

3. Колесник М. О. Патогенез пієлонефриту: що ми знаємо і що ні / М. Колесник, Н. Степанова, В. Дріянська, А. Руденко, Н. Калініна, В. Кругліков, Л. Лебідь // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. – № 3(31). – С. 34-45.
4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2003. – 312 с.
5. Скляр Т. В. Состав микрофлоры и чувствительность к антибиотикам бактерий урогенитального тракта женщин / Т. В. Скляр, А. В. Крысенко, Е. А. Сирокваша, А. И. Винников // Мікробіол. журн. – 2007. – Т. 69, № 3. – С. 50-57.
6. Charles M. Kodner. Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Diagnosis and Management / Charles M. Kodner, Emily K. Thomas Gupton // Am. Fam. Physician. – 2010. – V. 15. – № 82(6). – P. 638-643.
7. Daniele Minardi. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options / Daniele Minardi, Gianluca d'Anzeo, Daniele Cantoro et all // Int. J. Gen. Med. – 2011. – V. 4. – P. 333-343.
8. Dennis J. Horvath. New paradigms of urinary tract infections: Implications for patient management / Dennis J. Horvath, Shareef M. Dabdoub, Birong Li, Brian A. VanderBrink and Sheryl S. Justice // Indian J. Urol. – 2012. – 28(2). – P. 154-158.
9. Gould I. M. Antibiotic resistance: the perfect storm / I. M. Gould // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2009. – Vol. 34, Suppl. 3. – P. 52-55.
10. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen [et al.] // European Association of Urology. – 2012. – p. 109.
11. Smyth M. Urinary tract infections: role of the clinical microbiology laboratory / M. Smyth, J. E. Moore, C. E. Goldsmith // Urol. Nurs. – 2006. – Vol. 26. – P. 198-203.
12. Wagenlehner F. M. An update on uncomplicated urinary tract infections in women / F. M. Wagenlehner, M. E. Florian, W. Weidner, Kurt G. Naber // Current Opinion in Urology. – 2009. – Vol. 19 – Issue 4 – P. 368-374.

Надійшла до редакції 21.11.2012

Прийнята до друку 06.02.2013

© Дудар І.О., Савчук В.М., Гончар Ю.І., Дріянська В.Є., Красюк Е.К., Хіль М.Ю., 2013

УДК: 616.61-085.38-073.27

І. О. ДУДАР, В. М. САВЧУК, Ю. І. ГОНЧАР, В. Є. ДРІЯНСЬКА, Е. К. КРАСЮК, М. Ю. ХІЛЬ
РІВНІ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (ІЛ-4, ІЛ-10) У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ
ПРОГРАМНИМ ГЕМОДІАЛІЗОМ, ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ АНЕМІЇ ТА ХАРАКТЕРУ
УРАЖЕННЯ НИРОК

I. DUDAR, V. SAVCHUK, I. GONCHAR, V. DRIYANSKA, E. KRASJUK, M. KHIL

LEVELS ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES (IL-4, IL-10) IN MAINTENCE HEMODIALYSIS PATIENTS
DEPENDING ON EXPRESSED ANAEMIA AND CHARACTER DEFEAT OF KIDNEY

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, Київ
SI “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine”, Kyiv

Ключові слова: анемія, хронічна хвороба нирок, цитокіни, гемоглобін, хронічне запалення.

Key words: anemia, chronic kidney disease, cytokines, hemoglobin, chronic inflammation.

Резюме: Целью работы было изучить уровни противовоспалительных цитокинов у больных хронической болезнью почек, пролонгированной сеансами программного гемодиализа в зависимости от степени выраженности анемии.

Матеріали і методи: Нами обстежено 155 больнх с анемией, которые лечатся программным гемодиализом (ПГД) (средний возраст 46,4±12,4). В зависимости от степени тяжести анемии пациенты были разделены на 4 группы: в I-ю (n=22) группу вошли больные, которые лечатся ПГД с уровнем гемоглобина выше 110 г/л, во II (n=66) группу – больные с уровнем гемоглобина 90-110г/л, в III (n=44) группу – больные с уровнем гемоглобина 70-89 г/л, в IV (n= 23) группу – с уровнем гемоглобина ниже 70г/л.

Результаты: Исследованием установлено, что уровень интерлейкина (ИЛ) - 4 был достоверно повышенным (p<0,001) у пациентов которые лечатся ПГД в сравнении с контролем. Показатели ИЛ-4 имели достоверную разницу между группами пациентов и с контролем (p<0,05).

ИЛ-10 имел положительную корреляционную связь с уровнем Hb (r=0,2405; p=0,003), а ИЛ-4 имел обратную корреляционную связь с уровнем Hb (r=-0,4842; p<0,001).

Дудар Ірина Олексіївна
(044) 512-64-74

Средний уровень у больных сахарным диабетом, которые лечатся ПГД, в сравнении с больными с недиабетическими поражениями почек имели достоверно выше уровень ИЛ-4 $92 \pm 17,7$ против $48,3 \pm 28,1$ и контроля $0,18 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

Выводы: У всех больных, которые лечатся ПГД повышен уровень противовоспалительных цитокинов. Уровень ИЛ-4 выше у больных с сахарным диабетом. Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-10) коррелируют с тяжестью анемии.

Summary. *Aims: The purpose of the present study was to compare the levels of anti-inflammatory cytokines in patients with chronic kidney disease, prolonged sessions of hemodialysis, depending on the severity of anemia.*

Materials and methods: We investigated 155 patients with chronic kidney disease, prolonged sessions of hemodialysis and anemia (mean age 46.4 ± 12.4). Patients were divided into 4 groups depending on expressed of anemia: in the I-st ($n=22$) group – patients with the level of hemoglobin over 110 g/l , in the II ($n=66$) group hemoglobin $90 - 110 \text{ g/l}$, in the III ($n=44$) group hemoglobin $70-89 \text{ g/l}$, in the IV ($n=22$) group hemoglobin $< 70 \text{ g/l}$.

Results: We have defined that level of IL-4 was clinically significantly lower ($p < 0.001$) in patients, who have getting hemodialysis by comparison to control group. Levels of IL-4 had a significant differences between all of group of patients and controls ($p < 0.05$).

IL-10 had a positive correlation with the level of Hb ($r=0.2405$; $p=0.003$). IL-4 had a negative correlation with the level of Hb ($r=-0.4842$; $p < 0.001$).

The average level of IL-4 was significantly increased in diabetic patients compared with non-diabetic patients 92 ± 17.7 vs 48.3 ± 28.1 ($p < 0.05$).

Conclusions: All of studied patients have had an increased level of anti-inflammatory cytokines. Serum IL-4 was higher in patients with diabetes. The levels of anti-inflammatory cytokines (IL-4 and IL-10) have had a significant correlation with the severity of anemia.

ВСТУП. Анемія є одним з ускладнень хронічної хвороби нирок (ХХН), яке характеризується з одного боку прискореним руйнуванням еритроцитів зі зниженням гемоглобіну (Hb), гематокриту, сироваткового заліза, трансферину, концентрації трансферинових рецепторів (ТР), гіперферитинемією, а з іншого зменшеною продукцією еритропоетину (ЕПО), яка неспроможна нормалізувати кількість еритроцитів [2]. Анемія негативно впливає на пізнавальні функції, якість життя та серцеву функцію [5]. Відповідно до сучасних уявлень в основі цієї анемії лежить імунітопосередкований механізм, тобто її можна назвати анемією хронічного запалення (АХЗ) [1]. Відомо, що при АХЗ розвивається «функціональний» дефіцит заліза. Залізо стає малодоступним для еритропоезу при нормальному або підвищеному вмісті в організмі [3]. Цей механізм реалізується шляхом аутоімунної дисрегуляції: активовані Т-клітини і моноцити (М) продукують цитокини — інтерферон- γ (Т-клітини(ІФ- γ); фактор некрозу пухлини (ФНП)- α ; інтерлейкіни (ІЛ)-1, -6, -10 (моноцити-макрофаги). ІЛ-10 регулює експресію ТР на макрофагах (МФ), підвищує надходження через ці рецептори в М зв'язаного з трансфериним заліза та посилює печінковий синтез феритину (обидва механізми скорочують придатність заліза для гемопоезу) [1, 3]. Ця гіпотеза підтверджена при аналізі змін рівнів Hb у 329 хворих на ПГД, які отримували протизапальний цитокин - ІЛ-10: у пацієнтів з анемією, які отримували високі дози ІЛ-10, відмічали дозозалежне зростання феритину і розчинного ТР. Імовірно, гіперферитинемія також розвивалась в результаті прямого обмеження інтерлейкіном-10 переходу феритину в активовані М через спільність генів-репресорів, які регулюють білки заліза 5'

феритин mRNA [6]. Водночас ФНП- α , ІЛ-1,- 6 і -10 індуюють експресію феритину і стимулюють зберігання і ретенцію заліза в МФ. До того ж продемонстровано in vitro, що прозапальні цитокини пригнічують еритропоез. У пацієнтів, які отримували низьку дозу ІЛ-10 (1 мг/кг) не виникало ніяких змін Hb порівняно з групою плацебо, але зі зростанням дози ІЛ-10 (≥ 4 мг/кг) відбувалось суттєве зниження Hb, тоді як при дозах ІЛ-10 (20 мг/кг) зниження Hb виникало вже на 1-ому тижні лікування цим цитокином [7]. Припускають, що ІЛ-10 може впливати на синтез прозапальних факторів, якщо він виробляється у великих кількостях. ІЛ-10 був попередньо визначений, як сповільнювач синтезу ІЛ-1, ТНФ- α . Але тільки небагато пацієнтів (менше 1/3) можуть виробляти ІЛ-10 у кількостях достатніх для компенсації уремічного запалення [4].

При зменшенні рівнів протизапальних цитокинів, які негативно впливають на ЕПО можливе покращення анемії. Майбутні стратегії орієнтуються на зменшення виробництва цитокинів Т-клітинами, які пригнічують еритропоез, що можливо відіграватиме головну роль у покращенні відповіді на ЕПО.

МЕТОЮ нашого дослідження було вивчити рівні протизапальних цитокинів (ІЛ-4 та ІЛ-10) у хворих на хронічну хворобу нирок, пролонговану сеансами програмного гемодіалізу, залежно від ступеню важкості анемії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Нами обстежено 155 хворих з анемією, чоловічої ($n=75$) та жіночої статі ($n=80$), які лікуються ПГД, віком від 18 до 65 років (середній вік $46,4 \pm 12,4$). Триваліст лікування ПГД від 3 місяців до 17 років ($4,49 \pm 3,49$) середній рівень Hb $91,56 \pm 19,71$. За нозологією недиабетичні захворювання склада-

ли 91,6% (n=142), діабетичні захворювання 8,4% (n=13).

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були наявність анемії, лікування ПГД понад 3 місяці, відсутність активного гепатиту В, С, відсутність інфекційних ускладнень, Kt/V > 1,2; лікування ПГД 3 рази на тиждень не менше 4 год., судинний доступ - артеріовенозна фістула.

Критеріями виключення були: відмова хворого від участі у дослідженні, наявність рецидивуючих кровотеч, відсутність артеріовенозної фістули, надважка анемія (Hb менше 50г/л).

Усім хворим проводилось фізикальне, клінічне лабораторне обстеження (загальний аналіз крові), біохімічне (визначення загального білку, креатиніну, альбуміну, сечовини до та після ГД). Окрім того, визначали рівні цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10. Рівні цитокінів визначали за допомогою імуноферментного аналізатору Stat Fax 303 Plus, використовували тест-системи 'Diaclone' (Франція) і DRG (США).

Після обстеження пацієнти, які лікуються ПГД були розділені залежно від ступеня анемії на 4 групи: до I-ї (n=22) групи увійшли хворі з рівнем Hb понад 110г/л, до II-ї (n=66) групи – хворі з рівнем Hb 90–110 г/л, до III-ї (n=44) – хворі з рівнем Hb 70-89 г/л, до IV-ї (n=23) – з рівнем Hb менше 70 г/л. За нозологією розподілено групи хворих на діабетичні та недіабетичні захворюван-

ня: з цукровим діабетом обстежено 13 хворих, що складало 8,4%; решта хворих мали недіабетичні хвороби нирок. У I-їй групі 3 (13,6%) хворих на цукровий діабет, у II-їй групі – 4 (9,0%), у III-їй групі – 4 (9,0%), у IV-їй групі – 2 (8,7%) (p=0,73). Групи були ідентичними за віком, статтю, тривалістю лікування ПГД та нозологією.

Результати порівнювались з контрольними даними, отриманими при обстеженні репрезентативної групи з 56 осіб (група контролю), що в результаті проведених клінічних досліджень визнані практично здоровими.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» з перевіркою показників на нормальний розподіл. Розраховували середні значення показників (M) та їх середньоквадратичні відхилення (m). Для порівняння 2-ох незалежних груп використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні. Кореляційний зв'язок кількісних показників визначали методом Пірсона (r) та за Спірменом (ρ), достовірною вважали різницю (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що підвищений рівень ІЛ-10 був у 56% пацієнтів, а ІЛ-4 у 92% хворих, які лікуються ПГД. Коливання вмісту ІЛ-10 становило 0-287 пг/мл, ІЛ-4 – від 0 до 107,9 пг/мл. Результати дослідження показників ІЛ-4 та ІЛ-10 подано у табл. 1.

Таблиця 1

Показники антизапальних цитокінів у пацієнтів, які лікуються ПГД порівняно з групою контролю

Показник	Здорові (n=56)	Хворі (n=155)
ІЛ-10 (пг/мл)	47,42 [5,9; 88,95]	29,0 [0; 235]
ІЛ-4 (пг/мл)	0,25 [0,18; 0,334]	21,3 [0; 59,4]*

Примітка: * p<0,01 достовірно значуща відмінність показників ІЛ-4 у порівнянні з нормою

З таблиці 1 видно, що середня концентрація ІЛ-10 у хворих, які лікуються ПГД достовірно не відрізнялась від контролю, тоді як рівень ІЛ-4 був достовірно підвищеним у порівнянні з контролем (p<0,01).

Також нами було оцінено рівні показників ІЛ-10 та ІЛ-4 в групах хворих в залежності від ступеню важкості анемії (табл. 2).

Таблиця 2

Показники антизапальних цитокінів у групах хворих залежно від ступеня важкості анемії

Показники	Медіана, Ме (10%; 90%)			
	I група (n=23)	II група (n=44)	III група (n=66)	IV група (n=22)
ІЛ-10 (пг/мл)	2 [0; 34]*	17 [0; 63]**	58 [0; 235]*, **, ***	203,0 [46; 281]*, **, ***
ІЛ-4 (пг/мл)	55,9 [50,1; 107,9]*	36,7 [17,8; 54,7]**	26,4 [0; 59,0] *	15,2 [0; 49,4] *, **

Примітка: * p<0,05 достовірно значуща відмінність показників між групами

** p<0,05 достовірно значуща відмінність показників між групами

*** p<0,05 достовірно значуща відмінність показників між групами

При аналізі показників ІЛ-10 виявлено: достовірно нижчі рівні в I групі порівняно з III та IV групами (2 [0; 34] проти 58 [0; 235], 203,0 [46;281] відповідно, $p<0,01$); достовірну різницю між II, III та IV групами (17 [0; 63] проти 58 [0; 235], 203,0 [46;281] відповідно, ($p<0,05$), достовірну різницю між III і IV групами (58 [0; 235] проти 203,0 [46;281], $p<0,01$).

Рівні ІЛ-4 були мали достовірну різницю між I та III ($p<0,01$), I та IV групами хворих ($p<0,005$), між II та IV ($p<0,05$), тобто найвищі показники ІЛ-4 були в групі з найнижчим рівнем Гб.

Наступним етапом нашої роботи було порівняння показників ІЛ-4, ІЛ-10 в групах хворих з діабетичними та недіабетичними захворюваннями. Результати дослідження показників подано в табл. 3.

Таблиця 3

Показники ІЛ-10 та ІЛ-4 в крові пацієнтів залежно від нозології захворювання

Показники	Медіана, Ме (10%; 90%)		
	Контроль (n=56)	Цукровий діабет (n=13)	Недіабетичні ураження нирок (n=142)
ІЛ-10 (пг/мл)	47,42 [5,9; 88,95]	55 [0; 287]	33 [0; 235]
ІЛ-4 (пг/мл)	0,25 [0,18; 0,334]*	49,40 [0; 107,9]*	16,75 [2,65; 55,85]*

Примітка: * $p<0,05$ достовірно значуща відмінність показників між групами

Рівень ІЛ-10 був недостовірно підвищеним у групі з діабетичними захворюваннями 55 [0; 287] проти групи з недіабетичними ураженнями нирок 33 [0; 235] та групи контролю 47,42 [5,9; 88,95]; а показники ІЛ-4 були достовірно вищі в групі з цукровим діабетом 49,40 [0; 107,9] проти групи з недіабетичними ураженнями нирок 16,75 [2,65; 55,85] ($p<0,005$) та контролю

0,25 [0,18; 0,334] ($p<0,001$).

Визначено, що ІЛ-10 мав позитивний кореляційний зв'язок з рівнем Нб ($r=0,2405$; $p=0,003$) (рис.1). Тобто, чим вищим був рівень Нб, тим вищим був рівень ІЛ-10. Крім того, встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем Нб та ІЛ-4 ($r = -0,1995$; $p<0,01$) (рис. 2).

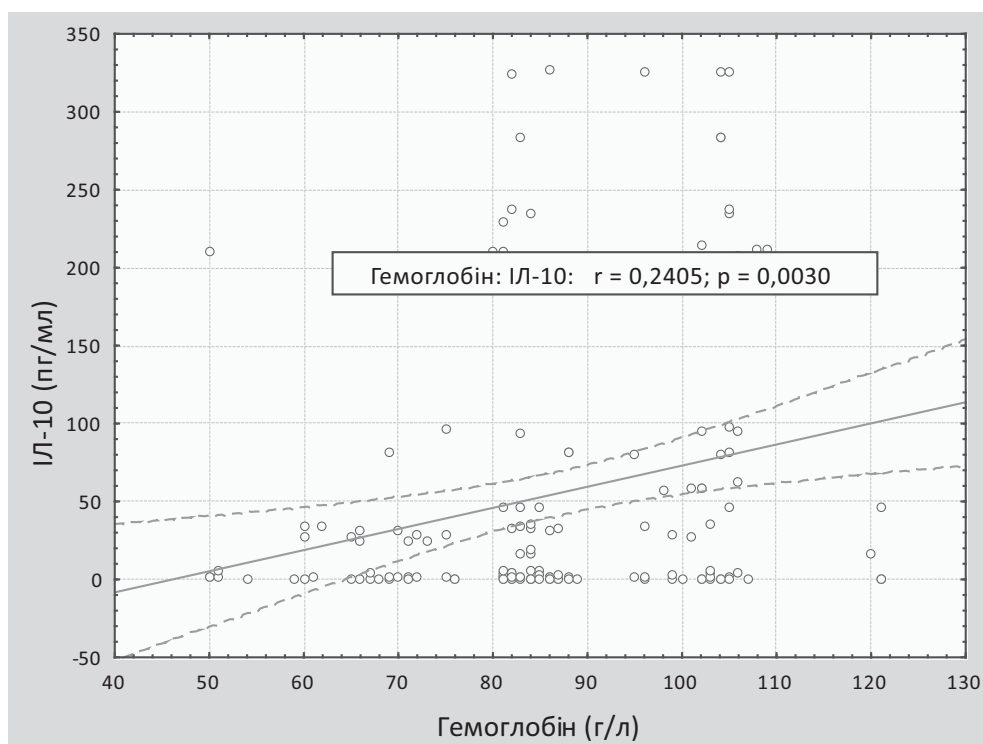


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між рівнями Нб та ІЛ-10 у крові хворих, які лікуються ПГД.

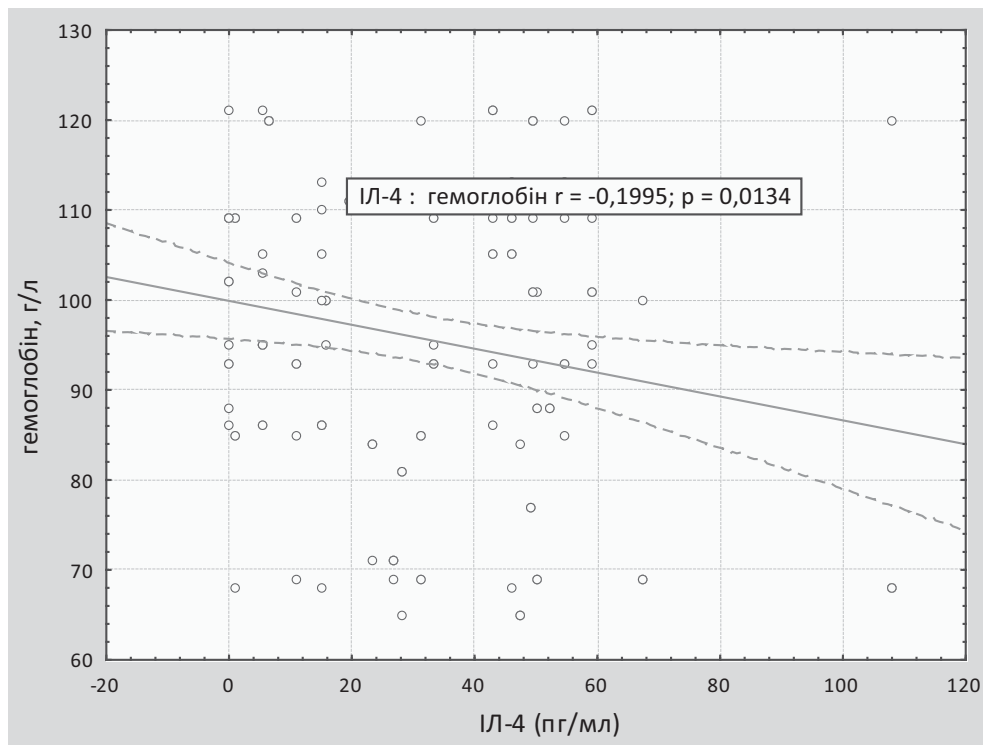


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між рівнями Нб та ІЛ-4 у крові хворих, які лікуються ПГД.

Враховуючи припущення, що ІЛ-10, за умов його надмірної концентрації у крові, може сповільнювати синтез прозапальних ІЛ-1 β та ТНФ- α , нами було проаналізовано співвідношення ІЛ-10, ІЛ-4 з ТНФ- α та ІЛ-1 β залежно від концентрації Нб (табл. 4).

Таблиця 4

Показники співвідношення протизапальних цитокінів (ІЛ-10, ІЛ-4) до прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1 β) в групах пацієнтів залежно від ступеня важкості анемії

Показник	I група (n=23)	II група (n=44)	III група (n=66)	IV група (n=22)
ІЛ-10/ ТНФ- α	0,12	0,25	1,00	2,66
ІЛ-10/ ІЛ-1 β	0,21	0,65	2,99	2,92
ІЛ-4/ ТНФ- α	0,59	0,39	0,33	0,22
ІЛ-4/ ІЛ-1 β	0,46	0,42	0,33	0,25

З таблиці 4 видно, що співвідношення ІЛ-10/ ТНФ- α та ІЛ-10/ ІЛ-1 β зростає $>1,0$ в III та IV групі, з вищими рівнями Гб, це може підтверджувати гіпотезу, що рівень ІЛ-10 зменшує прояви уремичного запалення знижуючи рівні

прозапальних цитокінів. Співвідношення ІЛ-4/ ТНФ- α та ІЛ-4/ ІЛ-1 β не залежить від рівня Нб. Проведено аналіз співвідношень у групах хворих з діабетичними та недіабетичними захворюваннями, дані представлені у табл. 5.

Таблиця 5

Показники співвідношення протизапальних цитокінів (ІЛ-10, ІЛ-4) до прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1 β) у пацієнтів з цукровим діабетом та недіабетичними захворюваннями нирок

Показник	Цукровий діабет (n=13)	Недіабетичні ураження нирок (n=142)
ІЛ-10/ ТНФ- α	0,92	0,82
ІЛ-10/ ІЛ-1 β	1,55	0,80
ІЛ-4/ ТНФ- α	0,50	0,27
ІЛ-4/ ІЛ-1 β	0,84	0,26

З таблиці 5 видно, що в обох нозологічних групах переважає підвищення прозапальних цитокінів (ТНФ- α та ІЛ-1 β), що може свідчити на користь високої активності хронічного запалення у хворих з анемією, які лікуються ПГД. Серед хворих з цукровим діабетом у співвідношеннях ІЛ-10/ ІЛ-1 β переважає протизапальний цитокін ІЛ-10, що може вказувати на напруженість хронічного запалення.

ВИСНОВКИ. У хворих, які лікуються ПГД констатовано підвищення рівню ІЛ-4 ($p < 0,001$) порівняно з контролем.

Аналіз рівня ІЛ-10 у групах пацієнтів з різним ступенем анемії показав достовірне підвищення ІЛ-10 у групі хворих з рівнем $Hb \geq 110$ г/л порівняно з $Hb < 70$ г/л та 70-90 г/л ($p < 0,00001$), тоді як вміст ІЛ-4 були найвищим у пацієнтів з вираженою анемією Hb нижче 70 г/л.

Вивчення впливу характеру ураження нирок на рівні протизапальних цитокінів показало, що серед діабетичних захворювань показники ІЛ-4 вищі у порівнянні з недіабетичними захворюваннями ($p < 0,001$), що може свідчити про більш виражене хронічне запалення серед хворих на цукровий діабет, які лікуються ПГД.

Встановлено, що коефіцієнт співвідношення ІЛ-10/ТНФ- α та ІЛ-10/ІЛ-1 β сягає 1,0 у хворих з Hb 90-110 г/л та понад ≥ 110 г/л, тоді як ІЛ-4/ТНФ- α та ІЛ-4/ІЛ-1 β не залежить від рівня Hb .

Аналіз співвідношення ІЛ-10/ТНФ- α та ІЛ-10/ІЛ-1 β залежно від нозологічного ураження нирок показав, що серед хворих обох нозологічних груп переважають прозапальні цитокіни (ТНФ- α , ІЛ-1 β).

Встановлено, що ІЛ-10 мав слабкий позитивний кореляційний зв'язок з рівнем Hb , а ІЛ-4 мав помірний негативний кореляційний зв'язок з рівнем Hb . Отримані дані не співпадають з даними Tilg H at all. [5], однак можна припустити, що рівень ІЛ-10 підвищується відповідно рів-

ням ІЛ-1,-6, ТНФ- α , для ліквідації негативного впливу на еритропоез [4, 7].

Протизапальні цитокіни ІЛ-4 та ІЛ-10, приймаючи участь у системних запальних реакціях, можливо, підтримують анемію у хворих, які лікуються ПГД.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Імовірність розвитку цитокін-медіованого анемічного синдрому у хворих на ревматоїдний артрит / В. Н. Коваленко та ін. // Український ревматологічний журнал. – 2010. – № 2. – С. 33-40.
2. Christopher W. Inflammation cytokines and chemokines in chronic kidney disease / W. Christopher // The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2009. – Vol. 20 (1). – P 320-325.
3. Girndt M. Influence of cytokine gene polymorphisms on erythropoietin dose requirements in chronic haemodialysis patients / M. Girndt Nephrol Dial Transplant. – 2007. – Vol. 22. – P. 3586-3592.
4. Girndt M. Interleukin-10 (IL-10): an update on its relevance for cardiovascular risk / M. Girndt, H. Koehler // Nephrol DiaTransplant. – 2003. – Vol. 18. – P. 1976-1979.
5. Importance of Ferritin for Optimizing Anemia Therapy in Chronic Kidney Disease / Takeshi Nakanishi at all. // Am J Nephrol – 2010. – Vol. 32. – P. 439-446.
6. Increased Expression of Erythropoiesis Inhibiting Cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-10, and IL-13) by T Cells in Patients Exhibiting a Poor Response to Erythropoietin Therapy / Angela C. Cooper at all. // JASN – 2003. – Vol. 14 (7). – P. 1776-1784.
7. Role of IL-10 for Induction of Anemia During Inflammation / H. Tilg at all. // J Immunol. – 2002. – Vol. 169 (4) – P. 2204-2209.

Надійшла до редакції 01.02.2013

Прийнята до друку 19.02.2013