

ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЦИТОКИНОВОГО И ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ



Хамдамов Бахтиёр Зарифович¹, Эшбеков Мурод Абдимусаевич²

1 - Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара;

2 – Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЦИТОКИНЛАР ВА ИММУН СТАТУС КЎРСАТКИЧЛАРИ ЎРТАСИДАГИ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИК

Хамдамов Бахтиёр Зарифович¹, Эшбеков Мурод Абдимусаевич²

1 - Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.;

2 – Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

RELATIONSHIP BETWEEN CYTOKINE AND IMMUNE STATUS INDICATORS IN PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS

Khamdamov Bakhtiyor Zarifovich¹, Eshbekov Murod Abdimusaevich²

1 - Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara;

2 – Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@bsmi.uz

Резюме. Тадқиқот ишида диабетик оёқ синдроми билан касалланган 322 нафар беморни комплекс текшириши ва даволаш натижалари таҳлил қилинган. Барча беморлар икки гуруҳга бўлинади: асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳи. Асосий гуруҳни 137 (42,5%) бемор, таққослаш гуруҳини эса 185 (57,4%) бемор ташкил этди. Асосий гуруҳ беморлари, стандарт консерватив терапиядан ташқари, «БарваФлекс» фотон матрицали нурланиш ёрдамида электромагнит нурланиши билан тизза чуқурчаси майдонига контакт таъсири бажарилди. «БарваФлекс» фотон матрицали нурланишидан фойдаланган ҳолда электромагнит нурланиши таъсири базал қон оқимини сезиларли даражада оширади ва микроциркуляциядаги қон томирлардаги захира ҳажмини оширади.

Калит сўзлар: оёқлар диабетик ангиопатияси, электромагнит нурланиши, «БарваФлекс».

Abstract. The work analyzes the results of a comprehensive examination and treatment of 322 patients with diabetic foot syndrome. All patients are divided into two groups: the main group and the comparison group. The main group consisted of 137 (42.5%) patients, and the comparison group - 185 (57.4%) patients. Patients of the main group, in addition to standard conservative therapy, received contact exposure to the area of the popliteal fossa with electromagnetic radiation using a BarvaFlex photon matrix emitter. Exposure to electromagnetic radiation using the Barva-Flex photon matrix emitter significantly increases basal blood flow and increases the reserve capacity of the microcirculatory bed.

Key words: diabetic angiopathy of the lower extremities, electromagnetic radiation, BarvaFlex.

Актуальность исследования. Ведущую роль в развитии гломерулонефрита (ГН) играют иммунологические нарушения [2]. Цитокины являются локальными медиаторами, поэтому имеет смысл определять их уровни в биологических жидкостях (сыворотка, моча, плазма, цереброспинальная и синовиальная жидкости и др.). Дополнительную информацию о состоянии иммунной системы можно получить при исследовании свойства клеток крови к продукции цитокинов *in vitro*. При исследовании *in vitro* удачной моделью являются мононуклеары, преимущественно за счет их доступности (для исследования можно использовать цельную кровь). Уровни цитокинов в сыворотке крови отображают текущее

функциональное состояние иммунной системы и развитие защитных реакций, отражающее синтез цитокинов клетками организма *in vivo*. Определение уровней цитокинов *in vitro* показывает функциональное состояние клеток [6].

В последние годы получены убедительные данные, доказывающие связь развития ГН с «иммунной дисрегуляцией», касающейся прежде всего Т- лимфоцитов. В экспериментах показано повреждающее действие на клубочки клеточно-опосредованного механизма (Th1-типа) адаптивного иммунного ответа, связанного с активностью IFN- γ [4,5]. Таким образом, создается впечатление о важной роли цитокинов в патогенезе ГН. Однако известны лишь единичные работы по исследованию циркулирующих в крови

про- и противовоспалительных цитокинов у больных различными формами гломерулонефрита.

В связи вышеуказанными, изучение взаимосвязи между показателями цитокинового, иммунного статуса, а также других клинико-лабораторных показателей у больных гломерулонефритом является актуальной проблемой современной медицины.

Цель. Изучить взаимосвязи между показателями цитокинового, иммунного статуса, а также других клинико-лабораторных показателей у больных гломерулонефритом.

Материалы и методы. В нашем исследовании приняло участие 103 больных с ГН, в возрасте от 16 до 58 лет (средний возраст $35,6 \pm 2,8$). Средняя продолжительность ГН у обследованных больных была равна $3,8 \pm 1,1$ года. Диагноз установлен на основании результатов клинического обследования, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. В зависимости от клинической формы ГН больные были разделены на четыре группы: I группа (n=28) – больные латентной формой ГН; II группа (n=25) – больные нефротической формой ГН; III группа (n=25) – больные гипертонической формой ГН; IV группа (n=25) – больные смешанной формой ГН.

Для определения содержания цитокинов в сыворотке крови исследуемых групп пользовались методом трехстадийного «сэндвича» – это разновидность трехфазного ИФА. Определение концентрации интерлейкин-ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- γ проводили с использованием набора реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Результаты и обсуждение. После проведенного изучения иммунного и цитокинового ста-

туса больных с различными формами гломерулонефрита, и учитывая выявленные статистически значимые различия, мы решили изучить взаимосвязи между данными показателями.

Проведенный корреляционный анализ выявил, что первоначальные уровни цитокинов – ИЛ-8 и ИФН- γ , которые отражают клеточные механизмы приобретенного иммунного ответа, имел прямую корреляционную связь с числом CD25⁺-клеток (табл.1.), а уровень ИФН- γ был отрицательно связан с конечным числом CD95⁺-клеток. Исходный уровень ИЛ-8, участвующего в гуморальном, Th2-опосредованном иммунном ответе [4], имеет прямые корреляционные связи с исходным и конечным значениями абсолютного числа CD20⁺-клеток. А уровень ИЛ-1 β имел отрицательную корреляционную связь с исходным и конечным содержанием IgG в сыворотке крови.

Наибольшее число корреляционных связей с параметрами приобретенного иммунитета выявлено у исходного уровня ИЛ-10, коррелировавшего отрицательно с первоначальными и конечными показателями клеточного звена адаптивного иммунного ответа (CD3⁺, CD4⁺, CD95⁺-клетки) и положительно – с конечными концентрациями IgM и IgG.

Изучение взаимоотношений показателей цитокинового статуса спараметрами врожденного иммунитета выявило положительную ассоциацию между уровнями ИФН- γ и содержанием CD16⁺-позитивных НК-клеток (табл.2). Конечный уровень ИЛ-10 коррелировал положительно с конечными значениями CD16⁺-клеток. В конце лечения уровни ИФН- γ и РАИЛ-1 β пребывали в обратной связи с фагоцитарным индексом.

Таблица 1. Корреляционные взаимосвязи между показателями цитокинового статуса и иммунного ответа у больных ГН

Цитокин	Иммунологический показатель	1-2-й дни лечения		14-15-й дни лечения		
		r _s	Prs	r _s	Prs	
ИЛ-1 β	(1) IgG	-0,33	0,000	-0,35	0,000	
	(2) IgG			-0,35	0,001	
РАИЛ-1 β	(1) IgM			0,47	0,000	
ИЛ-8	(1) CD20 ⁺ -клетки, абс.	0,26	0,001	0,33	0,001	
ИЛ-10	(1)	CD3 ⁺ -клетки, %	-0,34	0,000	-0,26	0,002
		CD3 ⁺ -клетки, абс.	-0,34	0,004		
		CD4 ⁺ -клетки, %	-0,44	0,000	-0,22	0,025
		CD4 ⁺ -клетки, абс.	-0,24	0,007	-0,34	0,001
		CD95 ⁺ -клетки, абс.			-0,33	0,006
		IgM			0,27	0,004
		IgG			0,48	0,000
	(2) IgM			0,34	0,002	
ИФН- γ	(1)	CD25 ⁺ -клетки, %	0,52	0,000		
		CD95 ⁺ -клетки, %			-0,37	0,035

Таблица 2. Корреляционные взаимосвязи между показателями цитокинового статуса и врожденного иммунитета у больных ГН

Цитокин	Иммунологический показатель	1-2-й дни лечения		14-15-й дни лечения	
		r_s	Prs	r_s	Prs
ИФН- γ (1)	CD16 ⁺ -клетки, %	0,35	0,000		
	CD16 ⁺ -клетки, абс.	0,33	0,000	0,23	0,020
ИФН- γ (2)	CD16 ⁺ -клетки, %	-	-	0,29	0,008
	CD16 ⁺ -клетки, абс.	-	-	0,22	0,020
	Фагоцитарный индекс	-	-	-0,38	0,001
ИЛ-10(2)	CD16 ⁺ -клетки, %			0,33	0,002
	CD16 ⁺ -клетки, абс.			0,37	0,000
РАИЛ-1 β (2)	Фагоцитарный индекс	-	-	-0,44	0,000

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи между числом палочкоядерных нейтрофилов и гематоиммунологических показателей у больных ГН

Иммунологический показатель	1-2-й дни				14-15-й дни			
	Палочкоядерные нейтрофилы, %		Палочкоядерные нейтрофилы, абс.		Палочкоядерные нейтрофилы, %		Палочкоядерные нейтрофилы, абс.	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p
CD20 ⁺ -клетки, % (1)					0,24	0,002	0,26	0,003
CD20 ⁺ -клетки, абс. (1)							0,22	0,008
CD20 ⁺ -клетки, абс. (2)			0,26	0,007				
IgM (2)					0,28	0,004	0,26	0,004
IgG (1)							-0,24	0,003
Фагоцитарное число (1)	-0,26	0,001	-0,23	0,006				

Таблица 4. Корреляционные взаимосвязи между числом сегментоядерных нейтрофилов и гематоиммунологических показателей у больных ГН

Иммунологический показатель	1-2-й дни				14-15-й дни			
	Сегментоядерные нейтрофилы, %		Сегментоядерные нейтрофилы, абс.		Сегментоядерные нейтрофилы, %		Сегментоядерные нейтрофилы, абс.	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p
CD3 ⁺ -клетки, % (1)	-0,34	0,000	-0,42	0,000	-0,24	0,004	-0,34	0,000
CD3 ⁺ -клетки, абс. (1)	-0,28	0,001	-0,26	0,000				
CD3 ⁺ -клетки, % (2)							-0,25	0,008
CD3 ⁺ -клетки, абс. (2)					-0,37	0,000	-0,28	0,002
CD4 ⁺ -клетки, % (1)			-0,24	0,004				
IgM (1)	0,25	0,004						
IgM (2)			0,26	0,008	0,27	0,001		
IgG (2)							-0,19	0,043
IgA (1)					-0,27	0,002	-0,28	0,001
IgA (2)					-0,24	0,010	-0,27	0,003
Фагоцитарный индекс (2)					-0,28	0,003	-0,25	0,002
Фагоцитарное число (1)	0,25	0,002	0,27	0,001	0,23	0,005		

Как известно реагирование организма на возникающий патологический процесс отражается на гематологических показателях, а дальнейшее развитие процесса приводит к активации иммунной системы. Поэтому необходимо исследовать имеющиеся корреляционные взаимосвязи иммунологических показателей с общегематологическими параметрами организма. Число палочкоядерных нейтрофилов, которые являются одним из индикаторов острого воспалительного процесса, имело прямую корреляционную связь

преимущественно с показателями гуморального звена иммунного ответа – с числом CD20⁺-клеток и уровнем IgM (табл. 3). Только исходный уровень IgG, находился в обратной корреляционной связи с конечным значением абсолютного содержания палочкоядерных нейтрофилов. Обнаружены отрицательные корреляционные связи значений содержания сегментоядерных нейтрофилов с показателями клеточного звена адаптивного иммунитета – с числом CD3⁺-, CD4⁺-клеток (табл. 4).

Таблица 5. Корреляционные взаимосвязи между СОЭ и гемато- иммунологических показателями у больных ГН

Иммунологический показатель	СОЭ			
	1-2-й дни		14-15-й дни	
	r_s	p	r_s	p
CD3 ⁺ -клетки, абс. (1)	-0,37	0,000	-0,42	0,000
CD3 ⁺ -клетки, абс. (2)			-0,27	0,012
CD4 ⁺ -клетки, абс. (1)			-0,34	0,000
CD20 ⁺ -клетки, абс. (1)	-0,42	0,000	-0,48	0,000
IgM (1)			-0,22	0,015
IgG (1)	-0,28	0,001		
IgG (2)			0,26	0,024
IgA (2)			0,29	0,005

Содержание этой же субпопуляции нейтрофилов коррелировало положительно с уровнем IgM на протяжении всего стационарного лечения и отрицательно с уровнями IgG и IgA в конце лечения. Характер связей показателей фагоцитарной активности нейтрофилов – фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа был различен: последний показатель коррелировал положительно с числом сегментоядерных нейтрофилов и в начале, и в конце лечения, в то время как фагоцитарный индекс отрицательно (в конце лечения).

В начале стационарного лечения СОЭ коррелировала отрицательно с абсолютным числом Т- и В-лимфоцитов, с уровнем IgG (табл. 5.). К концу пребывания в стационаре связь СОЭ с уровнем IgG приобретала положительный знак. Кроме того, появлялась прямая взаимосвязь СОЭ и содержания IgA. Анализ результатов корреляционного анализа иммунологических параметров крови и лабораторных показателей мочи свидетельствовал о том, что в целом показатели клеточного звена адаптивного иммунного ответа имели отрицательные связи с показателями, характеризующими патологию мочевого осадка (эритроциты, лейкоциты, цилиндры) и с уровнем протеинурии. Уровни иммуноглобулинов сыворотки крови (IgM и IgG) отрицательно коррелировали с уровнем протеинурии. Следует отметить, что преобладающее большинство выявленных связей было выражено в слабой степени. Показатели экспрессии активационного маркера Т-лимфоцитов (CD25) положительно влияли на удельный вес мочи, СКФ и канальцевую реарбсорбцию. Исходный уровень IgG сыворотки крови имел прямую связь с удельным весом мочи. В начале лечения уровень IgA положительно влиял на канальцевую реарбсорбцию, в то время как на 12-14-й дни лечения проявлялось его отрицательное влияние на удельный вес мочи.

Заключение. Опираясь в пределах полученных результатов корреляционного анализа, можно выделить следующие ключевые черты влияния уровней продукции цитокинов у больных ГН на параметры адаптивного иммунитета: отри-

цательное влияние ИЛ-1 β на уровень продукции IgG – как исходное, так и конечное значения; положительное влияние уровня ИЛ-2 на исходную экспрессию на МНК CD25 (рецепторов для ИЛ-2), связанных с функциональным состоянием клеточного звена адаптивного иммунного ответа, и конечные концентрации иммуноглобулинов – IgM и IgG; прямое влияние ИЛ-4 на исходное и конечное содержание В-лимфоцитов (CD20⁺) – клеток гуморального звена адаптивного иммунитета; прямое влияние уровня ИФН- γ на показатель функциональной активности Т-лимфоцитов – уровень экспрессии CD25 и обратное – на конечную экспрессию на лимфоцитах рецептора активационного апоптоза – CD95; отрицательное действие уровня ИЛ-10 на исходные и конечные показатели клеточного звена адаптивного иммунитета на фоне положительного влияния на конечное содержание IgM и IgG; положительное влияние уровня РАИЛ-1 β на конечную концентрации IgM. В свою очередь, показатели врожденного и адаптивного иммунного ответа имели целый ряд корреляционных взаимосвязей с общеклиническими лабораторными, биохимическими показателями крови, а также – с лабораторными показателями мочи. Анализируя данные связи, следует отметить, что показатели клеточного звена адаптивного иммунного в целом влияли положительно на показатели красного ростка крови, функциональные показатели почек (удельный вес мочи, СКФ, канальцевую реарбсорбцию), отрицательно коррелировали с показателями воспалительного процесса (СОЭ, СРБ), азотистых шлаков в крови. При этом рассматриваемые иммунологические параметры были положительно связаны с показателями мочевого осадка. Обращает внимание противоречивый характер влияния гуморального компонента иммунного ответа на острофазовые показатели, функциональное состояние почек и показатели патологии мочевого осадка. Характер связей, выявляемых в начале лечения, зачастую менялся на противоположный к концу лечения. В связи с приведенным считаем заслуживающими внимания лишь некоторые, наиболее стабильные

ассоциации, к разряду которых относится положительная связь сывороточной концентрации IgM с показателями, отражающими активность воспалительного процесса (число палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ).

Литература:

1. Муркамилов И.Т., и др. Мембранозный гломерулонефрит: современный взгляд на проблему и возможности терапии. //Клиническая нефрология. 2020. № 1. С. 53-60.
2. Тихонова Т.С., и др. Особенности свертывающей системы крови и ее вязкости при гломерулонефрите с нефритическим синдромом у детей.// Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева. 2020. № 5-6. С. 81-90.
3. Ярошевская О.И., и др. Острый гломерулонефрит у больной с начальными проявлениями диабетической нефропатии // К 115-летию Морозовской больницы: монография. Москва, - 2020. - С.116-118.
4. Наврузова Ш.И., Тураева Н.К., Орзиева М.С. Особенности частоты распространенности и факторы риска формирования гломерулонефрита у детей // Проблемы биологии и медицины. 2020. № 4-1 (121). С. 131-135.
5. Теплова Н.В., и др. Современные принципы лечения артериальной гипертензии у больных с хронической болезнью почек и гломерулонефритом // Медицинский алфавит. - 2021. - № 4. - С.12-16.
6. Azimov S.I., Mukhtarov Sh.T., Khamdamov B.Z. Monitoring Symptoms of Lower urinary tract and other features of benign hyperplasia of prostate in patients with tuberculosis. European Journal of Molecular&Clinical Medicine ISSN 2515-8260. Volume 07, Issue 03, 2020. P-1534-1540.
7. Davlatov S.S., Khamdamov B.Z., Tashaev Sh.J. Neuropathic form of diabetic foot syndrome: etiology, pathogenesis, classifications and treatment (literature review). Journal of Natural Remedies Vol. 22, No. 1(2), (2021) P.-117-123. JNR Online Journal ISSN: 2320-3358 (e) ISSN: 0972-5547(p)
8. Khamdamov B. Z., et al The use of laser photodynamic therapy in the prevention of purulent-necrotic complications after high amputations of the lower limbs at the level of the lower leg in patients with diabetes mellitus. Scopus Preview. International journal of Pharmaceutical Research. Volume 11, Issue 3, July-Sept, 2019
9. Khamdamov B. Z., Nuraliev N.A. Pathogenetic approach in complex treatment of diabetic foot syndrome with critical lower limb ischemia. American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2020 10 (1) 17-24

10. Khamdamov B.Z. Indicators of immunocytocine status in purulent-necrotic lesions of the lower extremities in patients with diabetes mellitus. American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2020 10 (7): 473-478

11. Хамдамов Б.З., Газиёв К.У., Хамдамов А.Б. Иммуноный статус у больных синдромом диабетической стопы при критической ишемии нижних конечностей. Электронный научный журнал. Биология и интегративная медицина. 2021. №1. Январь-февраль (47). – С.50-69.
12. Хамдамов Б.З., Тешаев Ш.Ж., Хамдамов И.Б. Усовершенствованный способ ампутации на уровне голени при тяжёлых формах синдрома диабетической стопы. Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). - 2020.-Т.4.-№2.-С.37-40.
13. Хамдамов Б.З., и др. Совершенствование методов лечения синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей. Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. -2020. -№2(35). - С. 11-17.
14. Хамдамов Б.З., и др. Иммуноцитокинный профиль больных синдромом диабетической стопы при критической ишемии нижних конечностей. Биология в тиббиёт муаммолари. 2021. №2 (127). – С.149-156.
15. Хамдамов Б.З. Иммунопатогенетические аспекты прогнозирования исходов лечения синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей. Бухара: “Sadrididdin Salim Vuxoriy” Durdon, 2022.-188 с.
16. B.Z Khamdamov, T.Y Musoev, F.N Khaidarov. Analysis of the effectiveness of the complex of surgical methods for the treatment of acute calculous cholecystitis in elderly and senile patients. Journal of education and scientific medicine 1 (3), 37-42

ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЦИТОКИНОВОГО И ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Хамдамов Б.З., Эшбеков М.А.

Резюме. Показатели врожденного и адаптивного иммунного ответа имели целый ряд корреляционных взаимосвязей с общеклиническими лабораторными, биохимическими показателями крови, а также – с лабораторными показателями мочи. Анализируя данные связи, следует отметить, что показатели клеточного звена адаптивного иммунного в целом влияли положительно на показатели красного ростка крови, функциональные показатели почек (удельный вес мочи, СКФ, канальцевую реабсорбцию), отрицательно коррелировали с показателями воспалительного процесса (СОЭ, СРБ), азотистых шлаков в крови. При этом рассматриваемые иммунологические параметры были положительно связаны с показателями мочевого осадка.

Ключевые слова: цитокины, иммунитет, гломерулонефрит.