vol.167. - P. 1306-1312.
78. Nardelli B., Zaritskaya L., Semenuk M. et al. Regulatory effect of IFN-kappa, a novel type 1 IFN, on cytokine production by cells of the innate immune system//J. Immunol. - 2002. - Vol.169. - P. 4822-4830.
79. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification//Am j Kidney Dis. - 2000 – Vol. 39 [Suppl 1]. - P. S1-S266.
80. Noronha I.L., Hag M., Saba SR. Role of IL-1 in renal ischemic reperfusion injury//J. Am. Soc. Nephrol. - 1998. - Vol.9. - P.614-619.

192. Oberbauer R., Rohomostr M., KQller E., Mayer G. Effects of AT1 and AT2 receptor blocade on angiotensin II induced apoptosis of renal proximal tubular cells//Nephrol. Dial. Transplant. - 1999. - Vol. 9. - P.A4-A4.

193. Ozenci V., Kouwenhoven M., Link H. Cytokines in multiple sclerosis: methodological aspects and pathogenic implications//Mult. Scler. – 2002. – Vol. 8. – P. 396-404.

194. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease//Ann Intern Med. - 1998. - Vol. 128. – P. 127-137.

195. Parrello T., Monteleone G., Cucchiara S. et al. Up-regilation of the IL-12 receptor-β2 Chain in Crohn’s diseas//J. Immunol. - 2000. - Vol.165. - P.7234-7239.

196. Pecoits-Filho R., Barany P., Lindhohn B., Heimburger O., Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment // Nephrol. - Dial Transplant - 2002. - Vol.17. - P. 1684 - 1688.

197. Pecoits Filho R., Nordfors L., Heimburger O. et al. Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease relation-ship with inflammation and body composition//Eur. J. Clin. Invest. – 2002. - Vol. 32. - P. 811-817.

198. Pertosa G., Grandaliano G. et al. IL-6, IL-8 and monocyte chemomatic peptide-1 gene expretion and protein synthesis are independently modulated by hemodialysis membranes // Kidney International. - 1998. - Vol.54. - P. 570-579.

199. Petrica L., Raica M., Shiller A et al. Prognosis markera of tubulointerstitial injiry in mesangiocapillary glomerulonephritis type//Nephrol. Dial. Transplant. - 1999. - Vol.9. - P.A29-A29.

200. Pecoits-Filho R., Heimburger O., Lindhohn B., Barany B., Stenvinkel P. Interleukin-6 system is associated with renal function in end-stage renal disease // Blood Purif. – 2002. - Vol. 20. - P. 511.

201. Presk D.H., Yang H., Minetti L.J. et al. A functional IL-12 receptor complex is composed of two β-type cytokine receptor subunits//Proc. Natl. Acad. Sci USA. - 1996. - Vol.93. - P. 14002-14007.

202. Ralston D.R., Marsh C.B., Lowe M.P., Wewers M.D. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce monocyte IL-8 release. Role of surface proteinase-3, alpha-1 antilrypsin, and FC-gamma receptors//J. Clin. Invest. – 1997. - Vol.100, №6. - P.1416-1424.

203. Ramesh G., Zhang B., Uematsu S., Akira S., Reeves W.B. Endotoxin and cisplatin synergistically induce renal dysfunction and cytokine production in mice//Am J Physiol Renal Physiol. - 2007. - Vol. 293, № 1. - P. 325-332.

204. Rempel J.D., Wang M., Hayglass K.T. Failure of rIL-12 administration to inhibit established IgE responses in vivo is assotiated with enhanced IL-4 synthesis by non-B/non-T cells//Int. Immunol. - 2000. - Vol.12. - P. 1025-1034.

205. Remuzzi G., Ruggenti P., Benigni A. Understading the nature of renal disease progression//Kidney Int. – 1997. - Vol.51, №1. – P.2-15.

206. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma concentration of IL-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men//Circulation. - 2000. - Vol.101. - P. 1767-1772.

207. Richter A., Lohning M., Radbruch A. Instruction for cytokines expression in T- helper lymphocytes in relation to proliferation and cell cycle progression//J. Exp. Med. - 1999. - Vol.190. - P. 1439-1450.

208. Ring G.H., Lakkis F.G. T lymphocyte-derived cytokines in experimental glomerulonephritis: testing the Thl/Th2 hypothesis//Nephrol. - Dial Transplant. - 1998. - Vol. 13. - P.1101-1103.

209. Rogge L., Barberis-Maino L., Biffi M. et al. Selective e[pression of an IL-12 receptor component by human T helper 1 cells//J. Exp. Med. – 1997. – Vol.185. – P. 825-831.

210. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease//N Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. - P.115-126.

211. Rovin B. Chemokines as therapeutic targets in renal inflammation//Am J Kidney Dis. - 1999. - Vol. 34, № 4. - Р. 761-767.

212. Roy-Chaudhury P., Wu B., King G., Campbell M., Macleod A.M., Haites N.E., Simpson J.G., Power D. A. Adhesion molecule interactions in human glomerulonephritis : importance of the tubulointerstitium//Kidney Int. - 1996. - Vol. 49, № 1. - P.127-134.

213. Roy-Chaudhury P., Hillis G., Mc Donald S., Simpson J.G. Power D.A. Importance of the tubulointerstitium in human glomerulonephritis//Distribution of integrin chains beta 1, alfa 1 to 6 and alpha v.//Kidney Int. - 1997. - Vol. 52, № 1. - P. 103-110.

214. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M. et al. Angsotensin II activates nuclear factor-kB via AT1 and AT2 receptors in the kidney//Am J Pathol. - 2001. - Vol. 158. - P. 743-1756.

215. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Suzuki Y. et al. Proinflammatory actions of angiotensin II//Curr Opin Nephro Hypertens. - 2001. - Vol. 10. - P. 321-329.

216. Sahali D., Pawlak A., Valanciute A., et al. A novel approach to investigation of the pathogenesis of active minimal-change nephritic syndrome using subtracted cDNA library screening // J. Am. Soc. Nephrol. - 2002. - Vol.13. - P. 1238-1247.

217. Sareneva T., Julkunen I., Matikainen S. IFN-α and IL-12 induce IL-18 receptor gene in human NK and T cells // J. Immunol. - 2000. - Vol.165. - P. 1933-1938.

218. Segerer S., Nelson P. J., Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: From basic science to pathophysiologic and the therapeutic studies//J Am Soc Nephrology. - 2003. - Vol. 14. - P. 338-351.

219. Schlondorff D. Role of messangium in microcirculatory control//Blood Purif. - 1997. - Vol. 15. - P. 228-231.

220. Schudt Michael, Pauels Hans-Gerd. Glucocorticoids induce apoptosis in human monocytes: Potential role of IL - l β//J.Immunology. - 1999. – Vol.163, № 6. – Р. 3484-3490.

221. Schribner Belding H. Chronic renal disease and hypertension // Nephrol. Dialys. Transplant. - 1998. - Vol. 11. - P. 702 - 704.

222. Shankland SJ, Wolf G. Cell cycle regulatory proteins in renal disease: Role in hypertrophy, proliferation, and apoptosis//Am J Physiol Renal Physiol. – 2000. – Vol. 278. – P. F515-F529.

223. Sheerin N.S., Springall T., Caroll Mc. Et al. Protection against anti-glomerular basement membrane (gbm)-mediated nephritis in C3- and C4- deficient mice // J Clin Exp Immunol. - 1997. - Vol.110, № 3. - P. 403-409.

224. Stenvinkel P., Barany P., Heimburger O., Pecoits-Filho R., Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD; What is the role of interlcukin-6?//Kidney Int. - 2002. - Vol. 61 [Suppl 80]. – P. 103-108.

225. Stockand J.D., Sansom S.C. Regulation of filtration rate by glomerular mesangial cells in health and diabetic renal disease // Am. J. Kidney Dis. - 1997. - Vol.29. - P. 97-981.

226. Suberville S., Bellocq A., Fouqueray B. et al. Regulation of IL-10 production by -adrenergic agonists//Eur. J. Immunol. – 1996. – Vol. 26. – P. 2601-2605.

227. Takahashi T., Kubota M., Nakamura T., Ebihara I., Koide H. Interleukin-6 gene expression in peripheral, mononuclear cells from patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis//Ren Fail. - 2000. - Vol. 22. - P.345-354.

228. Thibodeaux D.K., Hunter S.E., Waldburger K.E. et al. Autocrine regulation of IL-12 receptor expression is independent of secondary IFN-γ secretion and not restricted to T and NK cells // J. Immunol. - 1999. - Vol.163. - P. 5257-5264.

229. Thomas S., Vanuystel J., Gruden G. et al. Vascular endothelial growth factor receptors in human mesangium in vitro and glomerular disease//J Am Soc Nephrol. – 2000. - Vol.11. - P. 1236-1243.

230. Timoshanko J.R., Kitching A.R., Holdsworth S.R., Tipping P.G. Interleukin-12 from intrinsic cells is an effector of renal injiry in crescentic glomerulonephritis//J Am Soc Nefrol. – 2001. – Vol. 12. – P. 464-471.

231. Tipping P.G., Kitching A.R., Huang X.R. et al. Immune modulation with IL-4 and IL-10 prevent crescent formation and glomerular injury in experimental glomerulonephritis//Eur. J. Immunol. - 1997. - Vol.27. - P. 530-537.

232. Tominaga K., Yoshimoto T., Torigoe K. et al. IL-12 synergizes with IL-18 or IL-1β for IFN-γ production from human T cells // Int. Immunol. - 2000. - Vol.12. - P. 151-160.

233. Tullus K. et al Interleukin-la and interleukin-I receptor antagonist in the urine of children with acute pyelonephritis and relation to renal scarring//Acta Paediatr. - 1996. - Vol.85. - P. 158-62.

234. Tullus K. et al. Soluble receptors to tumor necrosis factor and IL-6 in urine during acute pyelonephritis//Acta Paediatr. - 1997. - Vol. 86. - Р. 1198-1202.

235. Tullus K. Mechanisms of renal damage in UTI//Ped. Nephrol. - 1998. - Vol.12. - P. 7-39.

236. Turk U., Akbulut M., Yildiz A. et al. Comparative effect of oral pulse and intravenous calcinol treatment in hemodialysis patients: the effect on serum IL-1 and IL-6 levels and bone mineral density/ Nephron. - 2002. - Vol. 90. - P.188-194.

237. Van Veen T, Crusius JB, Schrijver HM et all. Interleukin-12p40 genotype plays a role in the susceptibility to multiple sclerosis//Ann Neur. - 2000. - Vol.50, № 2. - P.275.

238. Vora M., Romero U., Karasek M.A. IL-10 induces E-selectin on smoll and large blood vessel endothelial cells//J. Exp. Med. - 1996. - Vol. 184. - P. 821-829.

239. Wallenius V., Wallenius K., Ahren B. el at. IL-6-defitient mice develop nature-onset obesity//Nat. Med. - 2002. - Vol. 8. - P. 75-79.

240. Wang S.N, Yirschberg R. Tubular epitheal cell activation and interstitial fibrosis. The role of glomerular ultrafiltration of growth factors in the nefrotic syndrome and diabetic nephropathy//Nephrol Dial Transplant. – 1999. – Vol. 9. – P. 2072-2074.

241. Wang K.S., Frank D.A., Ritz J. IL-12 enhances the response of natural killer cells to IL-12 through up-regulation of the IL-12 receptor and STAT4//Blood. - 2000. - Vol.95. - P. 3183-3190.

242. Wang K.S., Zorn E., Rits J. Specific down-regulation of IL-12 signaling through induction of phosphor-STAT4 protein degradation//Blood. - 2001. - Vol.97. - P.3860-3866.

243. Wassink L., Vieira P.L., Smits H.H. et al. ICOS expression by activated human Th cells is enhanced by IL-12 and IL-23: increased ICOS expression the effector function of both Th1 and Th2 cells//J. Immunol. – 2004. – Vol. 173. – P. 1779-1786.

244. Welsh T.R., Beischel L. S., Frenzkl M., Witte D. Regulated expression of complement factor (in the human kidney//Kidney Int. - 1996. - Vol. 50, № 2. - P. 521-525.

245. Wollert K.C., Drexler H. The role of IL-6 in the failing heart//Heart Fail Rev. - 2001. - Vol. 6. - P. 95-103.

246. Wolf G., Zanner G., Schroeder R., R.A.K. Stahl. Transforming growth factor - beta mediates the angiotensin-II- induced stimulation of collagen type ІV synthesis in cultured murine proximal tubular cells//Nephrol. Dial. Transplant. 1996. - Vol. 11, № 2. - P. 263-270.

247. Wu X., Dolecki G.J., Sherry B. et al. Chemokines are expressed in a myeloid cell-dependent fashion and mediate distinct functions in immune complex gljmerulonephritis in rat//J Immunol. - 1997. - Vol.158. - P. 3917-3924.

248. Yeh S.S., Schuster M.W. Geriatric cachexia the role of cytokines//Am. J. Clin. Nutr. - 1999. - Vol. 70. - P.183-197.

249. Yudkm J.S., Kumari M., Humphries S.E., Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease is IL-6 the link?//Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 148. – P. 209-214.

250. Zhang X., Niessner A., Nakajima T. et al. IL-12 induces T-cell recruitment into the atherosclerotic plaque//Circ. Res. - 2006. - Vol.98. - P. 524-531.

251. Zindholm B., Axelsson J., Stenvinkel P. Update on IL-6 and its role in chronic renal failure // Nephrol Dial Tranplant. – 2003. - Vol. 18. - P.1042-1045.

## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>