

УДК 616-053.2-397

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/19>

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В КЫРГЫЗСТАНЕ

©*Терехова О. И., Кыргызская государственная медицинская академия (КГМА)
им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан*

PARTICIPATION OF INTERLEUKINS IN DIABETES MELLITUS AND DIABETIC NEPHROPATHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN KYRGYZSTAN

©*Terekhova O., I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy (KSMA), Bishkek, Kyrgyzstan*

Аннотация. В работе представлены данные концентрации интерлейкинов в плазме крови при диабетической нефропатии у детей. Было исследовано 130 детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа без диабетической нефропатии и с сахарным диабетом 1 типа, осложненном диабетической нефропатией. Показано, что осложненный нефропатией сахарный диабет сопровождается активацией цитокиновой (интерлейкиновой) системы в крови, отражающей тяжесть поражения почек и всего организма.

Abstract. The data presented in interleukins plasma concentrations of diabetic nephropathy in children. It studied 130 children and adolescents with type 1 diabetes without diabetic nephropathy with type 1 diabetes mellitus complicated by diabetic nephropathy. It is shown that nephropathy complicated by diabetes is accompanied by activation of cytokine (interleukin) in the blood system reflecting the severity of kidney damage and the whole organism.

Ключевые слова: дети, подростки, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, цитокины, интерлейкины.

Keywords: children, adolescents, diabetes, diabetic nephropathy, cytokines, interleukins.

В настоящее время во всем мире существенное количество детей страдает сахарным диабетом (СД) 1 типа, который в 30–50% случаев осложняется диабетической нефропатией (ДН). ДН в свою очередь зачастую требует заместительной почечной терапии и при этом обуславливает ухудшение качества жизни детей [1–2]. На сегодняшний день многие аспекты патогенеза ДН остаются открытыми. Ранее рассматривали ДН как невоспалительное поражение почек, но исследования последних лет показывали, что развитие ДН протекает на фоне воспалительной реакции почечной системы [3–4].

Патогенез метаболических изменений при СД и осложненной ДН, имеет сложный многокомпонентный механизм, в которых воспалительным процессам почечной ткани, полиморфизму генов, изменениям ангио- и васкулогенеза и другим процессам отводится важная роль. В осуществлении этих метаболических процессов основная роль принадлежит состоянию иммунной системы [5–6]. Нарушения функционирования иммунной системы и ее реактивности, как надзорной системы при СД, приводит к существенным изменениям функции мочевыделительной системы. В связи с этим актуальное значение приобретает определение механизмов изменения клеточных медиаторов воспаления цитокиновой природы, оказывающих существенное влияние на дифференциацию различных клеток, в том числе и при развитии ДН [7].

Цель работы — определить активность цитокиновой системы (ИЛ) в крови у детей и подростков больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической нефропатией.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 130 детей и подростков в возрасте 7–14 лет, из которых: 70 детей с СД 1 типа без ДН и 60 — с СД 1 типа с ДН. В качестве контрольной группы обследовано 20 здоровых детей того же возраста. Средний возраст клинической группы составил $10,2 \pm 2,4$ лет, контрольной — $11,5 \pm 2,2$ лет.

Диагноз детей и подростков с СД 1 типа с ДН верифицирован на основании общепринятых международных критериев диагностики, при этом ДН подтверждалась трехкратным исследованием суточной мочи на микроальбуминурию [8].

Определение содержания в плазме крови интерлейкинов 1 β , 2, 4, 6 проводили методом иммуноферментного анализа наборами фирмы «ВЕКТОР–БЕСТ» (Россия).

Материал обработан методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v 6.0).

Результаты и обсуждение

Все 130 исследуемых детей были подразделены на две группы: 1 группа — без признаков нефропатии и 2 группа — дети с диабетической нефропатией. В качестве группы сравнения (контрольная группа) обследованы соматически здоровые дети.

Следует отметить, что повышенная продукция ИЛ-1 β по своим химическим свойствам приводит к изменению функционирования центральной нервной системы и эндокринной системы. При действии патогенных факторов, в том числе и на ткань почек, ИЛ-1 одним из первых включается в ответную реакцию организма, активируя Т и В-лимфоциты, инициируя в том числе синтез ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа, простагландины, оказывая пирогенный эффект. Провоспалительный цитокин ИЛ-6 продуцируется в основном лимфоцитами, однако в его синтезе могут принимать участие и другие клетки — гепатоциты, клетки Купфера, эндотелия, эпителиальные клетки, фибробласты. ИЛ-6 завершает острую фазу воспаления, активирует В-лимфоциты, регулирует пролиферацию печени, желчных протоков, почек, образование гранулем. ИЛ-6 является одним из главных цитокинов, принимающих участие в процессе апоптоза [9]. ИЛ-1 β , ИЛ-6 инициируют синтез белков острой фазы, снижают синтез альбумина, включают реализацию иммунного ответа, и перераспределяют энергетический субстрат в пользу моноцитов и иммунных клеток. Это все делают эти интерлейкины важнейшими медиаторами воспаления в организме. Для снижения активности провоспалительных цитокинов, многие клетки включают выработку противовоспалительных цитокинов, к которым относятся ИЛ-2 и ИЛ-4. Так ИЛ-2, является основным аутокринным фактором роста Т-лимфоцитов и известен как Т-клеточный ростовой фактор [7]. ИЛ-2 активирует пролиферацию и дифференциацию макрофагов и дополнительных CD4⁺ и В клеток. Этот цитокин обладает очень высокой биологической активностью, так как имеет дисульфидную связь и свободную сульфгидрильную связь в положении 125 молекулы. Основными продуцентами ИЛ-2 являются CD4⁺ Т-лимфоциты, из них 90% — Т-хелперы 1 класса, на долю CD8⁺ Т-лимфоцитов приходится около 10%. Сами активированные Т-Клетки продуцируют его, тем самым обеспечивая их клональную экспансию при ответе на антиген, что и определяет его ключевую роль в иммунных реакциях [10]. Другой противовоспалительный цитокин — ИЛ-4, также ингибирует воспаление, угнетает синтез провоспалительных цитокинов, образование высокоактивных метаболитов

кислорода, азота, ИЛ-4 стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтез иммуноглобулинов, антител, гуморальный иммунный ответ.

Как показано из данных Таблицы 1, в группе детей с СД 1 типа без нефропатии (1 клиническая группа) по сравнению с контрольной группой наблюдалось повышение в плазме крови концентрации ИЛ-2 ($P < 0,05$) и ИЛ-4 ($P < 0,01$), а значение ИЛ-1 β и ИЛ-6 не достигали достоверных изменений ($P > 0,05$).

Таблица 1.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ИЛ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП

| Анализируемые группы | Статистические показатели | Анализируемые ИЛ | | | |
|---------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------|---------------------|-----------------------|
| | | ИЛ-1 β пг/мл | ИЛ-2 пг/мл | ИЛ-4 пг/мл | ИЛ-6 пг/мл |
| Контрольная группа (n=23) | M \pm m | 10,4 \pm 0,8 32 | 4,1 \pm 0,24 | 0,73 \pm 0,0 2 | 10,65 \pm 0,9 87 |
| I клиническая группа (n=71) | M \pm m | 9, | 7,7 \pm 0,64 | 2,45 \pm 0,0 | 11,8 \pm 1,1 |
| | P ₂₋₁ | 42 \pm 0,86 > 0,05 | < 0,05 | 8 <0,001 | > 0,05 |
| II клиническая группа (n=60) | M \pm m | 21,95 \pm 2, | 13,26 \pm 0, | 2,02 \pm 0,0 | 20,69 \pm 1,6 |
| | P ₃₋₁ | 01 | 95 | 51 | 5 |
| | P ₃₋₂ | < 0,01 < 0,01 | < 0,01 < 0,05 | < 0,001 > 0,05 | < 0,01 < 0,01 |

В Таблице 2 нами было отмечено, что концентрация среднего молекулярного пептида (СМП) также значительно повышалась ($P < 0,05$). В группе детей с ДН (2 клиническая группа) по сравнению с контрольными значениями наблюдалось двухкратное повышение концентрации ИЛ-1 β , 6 ($P < 0,01$), а концентрация ИЛ-2, 4 увеличивалась в три раза ($P < 0,01$ - $P < 0,001$). По отношению к показателям I клинической группы, наблюдалось двухкратное увеличение ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($P < 0,01$), ИЛ-2 ($P < 0,05$), а значение ИЛ-4 не достигало значимых изменений ($P > 0,05$). Концентрация в крови СМП также значительно повышалась, как относительно контрольного значения ($P < 0,001$), так и показателя в I клинической группе ($P < 0,05$) (Таблицы 1–2).

Таблица 2.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ИЛ И СМП В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП

| Анализируемые группы | Статистические показатели | СМП, ES |
|------------------------------|---------------------------|-------------------|
| Контрольная группа (n=23) | M \pm m | 0,221 \pm 0,009 |
| I клиническая группа (n=71) | M \pm m | 0,269 \pm 0,007 |
| | P ₂₋₁ | <0,05 |
| II клиническая группа (n=60) | M \pm m | 0,336 \pm 0,008 |
| | P ₃₋₁ | <0,001 |
| | P ₃₋₂ | <0,01 |

Следовательно, определение концентрации некоторых показателей ИЛ, показывает, что при СД осложненной ДН у детей существенно изменяются метаболические, иммунологические процессы, которые с одной стороны отражают выраженность тяжести диабета и нефропатии, а с другой, изменяется равновесие между продукцией про- и противовоспалительных интерлейкинов, что служит маркером развития ДН. Это является

следствием нарушения функционирования иммунокомпетентных клеток и соответственно фагоцитарной системы.

Из представленных в наших исследованиях данных следует, что неизменное содержание в крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и повышение концентрации в крови противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4), показали, что у детей 1 клинической группы в ответ на метаболические изменения в организме, вызванные СД, включаются защитно–компенсаторные механизмы, преимущественно за счет стимуляции иммунологической реактивности, выработки иммуноглобулинов класса Е, а также пролиферации активированных тучных клеток, лимфоцитов и формирования гормонорезистентности. При осложненном течении СД и развитии нефропатии, интерлейкины провоспалительного характера действия, концентрируются в крови и тканях организма в гораздо большем количестве, нежели противовоспалительные ИЛ, и это является достаточным для реализации своих биологических эффектов. При этом недостаточность регулирующих систем для поддержания гомеостаза, приводит к деструктивным эффектам провоспалительных цитокинов, вызывающие нарушение проницаемости и функции эндотелия капилляров почечной ткани, с формированием отдаленных очагов системного воспаления, развивающейся моно– и полиорганную дисфункцию. Накопление в крови концентрации СМП в большей степени при осложненном СД 1 типа свидетельствует с одной стороны, о степени тяжести эндогенной интоксикации, а с другой, активации аскорбат–зависимого перекисного свободно–радикального окисления липидов, являющихся также медиаторами воспаления липидной природы. Следует отметить, что аскорбат–зависимый путь липоперекисления чрезвычайно чувствителен к самым незначительным изменениям в концентрации ингибиторов и активаторов радикальных процессов в организме. По всей видимости можно считать, что степень повышения концентрации в крови СМП будет соответствовать тяжести поражения ткани почек при ДН.

Выводы

Активность цитокиновой (интерлейкиновой) системы и уровень концентрации СМП в крови, являясь компонентами медиаторов воспаления, отражают степень тяжести метаболических нарушений в организме детей с СД 1 типа без и с диабетической нефропатией.

Все вышеизложенное с большой вероятностью подтверждает возможность использования показателей цитокинового профиля и СМП в качестве маркеров ранней диагностики осложнений при СД в виде диабетической нефропатии.

Список литературы:

1. Шестакова М. В., Сунцов Ю. И., Дедов И. И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и России // Сахарный диабет. 2001. №3. С. 2-4.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. М., 2000. 240 с.
3. Fornoni A., Ijaz A., Tejada T. et al. Role of inflammation in diabetic nephropathy // Curr. Diabetes Rev. 2008. №4. P. 10-17.
4. Бондарь И. А., Климонтов В. В. Патогенез диабетической нефропатии. Иммуновоспалительные факторы // Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М., 2009. С. 109-118.
5. Wong C. K., Ho A. W., Tong P. C. et al. Aberrant activation profile of cytokines and mitogen-activated protein kinases in type 2 diabetic patients with nephropathy // Clin. Exp. Immunol. 2007. №149. P. 123-131.

6. Goldberg R. B. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. №94. P. 3171-3182.
7. Ruster C., Wolf G. The role of chemokines and chemokine receptors in diabetic nephropathy // *Front. Biosci.* 2008. №13. P. 944-955.
8. Дедова И. И., Шестаковой М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2016.
9. Cavallo M. G., Rosilli P. Cytokines and autoimmunity // *Clin. and Experiment Immunology.* 2006. V. 96. P. 1-7.
10. Фрейдлин И. С., Тотолян А. А. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2001. 392 с.

References:

1. Shestakova, M. V., Suntsov, Yu. I., & Dedov, I. I. (2001). Diabeticheskaya nefropatiya: sostoyanie problemy v mire i Rossii. *Sakharnyi diabet*, (3), 2-4. (in Russian).
2. Dedov, I. I., & Shestakova, M. V. (2000). Diabeticheskaya nefropatiya. Moscow, 240.
3. Fornoni, A., Ijaz, A., & Tejada, T. et al. (2008). Role of inflammation in diabetic nephropathy. *Curr. Diabetes Rev*, (4), 10-17. (in Russian).
4. Bondar, I. A., & Klimontov, V. V. (2009). Patogenez diabeticheskoi nefropatii. Immunovospalitel'nye factory. In: *Sakharnyi diabet i khronicheskaya bolezni' pochek.* Moscow, P. 109-118. (in Russian).
5. Wong, C. K., Ho, A. W., & Tong, P. C. et al. (2007). Aberrant activation profile of cytokines and mitogen-activated protein kinases in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Clin. Exp. Immunol*, (149), 123-131.
6. Goldberg, R. B. (2009). Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, (94), 3171-3182.
7. Ruster, C., & Wolf, G. (2008). The role of chemokines and chemokine receptors in diabetic nephropathy. *Front. Biosci*, (13), 944-955.
8. Dedova, I. I., & Shestakovoi, M. V. (2016). Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Moscow. (in Russian).
9. Cavallo, M. G., & Rosilli, P. (2006). Cytokines and autoimmunity. *Clin. and Experiment Immunology*, (96), 1-7.
10. Freidlin, I. S., & Totolyan, A. A. (2001). Kletki immunnoi sistemy. St. Petersburg, Nauka.

Работа поступила
в редакцию 14.02.2019 г.

Принята к публикации
21.02.2019 г.

Ссылка для цитирования:

Терехова О. И. Цитокиновый профиль при диабетической нефропатии у детей и подростков в Кыргызстане // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №4. С. 163-167. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/19>.

Cite as (APA):

Terekhova, O. (2019). Participation of Interleukins in Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy in Children and Adolescents in Kyrgyzstan. *Bulletin of Science and Practice*, 5(4), 163-167. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/19>. (in Russian).