

# Нарушение баланса провоспалительных цитокинов и Т-регуляторных клеток у больных хроническим гломерулонефритом

Н.В. Чеботарева<sup>1</sup>, А.А. Виноградов<sup>2</sup>, А.А. Гиндис<sup>1</sup>, И.Н. Бобкова<sup>1</sup>, В. Цао<sup>1</sup>, Л.В. Лысенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

## Резюме

Хронический гломерулонефрит (ХГН) является заболеванием с неуклонно прогрессирующим течением, в основе которого лежит воспаление с активацией иммунных клеток. Выраженность воспалительной реакции в ткани почки определяется балансом локально действующих провоспалительных факторов и защитных механизмов, к которым относят продукцию Т-регуляторными (Т-рег) лимфоцитами противовоспалительных цитокинов. Изучение процессов, способных модулировать выраженность воспаления в почке, приобретает особый интерес для понимания основных закономерностей прогрессирования ХГН.

**Цель.** Определить клиническое значение цитокинов Th17, Th1 и Treg в моче для оценки активности и прогрессирования ХГН с нефротическим синдромом (НС).

**Материалы и методы.** В исследование включены 98 больных ХГН – 37 женщин и 61 мужчина. В зависимости от степени активности ХГН пациенты разделены на 2 группы. 1-я состояла из 51 пациента с НС. У 21 исследуемого выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин. Во 2-й группе – 47 пациентов с протеинурией от 1 до 3 г/сут без НС. У 26 больных наблюдалось снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Проведена биопсия почки и верифицирован морфологический диагноз 65 пациентам: у 20 – мезангиопролиферативный гломерулонефрит, 16 – мембранозная нефропатия, 18 – фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), 11 – мембранопротролиферативный гломерулонефрит. Группа контроля состояла из 15 здоровых людей. Уровни интерлейкинов – ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в моче определяли с помощью иммуноферментного анализа. У 39 пациентов в биоптате выявили количество FoxP3-положительных клеток в воспалительном интерстициальном инфильтрате коркового слоя на участке 1,5 мм<sup>2</sup>.

**Результаты.** В общей группе больных ХГН отмечалось повышение уровня цитокинов Th17, Th1 и Treg в моче: ФНО-α и ИЛ-10 по сравнению со здоровыми лицами. Повышение уровня ИЛ-6 в моче больных с высокой клинической активностью ХГН (с НС и дисфункцией почек) более выражено, чем у пациентов с НС и сохранной функцией почек. У больных ХГН с НС по сравнению с пациентами без НС отмечены уменьшение количества Т-рег клеток в интерстиции почки и снижение продукции противовоспалительного ИЛ-10. Наиболее значимые изменения цитокинового профиля с повышением провоспалительных цитокинов и снижением Т-рег в ткани почки и противовоспалительного ИЛ-10 в моче зафиксированы у больных ФСГС с НС.

**Заключение.** У больных ХГН с НС, особенно при ФСГС, отмечается дисбаланс цитокинов, характеризующийся повышенным уровнем в моче провоспалительных ИЛ-17, ИЛ-6, ФНО-α, сниженным уровнем противовоспалительного ИЛ-10 и Т-рег лимфоцитов в ткани почки. Нарушение баланса цитокинов отражает высокую активность ХГН и риск его прогрессирования.

*Ключевые слова:* интерлейкин-17, интерлейкин-6, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли α, Т-регуляторные клетки, хронический гломерулонефрит.

*Для цитирования:* Чеботарева Н.В., Виноградов А.А., Гиндис А.А. и др. Нарушение баланса провоспалительных цитокинов и Т-регуляторных клеток у больных хроническим гломерулонефритом. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 46–52. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000671

## The balance of proinflammatory cytokines and Treg cells in chronic glomerulonephritis

N.V. Chebotareva<sup>1</sup>, A.A. Vinogradov<sup>2</sup>, A.A. Gindis<sup>1</sup>, I.N. Bobkova<sup>1</sup>, W. Cao<sup>1</sup>, L.V. Lysenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Chronic glomerulonephritis (CGN) is a disease with a steadily progressing course, which is based on inflammation with the activation of immune cells. The severity of the inflammatory reaction in the kidney tissue is determined by the balance of locally pro-inflammatory factors and protective mechanisms, which include anti-inflammatory cytokines and T-regulatory lymphocytes (Treg). The study of processes that can modulate the severity of inflammation in the kidney is of particular interest for understanding the basic patterns of CGN progression.

**Aim.** To determine the clinical significance of the Th17, Th1, and Treg cytokines in urine to assess the activity and progression of chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome (NS).

**Materials and methods.** The study included 98 patients with CGN – 37 women and 61 men. Patients were divided into two groups according to the degree of CGN activity. Group I consisted of 51 patients with NS. In 21 subjects, a decrease in GFR < 60 ml/min was revealed. Group II included 47 patients with proteinuria from 1 to 3 g/day without NS. GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> was observed in 26 patients. A kidney biopsy was performed in 65 patients and the histological diagnosis was verified: 20 had mesangioproliferative GN, 16 had membranous nephropathy, 18 had focal segmental glomerulosclerosis, and 11 had membranoproliferative GN. The control group consisted of 15 healthy people. The levels of IL-6, IL-10, IL-17, tumor necrosis factor α (TNF-α) in the urine were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. The number of FoxP3-positive cells in the inflammatory interstitial infiltrate of the cortical layer was determined in 39 patients (in a biopsy sample in a 1.5 mm<sup>2</sup> area).

**Results.** In group of patients with CGN, there was an increase in the levels of Th17, Th1, and Treg cytokines in urine – TNF-α and IL-10 compared with healthy individuals. An increase in the levels of IL-6 in the urine of patients with high clinical activity of CGN (with NS and renal dysfunction) was more pronounced than in patients with NS and normal renal function. There was a decrease in the number of Treg cells in the interstitium of the kidney and a decrease in the production of anti-inflammatory IL-10 in CGN patients with NS, compared with patients without NS. The most pronounced changes in the cytokine profile were observed in patients with FSGS with an increase in pro-inflammatory cytokines and a decrease in Treg in the kidney tissue/anti-inflammatory IL-10 in the urine.

**Conclusion.** An imbalance of cytokines characterized by an increased levels of pro-inflammatory IL-17, IL-6, TNF- $\alpha$ , and a reduced levels of anti-inflammatory IL-10 and T-regulatory cells in the kidney tissue is noted in patients with NS, especially with FSGS. Imbalance of cytokines reflects the high activity of CGN and the risk of the progression of the disease.

**Keywords:** interleukin-17, interleukin-6, interleukin-10, tumor necrosis factor  $\alpha$ , Treg cells, chronic glomerulonephritis.

**For citation:** Chebotareva N.V., Vinogradov A.A., Gindis A.A., et al. The balance of proinflammatory cytokines and Treg cells in chronic glomerulonephritis. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 46–52. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000671

АГ – артериальная гипертензия

БМИ – болезнь минимальных изменений

ГН – гломерулонефрит

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

МН – мембранозная нефропатия

МПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит

НС – нефротический синдром

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТИФ – тубулоинтерстициальный фиброз

T-reg – T-регуляторный

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХГН – хронический гломерулонефрит

Ig – иммуноглобулин

TGF- $\beta$  – трансформирующий ростовой фактор  $\beta$

Th – Т-хелперы

## Введение

Хронический гломерулонефрит (ХГН) с нефротическим синдромом (НС) является заболеванием с неуклонно прогрессирующим течением, в основе которого лежит иммунное воспаление. В настоящее время в ряде исследований установлено, что активация различных подклассов Т-лимфоцитов-хелперов играет важную роль в патогенезе почечного повреждения при ХГН [1–3].

Еще 1986 г. работами Т. Mosmann и соавт. продемонстрировано, что CD4+ Т-лимфоциты могут подразделяться на два независимых подкласса: Т-хелперы (Th) 1-го типа, вырабатывающие интерлейкин (ИЛ)-2, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерферон  $\gamma$ , Th 2-го типа, и позже в 1993 г. идентифицированы Th17, продуцирующие ИЛ-17 [4]. До конца 1990-х годов важную роль в повреждении при различных иммуновоспалительных заболеваниях отводили Th1, однако позднее установлено не менее важное участие Th17-клеток, продуцирующих ИЛ-17 [5]. Роль Th17 в настоящее время лучше изучена при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, бронхиальной астме, воспалительных заболеваниях кишечника, псориазическом артрите [6–10]. Меньше известно о значении ИЛ-17 при ХГН и его соотношении с факторами защиты при прогрессировании заболевания.

Th0 дифференцируются в Th17-лимфоциты под влиянием ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-23, обозначаемые как Th17-ассоциированные цитокины [11–13]. ИЛ-17, в свою очередь, индуцирует экспрессию других провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые усиливают приток различных субпопуляций лейкоцитов в очаг воспаления, вызывая тяжелое повреждение [3, 14–16]. Не менее важную роль в патогенезе иммунного воспаления играют Т-регуляторные (T-reg) клетки, продуцирующие противовоспалительный цитокин ИЛ-10 и ограничивающие повреждение [17–19]. Результаты некоторых экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что дисбаланс Th17, Th1 и T-reg клеток может лежать в основе тяжелого гломерулонефрита (ГН) с НС, в том числе фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), патогенез которого до конца не расшифрован [20, 21]. Учитывая постоянное расширение спектра биологических препаратов, направленных на отдельные цитокины, изучение цитокинового профиля при ХГН является актуальным для разработки новых подходов к терапии.

**Цель исследования** – определить клиническое значение цитокинов Th17, Th1 и Treg в моче для оценки активности и прогрессирования ХГН с НС.

## Материалы и методы

### Клиническая характеристика обследованных пациентов

В исследование включены 98 пациентов с ХГН: 37 (37,8%) женщин и 61 (62,2%) мужчина с различными формами ГН в возрасте от 17 до 75 лет, медиана – 37 (28; 56) лет. Проведена биопсия и верифицирован морфологический диагноз 65 (71,4%) пациентам. По данным гистологического заключения выявлено 18 пациентов с ФСГС, 11 – с мезангиокапиллярным ГН, 20 – с мезангиопролиферативным ГН (МПГН), 16 – с мембранозной нефропатией (МН).

Группа контроля состояла из 15 здоровых людей: 8 (55,6%) мужчин и 7 (44,4%) женщин, минимальный возраст – 19, максимальный – 58, медиана – 29 (24; 51) лет.

В зависимости от степени активности ХГН пациенты разделены на 2 группы: 1-я состояла из 51 (52%) больного

### Сведения об авторах:

*Виноградов Анатолий Александрович* – клинический ординатор каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-7529-0215

*Гиндис Алла Александровна* – к.м.н., межклиническая клинко-диагностическая лаб., врач, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3959-9482

*Бобкова Ирина Николаевна* – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8007-5680

*Цао Веньцзин* – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2694-4547

*Лысенко Лидия Владимировна* – д.м.н. проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1166-7308

### Контактная информация:

*Чеботарева Наталья Викторовна* – д.м.н., проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(905)543-42-50; e-mail: natasha\_tcheb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2128-8560

## Характеристика обследованных больных

	ХГН с НС (n=51)	ХГН без НС (n=47)	Контроль (n=15)
Возраст, лет	38 [28–56]	33 [24–47]	29 [24–51]
Пол (муж.), n (%)	24 (57)	19 (56)	8 (55,6)
Морфологический вариант, n (%)	42 (82,4)	23 (48,9)	–
ФСГС	9 (21,4)	2 (8,7)	–
МН	8 (19,0)	5 (21,7)	–
МППН	6 (14,3)	5 (21,7)	–
IgA-нефропатия	19 (45,2)	11 (47,8)	–
АГ, n (%)	24	22	–
Протеинурия, г/сут	6 [3,51–9]	1,7 [1–3]	–
Альбумин сыворотки, г/л	25 [21,3–28,8]	40,9 [38–43,5]	–
Креатинин, мкмоль/л	1,31 [0,92–1,75]	1,05 [0,85–1,71]	–
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	62,2 [41,2–97,1]	73 [46–104]	–
рСКФ<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	25 (49)	30 (63,8)	–

Примечание. В таблице представлены медианы и интерквартильный размах.

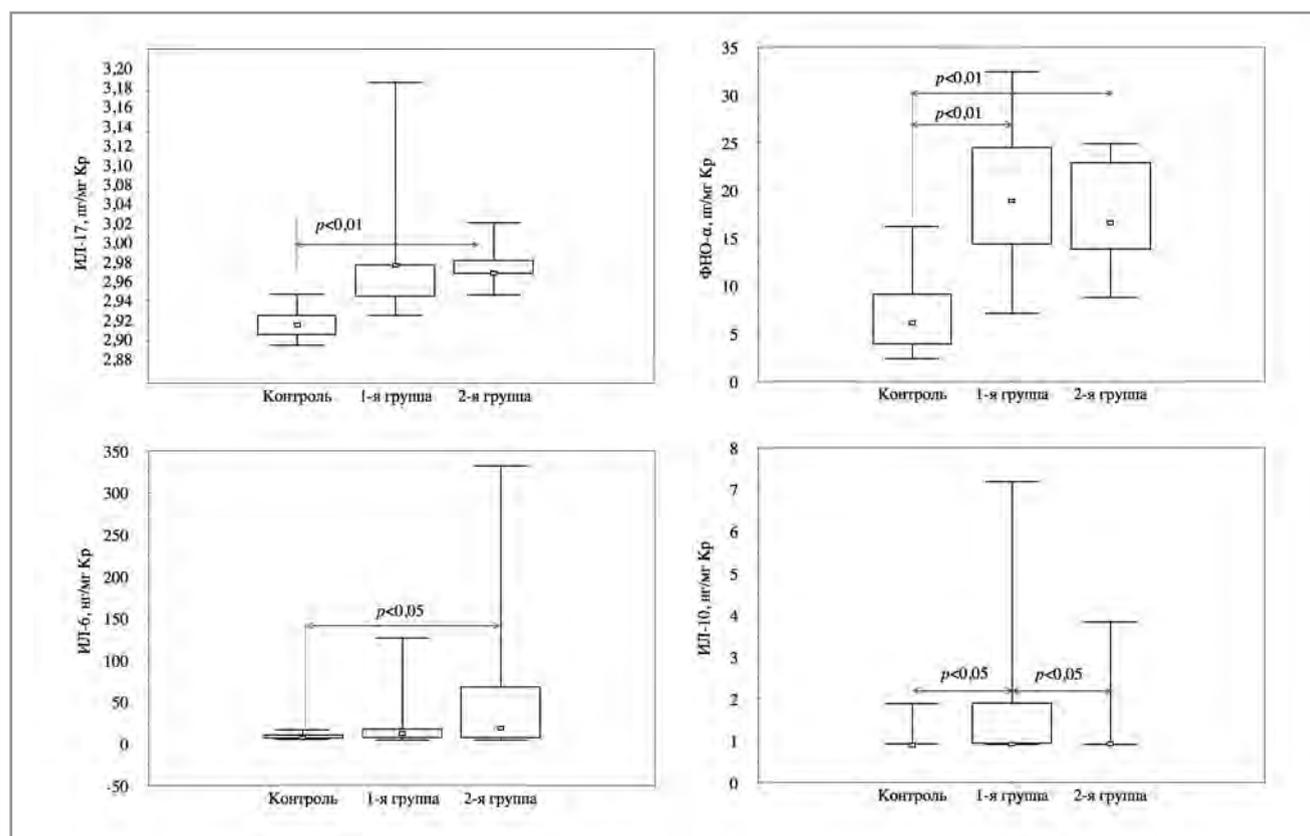


Рис. 1. ИЛ-17, ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-10 в моче больных ХГН.

ХГН с НС. У 24 пациентов наблюдалась артериальная гипертензия (АГ): у 17 легкой (систолическое артериальное давление – САД 140–159/90 мм рт. ст.), у 4 средней (САД 160–179/100 мм рт. ст.), 3 высокой степени ( $\geq 180/110$  мм рт. ст.). У 25 исследуемых выявлена нарушенная функция почек: повышение креатинина до 1,23–3,28 мг/дл (медиана 1,65 [1,39; 1,96] мг/дл), снижение скорости клубочковой фильтрации – СКФ (медиана 62,2 [41,2; 97,1] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Во 2-й группе 47 (48%) пациентов с мочевым синдромом. У 22 человек наблюдалась АГ: у 17 легкой (САД 140–

159/90 мм рт. ст.), 5 средней (САД 160–179/100 мм рт. ст.) степени. У 30 больных ХГН фиксировалось нарушение функции почек: повышение креатинина до 1,25–5,7 мг/дл, медиана 1,79 [1,56; 2,02] мг/дл, снижение СКФ (медиана 56,5 [40; 74] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В таблице представлена клиническая характеристика пациентов.

#### Исследование ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 и ФНО-α в моче и сыворотке крови

Уровни человеческих ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-α в моче определяли с помощью иммуоферментного анализа

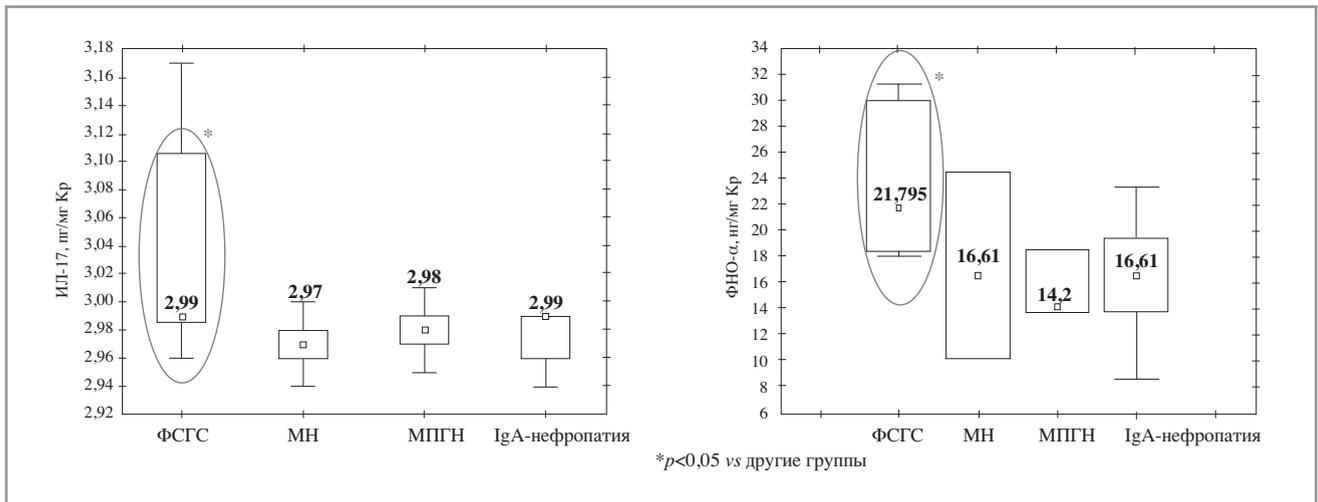


Рис. 2. ИЛ-17, ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-10 в моче при различных морфологических формах ГН.

(ИФА), следуя инструкциям производителя (наборы ИФА для ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-α от eBioscience, Bender MedSystems, Австрия; набор для ИЛ-6 от Invitrogen, США). Уровень ИЛ-17 в сыворотке определяли с помощью ИФА (набор ИФА от eBioscience, Bender MedSystems, Австрия).

#### Морфологическое исследование ткани почки

Морфологическое исследование ткани почки и верификацию морфологического диагноза провели у 65 больных ХГН. Выраженность тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) оценивали полуколичественно по 3-балльной шкале: + – незначительные (очаговые), ++ – умеренные (очагово-распространенные), +++ – выраженные (диффузные).

У 39 больных в биоптате оценили экспрессию ядерного фактора Treg FoxP3, чтобы определить количество этих клеток в воспалительном интерстициальном инфильтрате коркового слоя на участке 1,5 мм<sup>2</sup>. Для этой цели использовали набор поликлональных антител кролика к FoxP3 (Spring Bioscience, США) в разведении 1:200.

#### Методы статистической обработки

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0. Полученные данные оценены с помощью методов описательной статистики. Для оценки клинико-лабораторных показателей и уровня исследуемых медиаторов рассчитывали медиану и межквартильный интервал, включающий 25 и 75-й процентиля. Статистическую значимость различий в 2 группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, в 3 и более группах – с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Для определения взаимосвязи между исследуемыми показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Все различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

#### ИЛ-17 в моче больных ХГН

Уровень ИЛ-17 в моче значимо выше у больных ХГН, чем у здоровых лиц (рис. 1). Концентрация ИЛ-17 в моче не коррелировала с протеинурией ( $R_s=0,21$ ;  $p=0,29$ ) и уровнем альбумина в крови ( $R_s=0,24$ ;  $p=0,21$ ).

При рассмотрении экскреции ИЛ-17 с мочой в зависимости от морфологической формы нефрита оказалось, что

уровень этого фактора достоверно выше у пациентов с болезнью минимальных изменений (БМИ)/ФСГС, чем при остальных формах ХГН (рис. 2).

Достоверно более высокие значения ИЛ-17 выявлены у больных со стойким снижением расчетной СКФ ( $pСКФ < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $2,97$  [2,96–2,99] нг/мг Кр), чем при нормальных показателях СКФ ( $2,99$  [2,98–3,00] нг/мг Кр);  $p < 0,05$ .

Уровень ИЛ-17 в моче достоверно выше у больных с выраженным ТИФ в ткани почки по данным морфологического исследования (рис. 3).

#### ИЛ-6 в моче больных ХГН

Уровень Th17-ассоциированного цитокина ИЛ-6 в моче достоверно выше у пациентов с активным ХГН, чем в группе контроля. Кроме того, медиана концентрации ИЛ-6 в моче у пациентов 1-й группы (с НС) значимо выше, чем у пациентов 2-й группы (см. рис. 1).

Уровень экскреции ИЛ-6 с мочой имеет прямую корреляцию с величиной суточной протеинурии ( $R_s=0,4$ ;  $p=0,04$ ) и обратную корреляцию ( $R_s=-0,38$ ;  $p=0,0015$ ) с уровнем альбумина в крови исследуемых пациентов.

Подобно ИЛ-17 уровень ИЛ-6 в моче достоверно выше у больных с  $СКФ < 60$  мл/мин  $13,5$  [10,5–15,6] нг/мг Кр, чем у пациентов с сохранной функцией почек  $5,67$  [3,45–7,2] нг/мг Кр соответственно;  $p < 0,05$ , независимо от наличия и тяжести НС. Наиболее высокий уровень ИЛ-6 выявлен у больных с выраженным ТИФ (см. рис. 3).

Однако достоверных различий показателя ИЛ-6 в моче при разных морфологических вариантах ХГН не выявлено (см. рис. 2).

#### ФНО-α в моче больных ХГН

У больных ХГН уровень ФНО-α в моче значимо выше, чем у здоровых лиц. Достоверных различий между показателем ФНО-α между группами с мочевым синдромом и НС не выявлено (см. рис. 1).

При рассмотрении экскреции ФНО-α в зависимости от морфологической формы нефрита оказалось, что уровень этого фактора в моче значимо выше у пациентов с ФСГС (см. рис. 2).

Кроме того, в целом у больных ХГН по мере нарастания фиброза в интерстиции почки отмечалось уменьшение уровня ФНО-α в моче. Более высокие цифры получены у

пациентов с высокой активностью ХГН и минимальным ТИФ (см. рис. 3).

### ИЛ-10 в моче больных ХГН

При исследовании экскреции ИЛ-10 с мочой у большинства здоровых людей данный цитокин практически отсутствовал, лишь у некоторых лиц выявлены следовые количества (см. рис. 1). Отмечено повышение ИЛ-10 в моче у пациентов 1-й группы и снижение у пациентов 2-й группы (с НС).

Отмечены слабая корреляция ИЛ-10 ( $R_s=0,2$ ;  $p=0,04$ ) с уровнем альбумина крови и обратная корреляция с величиной суточной протеинурии ( $R_s=-0,2$ ;  $p=0,04$ ) у исследуемых пациентов. Количество Т-рег клеток в интерстиции почки пациентов 2-й группы достоверно ниже 2,0 [0,4–4,0] кл/1,5 мм<sup>2</sup>, чем у пациентов 1-й группы – 8,5 [3,0–16,0] кл/1,5 мм<sup>2</sup>;  $p<0,05$ .

Кроме того, при иммуногистохимическом исследовании в интерстиции почки установлено снижение количества Treg FoxP3-позитивных клеток у больных ФСГС и МН по сравнению с другими морфологическими вариантами ХГН, главным образом при НС.

## Обсуждение

В патогенезе НС при ХГН важную роль играет баланс различных субпопуляций Т-клеток – Th1, Th2 и Th17 [1–3]. Th17 впервые описаны в 1993 г. как отдельный подкласс Th-лимфоцитов [5]. В последние годы установлена ключевая роль Th17 в развитии и прогрессировании ряда аутоиммунных болезней, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, воспалительные заболевания кишечника, псориаз и псориатический артрит [6, 7, 22, 23].

В настоящее время появляются исследования, посвященные роли ИЛ-17 в развитии и прогрессировании ХГН. Так, увеличение экспрессии ИЛ-17 в ткани почки выявлено при БМИ, иммуноглобулин (Ig)А-нефропатии, волчаночном нефрите, АНЦА-ассоциированном ГН и реакции отторжения почечного трансплантата [9, 21, 24–26]. В нашем исследовании продемонстрировано, что уровень ИЛ-17 в моче больных ХГН выше, чем у здоровых лиц. При этом достоверно более высокие значения ИЛ-17 выявлены у больных со стойким снижением СКФ и выраженным ТИФ.

Известно, что ИЛ-17 индуцирует экспрессию ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые увеличивают приток различных субпопуляций лейкоцитов в очаг повреждения и стимулирует продукцию острофазовых белков воспаления и компонентов комплемента [14–16, 27–29].

Th0 дифференцируются в Th17 лимфоциты под влиянием ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-23, которые называются Th17-ассоциированными цитокинами [11–13]. ИЛ-6 продуцируется подопитами, мезангиальными клетками, эндотелиоцитами и клетками тубулярного эпителия и участвует в дифференцировке и миграции CD4+ Т-клеток. В частности, ИЛ-6 влияет на дифференцировку Th17-лимфоцитов совместно с трансформирующим ростовым фактором  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) путем увеличения экспрессии ROR $\gamma$ t [30–32]. Подавление ИЛ-6 в почке ослабляет эффекты остальных Th17-цитокинов, приводит к уменьшению мезангиальной пролиферации, накоплению экстрацеллюлярного матрикса и снижению протеинурии [33]. Кроме того, эффекты ИЛ-6 могут влиять на ускорение процессов фиброобразования в ткани почки. В моделях ангиотензин II-индуцированного почечного поврежде-

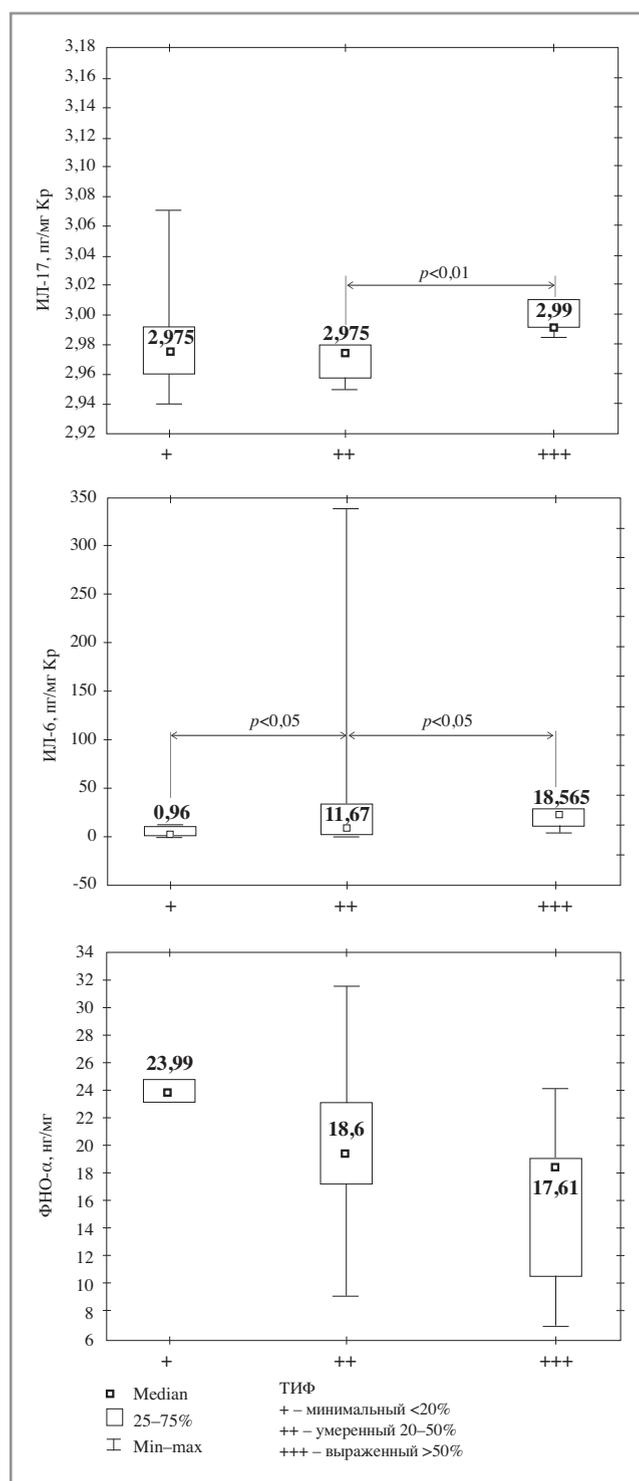


Рис. 3. ИЛ-17 и ИЛ-6 в моче у больных с различной выраженностью ТИФ.

ния, инфузии ангиотензина II приводили к повышению экспрессии ИЛ-6 и усилению фиброгенеза ткани почки, в частности через индукцию TGF- $\beta$  [34, 35]. В нашем исследовании значительное увеличение ИЛ-6 выявлено в моче больных с НС. Установлена достоверная прямая корреляция ИЛ-6 с показателем протеинурии и тяжестью НС. Кроме того, высокие показатели ИЛ-6 в моче, так же как и ИЛ-17, определялись у пациентов со сниженной СКФ и выраженным ТИФ, что свидетельствует об их одностороннем дей-



16. Stark MA, Huo Y, Burcin TL, et al. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity*. 2005;22(3):285-94. doi: 10.1016/j.immuni.2005.01.011
17. Niemir ZI, Ondracek M, Dworacki G, et al. In situ upregulation of IL-10 reflects the activity of human glomerulonephritides. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(1):80-92. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669428
18. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, et al. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29(1):71-109. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312
19. Zhang R, Li Q, Chuang PY, et al. Regulation of pathogenic Th17 cell differentiation by IL-10 in the development of glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 2013;183(2):402-12. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.05.001
20. Kalavrizioti D, Gerolymos M, Rodi M, et al. T helper (Th)-cytokines in the urine of patients with primary glomerulonephritis treated with immunosuppressive drugs: Can they predict outcome? *Cytokine*. 2015;76(2):260-9. doi: 10.1016/j.cyto.2015.08.002
21. Wang L, Li Q, Wang L, et al. The role of Th17/IL-17 in the pathogenesis of primary nephrotic syndrome in children. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(1):332-45. doi: 10.1159/000350161
22. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Ann Rev Immunol*. 2009;27(1):485-517. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710
23. Ogura H, Murakami M, Okuyama Y, et al. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity*. 2008;29(4):628-36. doi: 10.1016/j.immuni.2008.07.018
24. Matsumoto K, Kamatsuse K. Increased Urinary Excretion of Interleukin-17 in Nephrotic Patients. *Nephron*. 2002;91(1):243-9. doi: 10.1159/000058399
25. Velden J, Paust HJ, Hoxha E, et al. Renal IL-17 expression in human ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302(1):1663-73. doi: 10.1152/ajprenal.00683.2011
26. Strehlau J, de Haij S, Boonstra JG, et al. Quantitative detection of immune activation transcripts as a diagnostic tool in kidney transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(2):695-700. doi: 10.1073/pnas.94.2.695
27. Kawaguchi M, Kokubu F, Kuga H, et al. Modulation of bronchial epithelial cells by IL-17. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):804-9. doi: 10.1067/mai.2001.119027
28. Von Vietinghoff S, Ley K. Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. *J Immunol*. 2008;181(8):5183-8. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5183
29. O'Quinn D, Palmer M, Lee Y, Weaver C. Emergence of the Th17 pathway and its role in host defense. *Adv Immunol*. 2008;99(1):115-63. doi: 10.1016/s0065-2776(08)00605-6
30. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the TH17 lineage. *Nature*. 2006;441(7090):231-4. doi: 10.1038/nature04754
31. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGFβ in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*. 2006;24(2):179-89. doi: 10.1016/j.immuni.2006.01.001
32. Liu HP, Cao AT, Feng T, et al. TGF-β converts Th1 cells into Th17 cells through stimulation of Runx1 expression. *Eur J Immunol*. 2015;45(4):1010-8. doi: 10.1002/eji.201444726
33. Zhang J, Li Y, Shan K, et al. Sublytic C5b-9 induces IL-6 and TGF-beta1 production by glomerular mesangial cells in rat Thy-1 nephritis through p300-mediated C/EBPbeta acetylation. *FASEB J*. 2014;28(3):1511-25. doi: 10.1096/fj.13-242693
34. Zhang W, Wang W, Yu H, et al. Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage. *Hypertension*. 2012;59(1):136-44. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.173328
35. Zhang XL, Topley N, Ito T, Phillips A. Interleukin-6 regulation of transforming growth factor (TGF)-beta receptor compartmentalization and turnover enhances TGF-beta1 signaling. *J Biol Chem*. 2005;280(13):12239-45. doi: 10.1074/jbc.m413284200
36. Paun A, Bergeron ME, Haston CK. The Th1/Th17 balance dictates the fibrosis response in murine radiation-induced lung disease. *Sci Reports*. 2017;7(1). doi: 10.1038/s41598-017-11656-5
37. Lei L, Zhao C, Qin F, et al. Th17 cells and IL-17 promote the skin and lung inflammation and fibrosis process in a bleomycin-induced murine model of systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34 Suppl. 100(5):14-22. PMID: 26750756.
38. Shao XS, Yang XQ, Zhao XD, et al. The prevalence of Th17 cells and FOXP3 regulate T cells (Treg) in children with primary nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(9):1683-90. doi: 10.1007/s00467-009-1194-x
39. Liu LL, Qin Y, Cai JF, et al. Th17/Treg imbalance in adult patients with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Immunol*. 2011;139(3):314-20. doi: 10.1016/j.clim.2011.02.018
40. Homey B. After TH1/TH2 now comes Treg/TH17: significance of T helper cells in immune response organization. *Hautarzt*. 2006;57(8):730-2. doi: 10.1007/s00105-006-1199-3
41. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, et al. Foxp3+CD25+CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev*. 2006;212(1):8-27. doi: 10.1111/j.0105-2896.2006.00427.x
42. Wolf D, Hochegger K, Wolf AM, et al. CD4+/CD25+ regulatory T cells inhibit experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in mice. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(5):1360-70. doi: 10.1681/asn.2004100837
43. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(10):763-76. doi: 10.1038/nrd3794
44. Strassmann G, Patil-Koota V, Finkelman F, et al. Evidence for the involvement of interleukin 10 in the differential deactivation of murine peritoneal macrophages by prostaglandin E2. *J Exp Med*. 1994;180(6):2365-70. doi: 10.1084/jem.180.6.2365
45. Lewkowicz P, Lewkowicz N, Sasiak A, Tchorzewski H. Lipopolysaccharide-activated CD4+/CD25+ T regulatory T cells inhibit neutrophil function and promote their apoptosis and death. *J Immunol*. 2006;177(10):7155-63. doi: 10.4049/jimmunol.177.10.7155
46. Mertz PM, de Witt DL, Stetler-Stevenson WG, Wahl LM. Interleukin 10 suppression of monocyte prostaglandin H synthase-2. Mechanism of inhibition of prostaglandin-dependent matrix metalloproteinase production. *J Biol Chem*. 1994;269:21322-9.
47. Olszina DP, Pajkrt D, Lauw FN, van Deventer SJ. Interleukin-10 inhibits the release of CC chemokines during human endotoxemia. *J Infect Dis*. 2000;181(2):613-20. doi: 10.1086/315275
48. Taams LS, van Amelsfort JM, Tiemessen MM, et al. Modulation of monocyte/macrophage function by human CD4+/CD25+ regulatory T cells. *Hum Immunol*. 2005;66(3):222-30. doi: 10.1016/j.humimm.2004.12.006
49. Mistra N, Bayry J, Lacroix-Desmazes S, et al. Cutting edge: human CD4+/CD25+ T cells restrain the maturation and antigen-presenting function of dendritic cells. *J Immunol*. 2004;172(8):4676-80. doi: 10.4049/jimmunol.172.8.4676
50. Lim HW, Hillsamer P, Banham AH, Kim CH. Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4+/CD25+ regulatory T cells. *J Immunol*. 2005;175(7):4180-3. doi: 10.4049/jimmunol.175.7.4180
51. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet*. 1974;304(7880):556-60. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91880-7
52. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 1996;334(14):878-83. doi: 10.1056/nejm199604043341402
53. Suranyi MG, Guasch A, Hall BM, Myers BD. Elevated Levels of Tumor Necrosis Factor-α in the Nephrotic Syndrome in Humans. *Am J Kidney Dis*. 1993;21(3):251-9. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80742-6
54. McCarthy ET, Sharma R, Sharma M, et al. TNF-alpha increases albumin permeability of isolated rat glomeruli through the generation of superoxide. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(3):433-8.
55. Pedigo CE, Ducasa GM, Leclercq F, et al. Local TNF causes NFATc1-dependent cholesterol-mediated podocyte injury. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3336-50. doi: 10.1172/jci85939
56. Bakr A, Shokeir M, El-Chenawi F, et al. Tumor necrosis factor-α production from mononuclear cells in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(6):516-20. doi: 10.1007/s00467-003-1122-4
57. Bitzan M, Babayeva S, Vasudevan A, et al. TNFα pathway blockade ameliorates toxic effects of FSGS plasma on podocyte cytoskeleton and β3 integrin activation. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(12):2217-26. doi: 10.1007/s00467-012-2163-3
58. Leroy S, Guignon V, Bruckner D, et al. Successful Anti-TNFα Treatment in a Child with Posttransplant Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Am J Transplant*. 2009;9(4):858-61. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02550.x

Поступила 17.03.2020