

УДК 616.6114-09212008

Н. Ф. ЛАТИФОВА, А. М. ЭФЕНДИЕВ, Г. А. ДЖАФАРОВА, С. БАГИРОВА, Е. Е. ГУСЕЙНОВА  
/Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан/

## Изменение содержания цитокинов при диабетической нефропатии

### Резюме

В статье представлены результаты исследования содержания некоторых цитокинов у больных диабетической нефропатией (ДН) в начальной (21 больной) и терминальной (24 больных) стадиях хронической почечной недостаточности (ХПН). Результаты исследования показали, что у больных с ДН уровень провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови повышается, но наиболее значительные изменения наблюдались у больных в терминальной стадии ХПН. В содержании противовоспалительного цитокина IL-10 не было выявлено достоверного различия, по сравнению с контрольными значениями. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что провоспалительные цитокины непосредственно участвуют в развитии воспалительного процесса и прогрессировании ХПН.

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, хроническая почечная недостаточность, интерлейкины IL-6, IL-8, IL-10, фактор некроза опухоли TNF- $\alpha$

Диабетическая нефропатия (ДН) является одним из наиболее тяжёлых клинических осложнений сахарного диабета (СД) 2 типа. При диабете наблюдаются диффузный и узелковый варианты поражения клубочков. Узелковые формы часто встречаются при СД 2 типа, процесс постепенно прогрессирует, приводя в итоге к диабетическому гломерулосклерозу. Диабетический гломерулосклероз приводит к снижению клубочковой фильтрации и уменьшению количества функционирующих нефронов [2]. Длительное бессимптомное течение заболевания и сложный патогенез обуславливают позднюю диагностику ДН. Поздний диагноз и неадекватное лечение ДН приводят к прогрессированию и развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных СД. Тяжёлое течение заболевания и высокие показатели ранней смертности и инвалидности определяют актуальность изучения патогенеза ХПН при СД. Продолжаются активные исследования факторов, ответственных за прогрессирование почечной патологии у больных СД 2 типа. В данное время имеются многочисленные научные работы, посвященные изучению механизма развития ДН, хотя не все звенья патогенеза еще достаточно изучены. В патогенезе нефропатии при СД важную роль играют различные цитокины, которые участвуют в развитии тубуло-интерстициального воспаления в почечных клубочках [1, 3, 4]. Изучение роли цитокинов в развитии воспалительного процесса является актуальной задачей современной медицины в связи с разработкой и применением в терапевтических целях антагонистов их провоспалительного действия. На фоне хронической гипергликемии происходит неферментативное гликолизирование белков, что инициирует повреждение базальной мембраны почечных клубочков и миграцию тромбоцитов и молекул адгезии в очаг воспаления. В гломерулярных клетках после стимуляции усиливается секреция различных цитокинов, молекул адгезии и медиаторов воспаления [3, 6, 7]. Молекулы адгезии реализуют выход моноцитов из сосудистого русла и их проникновение в ткани. В резуль-

тате инфильтрации мезенгиальных, эндотелиальных и эпителиальных клеток нейтрофилами, моноцитами, иногда лимфоцитами, происходит нарушение структуры базальной мембраны и увеличение мезенгиального матрикса. Эти изменения приводят к глилинозу и склерозу почечных клубочков.

**Цель работы** – сравнительное изучение некоторых цитокинов на фоне изменения биохимических показателей на начальной и терминальной стадиях ДН.

### Материалы и методы исследования

Проведено биохимическое и иммунологическое исследование крови больных СД 2 типа, которые были поделены на 2 группы: 1) группа – 21 больной, получавший медикаментозное лечение – начальная стадия ДН; 2) группа – 24 больных, которые регулярно подвергались гемодиализу – терминальная стадия ДН – ХПН). Больные находились на лечении в отделении нефрологии Объединенной больницы нефтяников, г. Баку. Контрольную группу составили 17 практически здоровых лиц.

Концентрацию креатинина и мочевины в сыворотке крови определяли биохимическим методом с помощью реактивного набора «Lachema» (Чехия), концентрацию цитокинов IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови – иммуноферментным методом при помощи набора реактивов фирмы «Vector Best» (Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 7,0 путем вычисления значений средней арифметической (M) и средней ошибки (m). Для определения значимости различий в группах проводили определение t-критерия Стьюдента и степени вероятности – p. Статистическую оценку различий между группами проводили с помощью непараметрического критерия Уилкоксона – Манна – Уитни.

## Результаты и их обсуждение

Для уточнения тяжести и продолжительности заболевания сахарным диабетом у больных с ДН в сыворотке крови определяли уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина (табл. 1). При длительной гипергликемии у больных с ДН уровень глюкозы и гликогемоглобина значительно повышался [5].

В группе лечения начальной стадии ДН уровень HbA<sub>1c</sub> составил 11,5±0,6 %, а в терминальной стадии – 13,6±0,7 %. Уровни креатинина и мочевины также были значительно выше, по сравнению с контрольной группой, в обеих группах больных с ДН, но в терминальной стадии отмечены более высокие значения этих показателей. Концентрация креатинина и мочевины в сыворотке крови у больных в терминальной стадии составила 723,9±58,1 мкл/мл (контроль: 78,6±8,5 мкл/мл), что в 9,2 раза (p<0,001) превышало норму. Повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови указывает на увеличение скорости клубочковой фильтрации и отражает степень повреждения почек [2].

Согласно полученным результатам, в сыворотке крови у больных с ДН было выявлено значительное увеличение содержания цитокинов, повышение которых было наиболее выражено у больных в терминальной стадии ДН (табл. 2).

Концентрация IL-6 в группе исследуемых с ранней стадией ДН увеличилась в 3,9 раза (p<0,001) (8,9±0,6 пг/мл), а в терминальной стадии – в 5,9 раза (p<0,001) (12,6±1,3 пг/мл, контроль: 2,1±0,2 пг/мл) по сравнению с контролем.

Как показывают результаты исследования, у больных в группе ДН начальной стадии наблюдается статистически значимое увеличение содержания IL-8 и TNF-α, в 1,9 и 2,5 раза (p<0,001) по сравнению с контрольными значениями, соответственно. В терминальной стадии также было выявлено значительное повышение уровней IL-8 и TNF-α, в 2,5 (p<0,01) и 4,4 (p<0,001) раза по сравнению с контролем, соответственно. Содержание IL-10 в сыворотке крови в группах наблюдения статистически значимо не отличалось, его уровень в группе ДН начальной стадии составил 9,8±1,0 пг/мл, а в группе терминальной стадии – 14,1±1,1 пг/мл (норма: 13,4±1,7 пг/мл).

Согласно полученным результатам, выявлена положительная корреляция между повышением содержания IL-8 и TNF-α (p=0,382, p<0,01).

В обеих группах больных почечной патологией повышенные уровни IL-6 и IL-8 коррелируют с уровнем креатинина (p=0,676, p<0,01), что свидетельствует о роли IL-6 и IL-8 как основного фактора механизма развития ХПН.

IL-6 синтезируется, в основном, лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами, фибробластами, макрофагами и другими иммунокомпетентными клетками. Этот цитокин способен активировать продукцию антител В-клетками, экспрессию молекул адгезии, вызывает пролиферацию фибробластов в очаге воспаления [8].

IL-8 является хемокином, ответственным за хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления. IL-8 синтезируется макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эпителия. Индукторами его продукции являются, в основном, IL-1, IL-3, TNF-α и др. IL-8 обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывает экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливает прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным белкам, является стимулятором полиморфноядерных нейтрофилов. При СД значительно возрастает концентрация IL-8

**Таблица 1.** Изменение уровня некоторых биохимических показателей у больных с диабетической нефропатией (M±m)

Показатели	Контрольная группа исследуемых, n=17	Группа медикаментозного лечения	
		начальная стадия ДН, n=21	терминальная стадия ДН (ХПН), n=24
HbA <sub>1c</sub> , %	4,9±0,2 (3,9–5,8)	11,5±0,6*** (6,7–16,1)	13,6±0,7*** (8,3–19,1)
Креатинин, мкмоль/л	78,6±8,5 (24,6–126,6)	267,6±26,1*** (82,1–444,8)	723,9±58,1*** (320–1253)
Мочевина, мкмоль/л	5,3±0,5 (1,8–8,5)	13,4±1,3*** (5,2–24,4)	28,3±1,1 (11,5–3)

Примечание: \*\*\* – p<0,001; \*\* – p<0,01; \* – p<0,05.

**Таблица 2.** Изменения концентрации цитокинов у больных с диабетической нефропатией (M±m)

Показатели	Контрольная группа, n=17	Группа медикаментозного лечения	
		начальная стадия ДН, n=21	терминальная стадия ДН, n=24
IL-6, пг/мл	2,1±0,2 (0,1–3,1)	8,3±0,6*** (2,6–14)	12,6±1,3** (2,9–22,6)
IL-8, пг/мл	12,4±1,2 (4,5–18,7)	24,1±2,1*** (9–38,3)	30,5±2,9*** (10,9–62,4)
IL-10 пг/мл	13,4±1,7 (0,3–23,5)	9,8±1,0 (3,2–15,3)	14,1±1,1 (4,5–24,5)
TNF-α, пг/мл	0,87±0,14 (0–1,8)	2,19±0,4** (0,5–7,8)	3,86±0,53*** (0,67–9,19)

Примечание. \*\*\* – p<0,001; \*\* – p<0,01; \* – p<0,05.

за счёт его гиперпродукции нейтрофилами и регулирует миграцию лимфоцитов в зону воспаления [6,7].

IL-10 продуцируется макрофагами, Cd5+В клетками, Cd4+Т клетками, а также моноцитами, и обладает выраженными противовоспалительными свойствами. Этот цитокин способен подавлять экспрессию IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α и металлопротеиназ. IL-10 блокирует Т-клеточный ответ на специфические антигены и ингибирует активность макрофагов, одновременно этот противовоспалительный эффект снижается В-клеточной пролиферацией и усилением экспрессии молекул комплекса гистосовместимости II класса.

TNF-α является индуктором секреции IL-8, молекул адгезии, металлопротеиназ, коллагеназ, хемокинов и протеогликанов [7, 8].

Функционирование цитокиновой сети при СД определяется взаимодействием между двумя его звеньями: провоспалительными и противовоспалительными. После адгезии моноцитов/макрофагов в эндотелии клубочков выделяются хемокины и провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и TNF-α. Провоспалительные цитокины участвуют в миграции и накоплении лимфоцитов, моноцитов и макрофагов в воспаленных и поврежденных участках почечного эпителия, тем самым активизируют воспалительные реакции. Снижение уровня противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, играет важную роль в активации воспалительного процесса [9,10].

Активация провоспалительных цитокинов у больных СД с ДН тесно связана с поражением эндотелия почечных канальцев, обусловленного повышенной концентрацией в крови креатинина и мочевины.

## Выводы

В развитии и прогрессировании ХПН принимают непосредственное участие IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ , определение их уровня у больных СД с ДН является диагностическим критерием при выявлении данного осложнения сахарного диабета.

## Список использованной литературы

1. Андреева А. С. Роль цитокинов в патогенезе сахарного диабета / А. С. Андреева, А. Ю. Хамнуева, О. В. Шагун // Сибирский медицинский журнал, (Иркутск). – 2005. – № 1. – С. 5–7.
2. Балаболкин М. И. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебова, В. М. Кремнинская // Сахарный диабет. – 1999. – № 1. – С. 2–6.
3. Батурина Т. В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита / Т. В. Батурина, Т. В. Сергеев // Нефрология и диализ. – 2002. – № 4. – С. 233–39.
4. Газизова Г. Р. Роль воспалительных цитокинов при диабетической нефропатии у беременных с сахарным диабетом 1-го типа / Г. Р. Газизова // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. № 1. – С. 105–109.
5. Значение определения гликозилированного гемоглобина и лактата плазмы для характеристики состояния детей и подростков, больных сахарным диабетом / Князев Ю.А., Вахрушева Л.Л., Сергеев Н.А. [и др.] // Педиатрия. – 1987. – № 9. – С. 62–64.
6. Рагимова Р. Р. Изучение некоторых цитокинов и иммунных параметров при хронической почечной недостаточности / Р.Р. Рагимова, Г. И. Азизова, А. М. Эфендиев // Цитокины и воспаления. – 2009. – № 4. – С. 16–21.
7. Juan F. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy / Juan F., Navarro-González, Carmen Mora-Fernández // Jasn Journal of the merican Society of Nephrology. – 2008. – Vol. 19, № 3. – P. 433–442.
8. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor-alpha in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy / Y. Moriwaki, T. Yamamoto, Y. Shibutani [et al.] // Metabolism. – 2003. – Vol 52, № 5. – P. 605–608.
9. Wada J. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy / J. Wada, H. Makino // Clinical Science. – 2013. – Vol. 124. № 3. – P. 139–152.
10. Systematic inflammation in dialysis patients with and stage renal disease cates and consequences / Yao Q., Axellson J., Hamburqer O. [et al.] // Minevra Ural. Nephrol. – 2004. – Vol.86 – P. 237–248.

## Резюме

### Зміни рівня цитокінів при діабетичній нефропатії

Н. Ф. Латифова, А. М. Ефендієв, Г. А. Джафарова, С. Багірова, Е. Е. Гусейнова

Азербайджанський медичний університет, Баку, Азербайджан

У статті наведені результати дослідження вмісту деяких цитокінів у хворих з діабетичною нефропатією (ДН) у початковій (21 хворий) і термінальній (24 хворих) стадіях хронічної ниркової недостатності (ХНН). Результати дослідження показали, що у хворих з ДН рівень прозапальних цитокінів IL-6, IL-8 і TNF- $\alpha$  в сироватці крові підвищується, але найбільш значні зміни спостерігали в хворих у термінальній стадії ХНН. Щодо рівня протизапального цитокіну IL-10 достовірної різниці, порівняно з контрольними значеннями, виявлено не було. Таким чином, отримані результати свідчать, що прозапальні цитокіни безпосередньо беруть участь у розвитку запального процесу і прогресуванні ХНН.

**Ключові слова:** діабетична нефропатія, хронічна ниркова недостатність, інтерлейкіни IL-6, IL-8, IL-10, фактор некрозу пухлин TNF- $\alpha$

## Summary

### Change in cytokines in diabetic nephropathy

N. F. Latifova, A. M. Efendiev, G. A. Cafarova, S. A. Baqirova, E. E. Quseynova

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

The article presents the results of a study of the content of some cytokines in patients with diabetic nephropathies (DN) in the initial (21 patients) and terminal stage (24 patients) – chronic renal failure (CRF). The results of the study showed that in patients with dv, the level of proinflammatory cytokines IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in the blood serum increases, but the most significant changes were observed in patients in the terminal stage of CRF. The results of the study showed that in patients with dv, the level of proinflammatory cytokines IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in the blood serum increases, but the most significant changes were observed in patients in the terminal stage of CRF. In the content of anti-inflammatory cytokine IL-10, there was no significant difference in comparison with the control values. Thus, it can be said that proinflammatory cytokines are directly involved in the development of the inflammatory process and in the progression of CRF.

**Key words:** diabetic nephropathy, chronic renal failure, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$