

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Карзакова Л.М., Кудряшов С.И., Борисова Л.В., Журавлева Н.В., Комелягина Н.А., Одинцова А.В., Сидоров И.А.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ И МОЧИ У БОЛЬНЫХ ПОСТИНФЕКЦИОННЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», 428015, Чебоксары, Россия

Своевременность диагностики и лечения постинфекционного гломерулонефрита (ПИГН) в настоящее время ограничивают стертость, малосимптомность заболевания, что побуждает к поиску информативных биологических маркеров заболевания, в роли которых могут выступать иммунологические показатели крови и мочи. Исследование проведено с целью установления характерных изменений в иммунологических показателях крови и мочи у больных ПИГН. В исследование включено 60 пациентов с ПИГН из числа больных, госпитализированных в нефрологическое отделение Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Чувашской Республики в 2015-2018 гг. Помимо общепринятых методов исследования больным проводили: 1) определение показателей врожденного и приобретенного иммунного ответа в крови ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD4^+CD25^+$, $CD95^+$, $CD20^+$, $CD14^+CD282^+$, $CD14^+CD284^+$ – клетки; уровни IgG, IgA, IgM, циркулирующих иммунных комплексов, C3, C4) и мочи (уровни IgG, IgA, IgM, C3, C4); 2) определение уровней цитокинов – IL-1 β , Ra-IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17A в сыворотке крови и моче. Полученные данные сравнивали с таковыми у группы здоровых лиц. Изменения иммунологических показателей крови, выявленные в группе пациентов с ПИГН, свидетельствуют об активации врожденного иммунитета (увеличение числа $CD14^+TLR2^+$ -клеток) и гуморального звена адаптивного иммунитета (увеличение числа В-лимфоцитов, гипериммуноглобулинемия – повышение уровней IgM и IgA) на фоне уменьшения числа Т ($CD3^+$)-лимфоцитов и регуляторных ($CD4^+CD25^{high}$) – клеток, гипокплементемии (снижение уровней C3, C4). В моче обнаружено повышение содержания C3, IgG и IgA. Для цитокинового профиля крови у больных ПИГН было характерно повышение уровней про- и противовоспалительных цитокинов IL-1 β , Ra-IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-10, IL-17A, за исключением IL-4, сохранявшегося на уровнях здоровых лиц. Цитокиновый профиль мочи у больных отличался повышением уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17A и противовоспалительного цитокина – IL-10 при отсутствии изменений в содержании Ra-IL-1 β и IL-4. Обнаруженные особенности иммунологического профиля крови и мочи у больных ПИГН отражают иммунопатогенетические механизмы данного заболевания.

Ключевые слова: врожденный иммунитет; адаптивный иммунитет; цитокины; постинфекционный гломерулонефрит.

Для цитирования: Карзакова Л.М., Кудряшов С.И., Борисова Л.В., Журавлева Н.В., Комелягина Н.А., Одинцова А.В., Сидоров И.А. Особенности иммунологического профиля крови и мочи у больных постинфекционным гломерулонефритом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (10): 610-617. <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-10-610-617>

Для корреспонденции: Карзакова Луиза Михайловна, д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней с курсом клинической иммунологии; e-mail: luizak58@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 25.11.2020

Принята к печати 20.05.2021

Karzakova L.M., Kudryashov S.I., Borisova L.V., Zhuravleva N.V., Komelyagina N.A., Odintsova A.V., Sidorov I.A.

FEATURES OF THE IMMUNOLOGICAL PROFILE OF BLOOD AND URINE IN PATIENTS WITH POST-INFECTIOUS GLOMERULONEPHRITIS

The Ulyanov Chuvash State University, Russia, 428015, Cheboksary

The timely diagnosis and treatment of post-infectious glomerulonephritis (PIGN) is currently limited by the erased and low-symptom nature of the disease, which leads to the search for informative biological markers of the disease, which can be used as immunological indicators of blood and urine. The study was carried out in order to establish the characteristic changes in the immunological parameters of blood and urine in patients with PIGN. The study included 60 patients with PIGN from among the patients, hospitalized in the nephrology department of the Republican Clinical Hospital of Health Care Ministry of the Chuvash Republic in 2015-2018. In addition to the generally accepted research methods, the patients underwent: 1) the determination of indicators of innate and acquired immune response in the blood ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD4^+CD25^+$, $CD95^+$, $CD20^+$, $CD14^+CD282^+$, $CD14^+CD284^+$ - cells; levels of IgG, IgA, IgM, circulating immune complexes, C3, C4) and urine (levels of IgG, IgA, IgM, C3, C4); 2) the determination of the levels of cytokines - IL-1 β , Ra-IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17A in blood serum and urine. The data obtained were compared with those of the group of healthy individuals. The changes in blood immunological parameters, identified in the group of patients with PIGN, indicate the activation of innate immunity (the increase in the number of $CD14^+TLR2^+$ - cells) and the humoral component of adaptive immunity (the increase in the number of B-lymphocytes, hyperimmunoglobulinemia - the increase in IgM and IgA levels) against the background of the decrease in the number of T ($CD3^+$) - lymphocytes and regulatory ($CD4^+CD25^{high}$) - cells, hypocomplementemia (decreased levels of C3, C4). The increase in the content of C3, IgG and IgA was found in the urine. The cytokine profile of blood in patients with PIGN was characterized by the increase in the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines IL-1 β , Ra-IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-10, IL-17A.

with the exception of IL-4, which remained on the levels of healthy individuals. The cytokine profile of urine in patients was characterized by the increase in the levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17A and anti-inflammatory cytokine - IL-10, with no changes in the content of Ra-IL-1 β and IL-4. The revealed features of the immunological profile of blood and urine in patients with PIGN reflect the immunopathogenetic mechanisms of this disease.

Key words: innate immunity; adaptive immunity; cytokines; post-infectious glomerulonephritis.

For citation: Karzakova L.M., S. Kudryashov S.I., Borisova L.V., Zhuravleva N.V., Komelyagina N.A., Odintsova A.V., Sidorov I.A. Features of the immunological profile of blood and urine in patients with post-infectious glomerulonephritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (10): 610-617 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-10-610-617>

For correspondence: Karzakova L.M., Dr. Sci. Med., Head of the department of internal diseases «Chuvashskii state university»; e-mail: luizak58@mail.ru

Information about authors:

Karzakova L.M., <http://orcid.org/0000-0002-5899-6352>;
Kudryashov S.I., <http://orcid.org/0000-0003-2277-9425>;
Borisova L.V., <https://orcid.org/0000-0002-1245-3811>;
Zhuravleva N.V., <http://orcid.org/0000-0001-6470-7724>;
Komelyagina N.A., <https://orcid.org/0000-0002-4155-4849>;
Odintsova A.V., <https://orcid.org/0000-0001-7069-5029>;
Sidorov I. A., <https://orcid.org/0000-0003-3658-6579>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 25.11.2020

Accepted 20.05.2021

Введение. Одной из важных проблем современной медицины является задача сокращения числа больных хронической болезнью почек (ХБП), вызывающей развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН), на лечение которой расходуются во всем мире колоссальные средства [1]. В РФ главной причиной развития ТПН являются гломерулонефриты (ГН) – группа заболеваний, в основе которых лежит иммуновоспалительное поражение почечных гломерул. Родоначалником гломерулопатий является Брайтова болезнь – постстрептококковый гломерулонефрит (ПСГН), связанный с перенесенной стрептококковой инфекцией. Коренные сдвиги в эпидемиологии ПСГН произошли около три десятка лет назад. Заболеваемость ПСГН резко снизилась в промышленно развитых странах благодаря эффективной антибиотикотерапии стрептококковых инфекций и улучшению санитарных условий, однако ПСГН продолжает быть распространенным заболеванием в развивающихся странах [2]. Изменилась этиологическая структура ГН, связанных с инфекцией. Стафилококки (в частности, *Staphylococcus aureus*) и вирусы стали наиболее часто встречающимися причинными факторами ПИГН. С учетом этого, гломерулопатии, развитие которых связано с инфекцией, стали именовать «постинфекционными гломерулонефритами» (ПИГН) [3]. Своевременность диагностики и лечения ПИГН в настоящее время ограничивают стертость и малосимптомность заболевания, что побуждает к поиску информативных биологических маркеров заболевания, в роли которых могут выступать иммунологические показатели крови и мочи. Ранее предпринимались исследования по изучению отдельных компонентов иммунного статуса у пациентов с ПИГН [4], однако до сих пор нет полного представления о характере изменений в иммунологических показателях крови и мочи у больных ПИГН. В связи с приведенным целью исследования явилось установление характерных изменений в иммунологических показателях крови и мочи у больных ПИГН.

Материал и методы. В обсервационное, одноцентровое, одномоментное исследование отбирали пациентов ПИГН, получающих стационарное лечение в нефрологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики (в 2015-2018 гг.). Перед началом исследования получали от больных и здоровых лиц добровольное информированное согласие на исследование в письменной форме. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (протокол заседания №3/2 от 30.11.2015).

В исследование включали больных обоих полов, в возрасте от 18 до 65 лет с подтвержденным диагнозом ПИГН. Критериями включения служили: 1) установленный диагноз ГН, развившегося после перенесенной инфекции (острое респираторное заболевание, инфекции рото-, носоглотки, кожи, урогенитальная инфекция и др.) или в период манифестации данных инфекционных заболеваний; 2) дебют ПИГН. ПИГН диагностировали при выявлении трех из следующих признаков: 1) клинические или лабораторные признаки предшествующей развитию ГН инфекции или наличие инфекции в период развития ГН, 2) диффузный эндокапиллярный пролиферативный/экссудативный ГН, 2) снижение содержания в сыворотке крови компонентов комплемента – С3 и/или С4, 3) отложение в почечных клубочках С3 в сочетании с иммунными комплексами или без них, 4) обнаружение при электронной микроскопии горбикоподобных субэпителиальных образований на месте депозитов иммунных комплексов [5]. При отборе больных исключали из исследования лиц, имеющих сопутствующие заболевания (желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые); вторичные ГН в рамках системных аутоиммунных заболеваний; почечную недостаточность (креатинин сыворотки крови выше 200 мкг/л, скорость клубочковой фильтрации – СКФ ниже 60 мл/мин); возраст больше 65 лет; беременность. В контрольную группу включали практикующих здоровых лиц обоего пола от 18 до 65

лет, с нормальными показателями функционального состояния почек и артериального давления, у которых отсутствовали хронические заболевания и указания на острые заболевания в течение последнего месяца.

Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли на градиенте плотности фикола-верографина ($\rho=1,077 \text{ г/см}^3$). Для идентификации лимфоцитов и их субпопуляций проводили иммунофенотипирование МНК методом прямой иммунофлюоресценции на проточном цитофлуориметре Fc500 («BeckmanCoulter», США). При этом использовали моноклональные антитела (МКАТ) к дифференцировочным маркерам CD3, CD3/CD4, CD3/CD8, CD20, CD4/CD25, CD95 (Beckman Coulter) согласно методике производителя МКАТ. Экспрессию дифференцировочных маркеров на МНК оценивали с использованием двойной метки флуоресцирующими красителями – флуоресцеина-5-изотиоцианатом (ФИТЦ) и R-фикоэритрином (PE) («Beckman Coulter», США).

Для определения экспрессии молекул Toll-подобных рецепторов (TLR) – TLR2, TLR4 на моноцитах периферической крови МНК смешивали с МКАТ к CD14 (маркер моноцитов), мечеными ФИТЦ («Beckman Coulter», США), после этого добавляли МКАТ к CD282 (TLR2) или CD284 (TLR4), меченые Alexa Fluor 488 (e-Biosciences). Результат оценивали с помощью проточной цитометрии: определяли число CD14-позитивных клеток, экспрессирующих TLR2 или TLR4.

Определение концентрации IgM, IgG, IgA в сыворотке крови и моче проводили иммунотурбидиметрическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора ILab 650 (Япония, Италия).

Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке осуществляли методом осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000), результат выражали в условных единицах.

Определяли уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов – IL-1 β , Ra-IL-1 β (антагонист рецепторов IL-1 β), IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17A и компонентов комплемента (C3 и C4) в сыворотке крови и утренней моче методом ИФА в системе бидетерминантного определения антигена с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента с использованием стандартных наборов (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) в соответствии с методикой производителя тест-наборов на иммуноферментном анализаторе BioRad Evolis Twin Plus (BioRad, Франция).

Полученные в ходе исследования данные обрабатывали с помощью пакета статистических программ «Statistica – v. 10.0» («StatSoft Inc.», США). Предварительно определяли значения изучаемых показателей на соответствие нормальному распределению с использованием метода Колмогорова – Смирнова. Данные представляли в формате Me (P₂₅–P₇₅), где Me – медиана, P₂₅–P₇₅ – граница варьирования индивидуальных значений показателей от нижнего до верхнего квартилей в группе исследователей. Показатели группы больных сравнивали с параметрами контрольной группы с помощью непараметрического метода – критерия Манна-Уитни (p_{m-w}). Корреляционный анализ осуществляли по непараметрическому методу Спирмена.

Результаты. Число отобранных в исследование больных ПИГН составило 60 человек, контрольная группа включала 30 практически здоровых лиц. В группе больных были 19 женщин и 41 мужчина. Средний возраст больных составил 31 \pm 8,5 лет. В типичном слу-

чае диагноз ПИГН выставляли пациентам, у которых имелись такие клинические проявления, как отеки различной степени выраженности (у 61,6% больных), повышение артериального давления (37% больных), олигурия (26%), потемнение цвета мочи (34%), которые возникали через 1-3 нед после перенесенной стафилококковой, стрептококковой, клебсиеллезной или вирусной инфекции или во время манифестации перечисленных инфекций. У 37% не было клинических проявлений заболевания.

Ассоциированная с ПИГН инфекция проявлялась в виде фарингита, тонзиллита, пиодермии, флегмоны, острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей, цистит-уретрита, холангита, инфекционного эндокардита перед развитием ПИГН или во время ПИГН. Лабораторные маркеры инфекций выявлялись бактериологическими и/или молекулярно-генетическими методами исследования у 90 % пациентов: *Streptococcus pyogenes* – у 18,3%, *Staphylococcus aureus* – у 21,6%, *Staphylococcus haemolyticus* – у 5%, *Escherichia coli* – у 7%, *Klebsiella pneumoniae* – у 5%, вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) – у 10%, герпесвирус человека тип 6 (Human betaherpesvirus 6A) – у 8%, вирус гепатита В (HBV) – у 3%, вирус гепатита С (HCV) – у 2% и др. У 4 (6,6%) пациентов инфекция (преимущественно острые инфекции верхних дыхательных путей) манифестировала клинически, но не обнаруживалась при лабораторном тестировании. У 2 (3%) пациентов не было клинических симптомов инфекции, однако обнаруживался высокий титр антистрептолизина-О – более 330 Ед/л.

У 72% больных ПИГН сывороточный уровень С3-компонента комплемента был ниже 0,9 г/л (у здоровых: 0,94 - 1,88 г/л), у 14 % был ниже сывороточный уровень С4 ниже 0,1 г/л (у здоровых: 0,10 - 0,52 г/л).

Диагностическая нефробиопсия с морфологическим исследованием биоптата методом световой и иммунофлуоресцентной микроскопии потребовалась для верификации диагноза 36 пациентам ввиду малосимптомности заболевания. По результатам морфологического исследования у 34 пациентов был установлен диффузный эндокапиллярный ГН, у 2 – экстракапиллярный ГН с образованием полулуний.

При иммунофлуоресцентном исследовании биоптата с использованием МКАТ к C3, IgG, IgA, IgM у 11 (30%) из обследованных пациентов обнаружилось изолированное отложение C3, у 33 (92%) – сочетанное отложение C3 и IgG. У 1 (2,7%) больного наблюдались депозиты IgA при отсутствии C3 и других классов иммуноглобулинов.

Контрольная группа включала 9 женщин, 21 мужчину, средний возраст которых составил 35,8 \pm 8,2 лет. Значения гендерно-возрастных показателей здоровых лиц, составляющих контрольную группу, не различались от соответствующих показателей групп больных (p>0,05 для всех показателей).

Иммуно-лабораторный профиль крови у больных ПИГН. В группе больных ПИГН обнаружено увеличение в периферической крови абсолютного содержания В(CD20⁺)-клеток, уровней IgM и IgA (табл. 1). Результаты изучения экспрессии дифференцировочных маркеров на Т-лимфоцитах больных свидетельствовали об уменьшении относительного содержания Т(CD3⁺)-клеток и абсолютного числа Treg-клеток – Т-хелперных клеток, имеющих высокую экспрессию маркера CD25. Кроме того, у больных оказалось увеличено число кле-

ток (CD14⁺), экспрессирующих CD282 (TLR2). Уровни компонентов комплемента С3 и С4 при ПИГН были существенно снижены, а концентрация ЦИК – повышена.

Иммуно-лабораторный профиль мочи у больных ПИГН. С целью нивелирования влияния фильтрационной функции почек на показатели содержания иммуноглобулинов, С3, С4 и цитокинов в моче, рассчитывали нормализованные показатели данных биосубстратов как отношение их абсолютных показателей к уровню креатинина в моче. Анализ полученных показателей выявил существенное повышение в группе больных ПИГН нормализованных показателей С3 и иммуноглобулинов – IgA и IgG (табл. 2). IgM не обнаруживался в моче ни у больных, ни у здоровых лиц.

Цитокины в сыворотке крови и моче у больных ПИГН. Сывороточные уровни всех изучаемых цитокинов, за исключением IL-4, у больных ПИГН превышали соответствующие показатели у здоровых (табл. 3). Нормализованные показатели содержания в моче всех исследуемых провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-8, IL-17A) и противовоспалительного цитокина – IL-10 у больных были повышены, в то время как уровни IL-4 и RaIL-1β не отличались от аналогичных показателей группы здоровых лиц.

Корреляционные связи уровней цитокинов с иммунологическими показателями. Результаты корреляцион-

ного анализа демонстрировали наличие связи сывороточных уровней цитокинов преимущественно с такими показателями, как относительное число CD14⁺ TLR2⁺-клеток, содержание С3 в сыворотке крови. В частности, процентное содержание CD14⁺ TLR2⁺-клеток коррелировало с уровнями IL-1β ($r_s = 0,36, p_{rs} = 0,022$), IL-10 ($r_s = -0,46, p_{rs} = 0,022$). Концентрация С3 имела отрицательные связи с уровнями IL-1β ($r_s = -0,34, p_{rs} = 0,031$) и IL-4 ($r_s = -0,71, p_{rs} = 0,021$).

Что касается корреляционных связей мочевых уровней цитокинов с иммунологическими показателями, наибольшее число связей выявлено у нормализованного показателя IL-1β, коррелировавшего с иммунологическими параметрами мочи – уровнями IgA ($r_s = 0,60, p_{rs} = 0,018$), IgG ($r_s = 0,44, p_{rs} = 0,024$), а также сывороточными уровнями С3 ($r_s = -0,32, p_{rs} = 0,030$), IgA ($r_s = -0,34, p_{rs} = 0,031$) и числом CD14⁺ TLR2⁺-клеток в крови ($r_s = 0,52, p_{rs} = 0,019$).

Изучение корреляционных связей между сывороточными и мочевыми уровнями цитокинов позволило обнаружить существование прямой связи между сывороточным уровнем IL-1β и нормализованным значением содержания данного цитокина в моче ($r_s = 0,59; p_{rs} = 0,001$). У других цитокинов сывороточные уровни не коррелировали ни с абсолютными, ни нормализованными значениями их содержания в моче.

Таблица 1

Иммунологические показатели крови у больных ПИГН и здоровых лиц

Показатели	Больные ПИГН, n=60	Здоровые, n=30	$p_{m-w} <$
	Me (P ₂₅ - P ₇₅)	Me (P ₂₅ - P ₇₅)	
CD3 ⁺ -клетки абс.	960 (410 - 1410)	1248(902 - 1634)	0,01
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -клетки, абс.	637 (264 - 1024)	758 (508 - 992)	NS
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -клетки, абс.	414,2 (198 - 650)	468 (242 - 688)	NS
CD3 ⁺ CD4 ⁺ / CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,44 (1,01 - 2,19)	1,5 (1,21 - 2,1)	NS
CD4 ⁺ CD25 ^{high} - клетки, абс.	62 (36 - 76)	78 (41 - 94)	0,05
CD20 ⁺ -клетки, абс.	326(160 - 740)***	289 (122 - 426)	0,001
CD95 ⁺ -клетки, абс.	271 (200 - 687,5)	392 (234 - 522)	NS
CD14 ⁺ CD282 ⁺ -клетки, %	73,3 (56 - 82)	52 (44 - 65)	0,001
CD14 ⁺ CD284 ⁺ -клетки, %	46 (30 - 58)	42 (31 - 54)	NS
С3, г/л	0,48 (0,21 - 0,83)	1,45 (0,94- 1,88)	0,001
С4, г/л	0,11 (0,04 - 0,31)	0,36 (0,10 - 0,52)	0,01
IgM, г/л	2,1 (0,93 - 2,7)***	1,17(0,45 - 1,4)	0,001
IgG, г/л	10,64 (5,6 - 19)	12,3(7,2 - 15,8)	NS
IgA, г/л	2,81(1,18 - 3,84)***	1,6(0,75 - 2,2)	0,001
ЦИК, усл. ед.	26,2 (6,1 - 35,3)	16,1 (4,2 - 24,1)	0,01

Примечание. абс. – абсолютное содержание в 1 л ($\times 10^6/л$), NS – различие не достоверно ($p_{m-w} > 0,05$).

Таблица 2

Иммунологические показатели мочи у больных ПИГН и здоровых лиц

Показатель	Больные ПИГН, n=60	Здоровые, n=30	$p_{m-w} <$
	Me (P ₂₅ - P ₇₅)	Me (P ₂₅ - P ₇₅)	
С3 <i>норм.</i>	0,0018 (0,001 - 0,006)	0,001 (0,000 - 0,002)	0,01
С4 <i>норм.</i>	0,0006 (0,000 - 0,002)	0,0006 (0,000 - 0,002)	NS
IgA <i>норм.</i>	0,187 (0,000 - 0,378)	0,002 (0,000 - 0,012)	0,01
IgM <i>норм.</i>	0	0	
IgG <i>норм.</i>	1,316 (0,095 - 2,400)	0,070 (0,000 - 0,352)	0,001
Креатинин <i>мкмоль/мл</i>	5,0 (1,0 - 11,6)	11,3 (4,6- 19,3)	0,001

Примечание: *норм.* – нормализованные по креатинину мочи значения уровней компонентов комплемента и иммуноглобулинов в мг/мкмоль креатинина мочи; NS – различие не достоверно ($p_{m-w} > 0,05$).

Обсуждение. В последние десятилетия произошли существенные изменения эпидемиологических и этиологических характеристик ПИГН. Стрептококк перестал быть преобладающим этиологическим агентом. По результатам нашего исследования, ассоциация ПИГН с *Streptococcus pyogenes* выявлялась в 18,3%. В 23% случаев обнаруживалась связь ПИГН с вирусными инфекциями. О расширении спектра возбудителей инфекций, обуславливающих развитие ПИГН, свидетельствуют данные многих авторов. Так показано, что ПИГН может вызываться вирусами гриппа, Эпштейна-Барр, Коксаки, гепатитов В и С, аденовирусами, эховирусом 9 типа, а также паразитами (малярийные плазмодии) [6, 7]. В странах с высоким социальным уровнем жизни развитию ПИГН часто предшествуют прероморбидные почечные повреждения разной степени выраженности, связанные с диабетической нефропатией, хроническим алкоголизмом, инфекционным эндокардитом, внутривенным введением наркотических веществ. В этих случаях заболевание чаще запускается инфекцией *Staphylococcus aureus* на фоне имеющихся у пациентов иммунологических расстройств [3]. У 21,6% обследуемых нами пациентов была обнаружена ассоциация заболевания с *Staphylococcus aureus*. Если ранее ПИГН, имеющий стрептококковую этиологию, считали заболеванием с благоприятным течением и благополучным исходом, то в современных условиях ПИГН нередко проявляется быстро прогрессирующим ГН и часто имеет хроническое течение. В настоящем наблюдении у 5,5% больных заболевание развивалось как экстракапиллярный ГН с образованием полулуний, приобретало быстро прогрессирующее течение, осложняясь терминальной почечной недостаточностью.

В основе ПИГН лежит иммунокомплексное повреждение клубочков [8]. У 86% обследованных нами больных выявлялась гипокомплементемия. При исследовании биопсийного материала в 92% случаев были обнаружены отложения в клубочках СЗ и иммуноглобулинов. Депозиты иммунных комплексов в клубочках приводят

к активации системы комплемента. Преобладание депозитов СЗ в пораженных клубочках свидетельствует об активации системы комплемента по альтернативному пути. Продукт активации системы комплемента компонент С5а, играющий роль хемоаттрактанта, обуславливает экстравазацию клеток воспаления – преимущественно нейтрофилов и моноцитов и накопление их в местах отложения иммунных комплексов или антигенов. Активированные клетки воспаления продуцируют провоспалительные медиаторы, повреждающие клубочки. Кроме того, эффекторное звено системы комплемента – С5b-С9 обеспечивает лизис клеток клубочков за счет образования пор в клеточных мембранах, завершая иммунокомплексную реакцию в клубочках [9]. Хотя результаты морфологических исследований и представляют убедительные доказательства иммунопатологической природы ПИГН, однако остаются неясными многие детали иммунологических расстройств, сопутствующих развитию данного заболевания.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что ПИГН развивается на фоне активации врожденного иммунитета, подтверждением чего является повышенная экспрессия на моноцитах TLR, относящихся к патогенраспознающим рецепторам. Описано 10 различных видов TLR у человека [10]. Среди них наиболее значимы в развитии протективного антибактериального иммунного ответа два вида TLR – TLR2 и TLR4, первый из которых обеспечивает распознавание паттернов грамположительных бактерий (пептидогликаны, липотейхоевые кислоты мембран), а второй – мембранные липополисахариды грамотрицательных микроорганизмов [11, 12]. У больных ПИГН повышена экспрессия на моноцитах TLR2, что можно объяснить связью развития заболевания с инфекциями, вызванными преимущественно грамположительными кокковыми бактериями (стафилококки, стрептококки). Опосредованное TLR распознавание патогенов клетками врожденного иммунитета играет важную роль в индукции провоспалительного иммунного ответа, необходимого

Таблица 3

Уровни цитокинов в сыворотке крови и моче у больных ПИГН и здоровых лиц

Цитокины		Больные ПИГН, n=60	Здоровые, n=30	$P_{m-w} <$
		Me (P ₂₅ - P ₇₅)	Me (P ₂₅ - P ₇₅)	
Сыворотка крови				
IL-1β	пкг/мл	26,2 (5,3 - 60,7)	0,4 (0,1 - 26,8)	0,001
IL-2	пкг/мл	40,6 (18,1 - 604,7)	11,3 (8,4 - 29,4)	0,001
IL-4	пкг/мл	1,6 (1,4 - 1,7)	1,8 (0,4 - 4,9)	NS
IL-8	пкг/мл	229,7 (84,7 - 1573,0)	23,3 (17,1 - 47,0)	0,001
IL-10	пкг/мл	13,0 (6,7 - 28,2)	3,1 (2,5 - 8,9)	0,001
IL-17A	пкг/мл	115,4 (40,6 - 226,7)	40,6 (29,6 - 128,1)	0,01
RaIL-1β	пкг/мл	455,1 (308,9 - 609,2)	275,8 (204,0 - 538,5)	0,001
Моча				
IL-1β	норм.	0,60 (0,01 - 16,22)	0,00 (0,00 - 0,01)	0,001
IL-2	норм.	3,13 (1,24 - 34,73)	1,16 (0,64 - 6,51)	0,01
IL-4	норм.	0,22 (0,11 - 3,36)	0,21 (0,12 - 0,53)	NS
IL-8	норм.	3,75 (1,25 - 25,06)	0,02 (0,00 - 3,66)	0,001
IL-10	норм.	0,69 (0,41 - 1,99)	0,27 (0,15 - 0,57)	0,001
IL-17A	норм.	7,33 (3,14 - 36,52)	4,55 (2,50 - 11,57)	0,001
RaIL-1β	норм.	76,6 (22,3 - 289,7)	67,5 (48,4 - 154,9)	NS

Примечание. норм. – нормализованное по креатинину мочи значение уровня цитокина в пг/мкмоль креатинина мочи; NS – различие не достоверно ($p_{m-w} > 0,05$).

для элиминации инфекции. Однако воспалительная активация при определенных обстоятельствах может быть неконтролируемой и преувеличенной, что обуславливает развитие аутоиммунного процесса. Результаты исследований J. Lichtneker и соавт. [13] свидетельствуют о повышенной экспрессии на мезангиальных клетках почек TLR2 и подтверждают патогенетическую роль TLR2 в развитии ГН.

TLR необходимы для инициации эффективного врожденного иммунного ответа на ранней стадии инфекции, в то время как на более поздних стадиях эти же патоген-распознающие рецепторы регулируют генерацию адаптивного иммунного ответа [14]. Действительно, иммунологические показатели крови свидетельствуют об активации гуморального механизма адаптивного иммунитета (увеличение абсолютного числа В-лимфоцитов, повышение сывороточных уровней IgM и IgA). Не укладывается в картину повышения функциональной активности В-лимфоцитов, проявляющейся усилением антителопродукции, отсутствие повышения уровня основного класса сывороточных иммуноглобулинов – IgG. Объяснение этому факту можно найти в иммунологических показателях мочи. Содержание IgG в моче почти в 2 раза превышает у больных ПИГН показатель здоровых, что, по всей видимости, и обуславливает снижение уровня IgG в сыворотке крови. Повышенная экскреция IgG с мочой при ПИГН связана с повышенной проницаемостью клубочкового фильтра. К тому же уровень сывороточного IgG может снижаться за счет отложения IgG в клубочках в составе иммунных комплексов. Исследование биоптата является тому подтверждением: в 33 из 36 проведенных морфологических исследований обнаружены отложения IgG в сочетании с отложениями С3. Медиана сывороточного уровня другого класса иммуноглобулинов – IgA – могла бы иметь более высокие значения, чем есть на самом деле, если так же, как и IgG, не экскретировался бы с мочой. Депозиты IgA в клубочках почек встречаются при ПИГН редко – лишь у 2,7 % больных, и, следовательно, не могут оказывать существенного влияния на его сывороточный уровень. Содержание IgM в сыворотке крови у больных ПИГН превышало соответствующий показатель здоровых в 1,8 раза, что является отражением повышенной антителопродукции при ПИГН. IgM не экскретируется с мочой, поскольку не может пройти через клубочковый фильтр даже в условиях повышенной его проницаемости вследствие громоздкости своей молекулы.

Активация гуморального звена адаптивного иммунитета сопровождается депрессией клеточного его компонента, о чем свидетельствует снижение экспрессии на лимфоцитах основного маркера Т-клеток – CD3 и маркера ранней активации данных клеток – CD25. Заслуживает особого внимания в изменениях клеточного звена адаптивного иммунитета уменьшение абсолютного числа клеток с фенотипом CD4⁺CD25^{high} – Т-клеток, имеющих высокую плотность экспрессии CD25. Известно, что в составе клеток указанного фенотипа преобладают регуляторные клетки (Трег-клетки) [15], выполняющие роль супрессорных клеток в иммунном ответе. Трег-клетки экспрессируют высокоаффинные рецепторы к IL-2. В процессе развития иммунного ответа IL-2, продуцируемый активированными Т-клетками, обуславливает увеличение числа Трег-клеток и усиливает супрессивную активность последних [16]. Трег-клетки обла- дают противовоспалительным действием, сдерживают

активность эффекторных клеток (Teff), принадлежащих к субпопуляции Т-хелперных клеток – Th17 [17]. В экспериментах на животных и *in vitro* было продемонстрировано, что удаление Трег-клеток приводит к спонтанной лимфопролиферации, гипергаммаглобулинемии и развитию аутоиммунного процесса. Трег-клетки имеют решающее значение для поддержания периферической толерантности к собственным антигенам организма и предотвращения развития иммунопатологии [18]. Уменьшение числа Трег-клеток, выявленное у больных ПИГН, может быть ключевым звеном иммунопатогенеза данной гломерулопатии, что подтверждается известными из литературы данными о связи сниженного содержания Трег-клеток в крови с прогрессирующим поражением клубочков у мышей с экспериментальным ГН [19].

Таким образом, дебют ПИГН связан с активацией клеток врожденного иммунитета, экспрессирующих патогенраспознающие рецепторы – TLR2 в ответ на инфекцию, вызванную преимущественно грамположительными микроорганизмами. Мы не исключаем возможность повышенной экспрессии при ПИГН и других видов TLR. Так, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о связи развития ГН с гиперэкспрессией TLR3 и TLR8 [20]. Вслед за активацией клеток врожденного иммунитета активируется адаптивный иммунитет, в частности его В-клеточное звено, на фоне депрессии Т-клеточного звена и нарушения иммунорегуляции за счет сокращения численности Трег-клеток.

Инициация активности клеток врожденного иммунитета сопровождается запуском каскадной продукции цитокинов [21], что объясняет обнаруженное нами при ПИГН повышение сывороточных и мочевых уровней про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-10, IL-17A). Исключением являлись противовоспалительные цитокины – IL-4 и RaIL-1 β . Содержание первого из них не изменялось ни в крови, ни в моче, а содержание второго было повышенным в крови, но сохранялось на уровне здоровых в моче. Результаты других исследователей также подтверждают существование общей тенденции к повышению уровней провоспалительных цитокинов при различных формах ГН [4, 22]. Корреляционный анализ выявил тесную связь уровней цитокинов с различными компонентами врожденного и приобретенного иммунитета. Наибольшее число корреляционных связей обнаружено у сывороточного и мочевого уровней IL-1 β – раннего провоспалительного цитокина, продуцируемого в почках внутривисцеральными макрофагами, мезангиальными клетками и подоцитами [23]. Известно, что рецептор членов семейства IL-1 имеет цитоплазматический сегмент, гомологичный внутриклеточному участку TLR – домен TIR (*om Toll-Il-1 Receptor*) и может использовать путь активации TLR, активируя клетки врожденного иммунитета [24]. IL-1 β иницирует рекрутирование клеток воспаления – макрофагов и нейтрофилов в почках [25], проявляет корреляционную связь с показателями врожденного иммунитета – числом CD14⁺ TLR2⁺-клеток, уровнем С3, изменения которых, в частности увеличение TLR2⁺-моноцитов и снижение уровня С3 в связи с активацией системы комплемента по альтернативному пути, имеют патогенетическую роль при ПИГН. IL-1 β индуцирует по механизму цепной реакции образование других – поздних провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 и IFN- γ)

[26]. Действительно, в группе обследованных нами больных ПИГН был повышен уровень IL-8 как в крови, так и моче. Результаты исследования N. Besbas и соавт. [27] демонстрировали в гломерулярных клетках у детей с ПСГН повышенную экспрессию генов IL-8, коррелировавшую положительно с эндокапиллярной пролиферацией в клубочках. Обнаруженный нами повышенный уровень IL-17A у больных ПИГН может играть важную роль в повреждении почек, способствуя хемотаксису нейтрофилов, накоплению макрофагов в клубочках и блокируя супрессирующие свойства Treg-клеток [28].

Активация врожденного иммунитета и системы провоспалительных цитокинов обуславливает стимуляцию адаптивного иммунитета и связанного с ним ряда цитокинов – IL-2, IL-4, IL-10. Известно, что последние два цитокина оказывают противовоспалительное действие, обуславливая включение процессов репарации и завершения воспаления [29]. В соответствии с результатами настоящего исследования, в дебюте ПИГН обнаруживается стимуляция продукции IL-10, однако продукция IL-4 остается на уровне здоровых. Известные из литературы экспериментальные данные об участии IL-10 в патологических процессах, происходящих в клубочках, противоречивы. Опубликованы данные, свидетельствующие как о повреждающем, так и нефропротективном действии IL-10 при гломерулопатиях [30]. Неоднозначна роль в развитии гломерулопатий и другого цитокина, продуцируемого клетками адаптивного иммунитета – IL-2. Описано обнаружение ассоциации обострения IgA-нефропатии и развития почечной недостаточности с повышением уровня IL-2 [31], в то же время было продемонстрировано нефропротективное действие данного цитокина при фокально-сегментарном гломерулосклерозе [32]. Разгадка разнонаправленного влияния IL-2 на патологические процессы в почках может скрываться в дозозависимости биологических эффектов данного цитокина. В исследованиях *in vitro* показано, что IL-2 в низких дозах способен через IL-2R усиливать активность Treg-клеток – лимфоцитов-супрессоров, этот же цитокин в высоких дозах может повышать активность эффекторных клеток (Teff), принадлежащих к субпопуляции T-хелперных клеток – Th17 [33].

Противовоспалительное влияние присуще рецепторному антагонисту IL-1 β – RaIL-1 β , у которого обнаружено нефропротективное влияние [34]. У обследованных нами больных мочевой уровень данного цитокина оставался на уровне здоровых лиц. Однако его содержание в крови было существенно повышено. Повышенные уровни цитокинов в сыворотке крови при ПИГН могут быть обусловлены проникновением в кровь образующихся в почках цитокинов и, следовательно, должны коррелировать с мочевыми уровнями. Однако корреляционный анализ выявил связь сывороточного и мочевого уровня лишь у одного цитокина – IL-1 β – типичного провоспалительного цитокина. Отсутствие корреляции сывороточных и мочевых уровней остальных исследуемых цитокинов позволяет предположить, что на сывороточные уровни цитокинов могут влиять и другие факторы, не связанные с патологическими процессами в почках. Действительно, у большинства больных ПИГН обнаруживались различные очаги инфекции бактериальной и вирусной этиологии (в рото-, носоглотке, мочевых путях, на коже), которые могут оказывать влияние на содержание цитокинов в крови.

Подытоживая полученные данные, можно заключить, что выявленные изменения в иммунологических

показателях крови и мочи у больных ПИГН связаны с патогенетическими механизмами заболевания. Ограничением исследования является малая выборка группы больных ПИГН, включенных в исследование. Требуются дальнейшие многоцентровые исследования с использованием большей когорты больных для изучения возможности использования иммунологических показателей крови и мочи для ранней диагностики ПИГН в случаях субклинического течения заболевания или отсутствия клинических симптомов.

Выводы:

1. Отличительными чертами иммунологического профиля крови у больных ПИГН являются: гипокомплементемия (снижение уровней C3, C4), увеличение числа В-лимфоцитов, гипериммуноглобулинемия (повышение уровней IgM и IgA) на фоне уменьшения числа T (CD3⁺)-лимфоцитов и регуляторных (CD4⁺ CD25^{high}) – клеток.

2. Повышенные уровни C3, IgG и IgA выступают в качестве характерных изменений иммунологических показателей мочи при ПИГН.

3. Особенностью цитокинового профиля крови у больных ПИГН является повышение уровней про- и противовоспалительных цитокинов IL-1 β , Ra-IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-10, IL-17A.

4. Для цитокинового профиля мочи у больных ПИГН характерно повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17A и противовоспалительного цитокина – IL-10.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-3, 5-34 см. REFERENCES)

4. Жизневская И.И., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Миненкова Т.А., Яковлева А.В. Особенности иммунного статуса у детей с острыми и хроническими гломерулопатиями. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2017; 4: 42-5. Doi: 10.21626/vestnik/2017-4/08.

REFERENCES

1. Murphy D., McCulloch C.E., Lin F., Banerjee T., Bragg-Gresham J.L., Eberhardt M.S. et al. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Ann. Intern Med.* 2016; 165(7): 473-81. Doi:10.7326/M16-0273.
2. Kanjanabuch T., Kittikowit W., Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009; 5: 259–69. Doi:10.1038/nrneph.2009.44.
3. Satoskar A.A., Parikh S.V., Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020; 16(1): 32-50. Doi:10.1038/s41581-019-0178-8.
4. Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G., Razinkova N.S., Minenkova T.A., Yakovleva A.V. Features of the immune status in children with acute and chronic glomerulopathy. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'ye»*. 2017; 4: 42-5. Doi: 10.21626/vestnik/2017-4/08. (in Russian)
5. Kanjanabuch T., Kittikowit W., Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009; 5(5): 259-69. Doi:10.1038/nrneph.2009.44.
6. Hunt E.A.K., Somers M.J.G. Infection-Related Glomerulonephritis. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2019; 66(1): 59-72. Doi:10.1016/j.pcl.2018.08.005.
7. Kimmel M. Infekt-assoziierte Glomerulonephritiden [Infections-associated Glomerulonephritis]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2020; 145(4): 240-7. Doi:10.1055/a-0974-9420.
8. Mastrangelo A., Serafinelli J., Giani M, Montini G. Clinical and Pathophysiological Insights Into Immunological Mediated Glomerular Diseases in Childhood. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 205. Doi:10.3389/fped.2020.00205.

9. Khalighi M.A., Wang S., Henriksen K.J., Bock M., Keswani M., Meehan S.M., Chang A. Revisiting post-infectious glomerulonephritis in the emerging era of C3 glomerulopathy. *Clin. Kidney J.* 2016; 9(3): 397-402. Doi: 10.1093/ckj/sfw032.
10. Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity.* 2011; 34(5): 637-50. Doi:10.1016/j.immuni.2011.05.006.
11. Arbour N.C., Lorenz E., Schutte B.C., Zabner J., Kline J.N., Jones M. et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat. Genet.* 2000; 25(2): 187–91. Doi:10.1038/76048.
12. Moore C.E., Segal S., Berendt A.R., Hill A.V., Day N.P. Lack of association between Toll-like receptor 2 polymorphisms and susceptibility to severe disease caused by *Staphylococcus aureus*. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004; 11(6): 1194–7. Doi:10.1128/CDLI.11.6.1194-1197.2004.
13. Lichtnekert J., Vielhauer V., Zecher D., Kulkarni O.P., Clauss S., Segerer S. et al. Trif is not required for immune complex glomerulonephritis: dying cells activate mesangial cells via Tlr2/Myd88 rather than Tlr3/Trif. *American Journal of Physiology: Renal Physiology.* 2009; 296: F867-74. Doi:10.1152/ajprenal.90213.2008.
14. Manicassamy S., Pulendran B. Modulation of adaptive immunity with Toll-like receptors. *Semin. Immunol.* 2009; 21(4): 185–93. Doi:10.1016/j.smim.2009.05.005.
15. Salomon B., Lenschow D.J., Rhee L., Ashourian N., Singh B., Sharpe A., Bluestone J.A. B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4+CD25+ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. *Immunity.* 2000; 12: 431-40. Doi:10.1016/s1074-7613(00)80195-8.
16. Sakaguchi S., Ono M., Setoguchi R., Yagi H., Hori S., Fehervari Z. et al. Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol. Rev.* 2006; 212: 8-27. Doi:10.1016/s1074-7613(00)80195-8.
17. Chen X., Murakami T., Oppenheim J.J., Howard O.M. Differential response of murine CD4+CD25+ and CD4+CD25– T cells to dexamethasone-induced cell death. *Eur. J. Immunol.* 2004; 34: 859–69. Doi:10.1002/eji.200324506.
18. Bluestone J.A., Buckner J.H., Fitch M., Gitelman S.E., Gupta S., Hellerstein M.K. et al. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7 (315): 315ra189. Doi:10.1126/scitranslmed.aad4134.
19. Klinge S., Yan K., Reimers D., Brede K.-M., Schmid J., Paust H.-J. et al. Role of regulatory T cells in experimental autoimmune glomerulonephritis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2019; 316(3): F572-81. Doi:10.1152/ajprenal.00558.2018.
20. Kimura J., Ichii O., Miyazono K., Nakamura T., Horino T., Otsuka-Kanazawa S., Kon Y. Overexpression of Toll-like receptor 8 correlates with the progression of podocyte injury in murine autoimmune glomerulonephritis. *Sci. Rep.* 2014; 4: 7290. Doi: 10.1038/srep07290.
21. Yi Y.S., Son Y.J., Ryou C., Sung G.H., Kim J.H., Cho J.Y. Functional roles of Syk in macrophage-mediated inflammatory responses. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 270302. Doi:10.1155/2014/270302.
22. Al-Eisa A.A., Al Rushood M., Al-Attayah R.J. Urinary excretion of IL-1 β , IL-6 and IL-8 cytokines during relapse and remission of idiopathic nephrotic syndrome. *J. Inflamm. Res.* 2017; 10: 1-5. Doi:10.2147/JIR.S124947.
23. Anders H.J. Of Inflammasomes and Alarmins: IL-1 β and IL-1 α in Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27(9): 2564-75. Doi:10.1681/ASN.2016020177.
24. Dinarello C.A. Overview of the interleukin-1 family of ligands and receptors. *Semin. Immunol.* 2013; 25(6): 389-93. Doi:10.1016/j.smim.2013.10.001.
25. Chi K., Geng X., Liu C., Cai G., Hong Q. Research Progress on the Role of Inflammasomes in Kidney Disease. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 8032797. Doi:10.1155/2020/8032797.
26. De Groot D., Zangerle P.F., Gevaert Y., Fassotte M.F., Beguin Y., Noizat-Pirenne F. et al. Direct stimulation of cytokines (IL-1 beta, TNF-alpha, IL-6, IL-2, IFN-gamma and GM-CSF) in whole blood. I. Comparison with isolated PBMC stimulation. *Cytokine.* 1992; 4(3): 239-48. Doi:10.1016/1043-4666(92)90062-v.
27. Besbas N., Ozaltin F., Catal F., Ozen S., Topaloglu R., Bakkaloglu A. Monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 levels in children with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 864–8. Doi.org/10.1007/s00467-004-1522-0.
28. Bai J., Wu L., Chen X., Wang L., Li Q., Zhang Y. et al. Suppressor of Cytokine Signaling-1/STAT1 Regulates Renal Inflammation in Mesangial Proliferative Glomerulonephritis Models. *Front. Immunol.* 2018; 9:1982. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01982.
29. Odobasic D., Kitching A.R., Semple T.J., Holdsworth S.R. Inducible co-stimulatory molecule ligand is protective during the induction and effector phases of crescentic glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17(4):1044-53. Doi:10.1681/ASN.2005101022.
30. Ostmann A., Paust H.J., Panzer U., Wegscheid C., Kapffer S., Huber S. et al. Regulatory T cell-derived IL-10 ameliorates crescentic GN. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24(6): 930-42. Doi: 10.1681/ASN.2012070684.
31. Parera M., Rivera F., Egido J., Campos A. The role of interleukin 2 (IL-2) and serum-soluble IL-2 receptor cells in idiopathic IgA nephropathy. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1992; 63(2): 196-9. Doi: 10.1016/0090-1229(92)90013-e.
32. Polhill T., Zhang G.Y., Hu M., Sawyer A., Zhou J.J., Saito M. et al. IL-2/IL-2Ab complexes induce regulatory T cell expansion and protect against proteinuric CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23(8): 1303-8. Doi: 10.1681/ASN.2011111130.
33. Kosmaczewska A. Low-dose interleukin-2 therapy: a driver of an imbalance between immune tolerance and autoimmunity. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(10): 18574–92. Doi: 10.3390/ijms151018574.
34. Furuichi K., Wada T., Iwata Y., Kokubo S., Hara A., Yamahana J. et al. Interleukin-1-dependent sequential chemokine expression and inflammatory cell infiltration in ischemia-reperfusion injury. *Crit. Care Med.* 2006; 34(9): 2447-55. Doi:10.1097/01.CCM.0000233878.36340.10.