

© Бусигіна Ю.С., Дріяньська В.Є., Степанова Н.М., Гайсенюк Ф.З., Лебідь Л.О.,  
Лавренчук О.В., Колесник М.О., 2013

УДК 616.61-002.3:616.379-008.64:512.017.1

**Ю. С. БУСИГІНА, В. Є. ДРІЯНСЬКА, Н. М. СТЕПАНОВА,  
Ф. З. ГАЙСЕНЮК, Л. О. ЛЕБІДЬ,  
О. В. ЛАВРЕНЧУК, М. О. КОЛЕСНИК**

**ОСОБЛИВОСТІ ІМУНІТЕТУ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА  
ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ**

***YU. BUSYGINA, V. DRIYANSKA<sup>1</sup>, N. STEPANOVA, F. GAYSENYUK,  
L. LEBED, O. LAVRECHUK, M. KOLESNYK***

***PECULIARITIES OF IMMUNITY IN PATIENTS WITH DIABETES  
MELLITUS AND CHRONIC PYELONEPHRITIS***

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

*SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»*

**Ключевые слова:** *хронический пиелонефрит, сахарный диабет, про- и противовоспалительные цитокины.*

**Key words:** *chronic pyelonephritis, diabetes mellitus, pro- and antiinflammatory cytokines.*

**Резюме.** *Про- и противовоспалительные цитокины принимают участие в реализации противоинфекционного иммунитета. Поэтому целесообразно изучение их особенностей для определения роли в иммунопатогенезе пиелонефрита, в том числе осложнённого сахарным диабетом (СД).*

*Цель работы – исследовать состояние системного иммунитета и уровни про- и противовоспалительных цитокинов крови у больных хроническим пиелонефритом (ХПН), а также определить особенности иммунитета у пациентов с СД.*

*Материалы и методы исследования. Исследовали показатели стандартного иммунитета и уровни цитокинов крови с помощью иммуноферментного метода ELISA и соответствующих тест-систем.*

*Результаты. Показано достоверное повышение уровней исследованных про- (TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-17, -23) и противовоспалительных (IL-4, TGF- $\beta$ ) цитокинов у всех пациентов с ХПН, так и в группах - с СД (2) или без него (3). В 3 гр. (ХПН+СД) коэффициент CD4+/CD8+ ниже, IgM, MCP-1 и TNF- $\beta$  достоверно выше, чем в 1 гр. (СД без ХПН), а IL-4 и NGAL – чем во 2 гр. (ХПН без СД).*

*Заключение. Высокий уровень цитокинов (TNF- $\beta$ , MCP-1 и IL-23) в крови больных подтверждает их важную роль у больных на ХПН и СД, так и у пациентов с ХПН без ЦД. При наличии СД у пациентов с ХПН отмечено снижение регуляторного индекса (CD4+/CD8+) и более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ФНП- $\beta$ , MCP-1). Исследования показали, что сывороточный уровень NGAL был достоверно выше в 3 гр., что свидетельствует о наличии более выраженной почечной дисфункции у больных с ХПН и СД.*

**Summary.** *The pro- and antiinflammatory cytokines participate in antiinfective immunity, that is why it is necessary study their peculiarities in determination of the role in the immunopathogenesis of pyelonephritis, including complications of diabetes mellitus (DM).*

*The purpose of the work is to study the immune status and levels of pro- and antiinflammatory blood cytokines in the patients with chronic pyelonephritis (CPN), to determine the peculiarities in cases of DM.*

*Materials and methods. The immuno-enzymic method ELISA and the corresponding test-systems were used to study the levels of cytokines in blood and also standard immunity indices.*

*Results. The analysis showed the significant increase in levels of all studied pro- (TNF- $\beta$ , MCP-1, IL-17, -23) and antiinflammatory (IL-4, TGF- $\beta$ ) cytokines in all patients with CPN and in every group – with (2) and without DM (3).*

*In 3 gr. (CPN+DM) the CD4+/CD8+ are significantly lower, while in IgM, MCP-1 and TNF- $\beta$  levels – higher than in the 1 gr. (DM without CPN), and IL-4, NGAL – than in 2 gr. (CPN without DM).*

*Conclusion. The high level of cytokines (TNF- $\beta$ , MCP-1 and IL-23) in blood confirms their important role in CPN+DM and CPN without DM. In patients with CPN+DM marked reduction in regulatory index (CD4+/CD8+) and higher levels of proinflammatory cytokines (TNF- $\beta$ , MCP-1). Our investigation showed that NGAL level in serum was increased more significantly in 3 gr.; this fact may confirm that renal disfunction was more severe in patients with CPN+DM.*

**ВСТУП.** Прогресування хронічної хвороби нирок залишається складною проблемою сучасної медицини, оскільки це, як правило, призводить до формування хронічної ниркової недостатності та, з часом, до її термінальної стадії [3, 5, 7, 18]. Протягом останніх років посилилась увага до проблеми інфекцій сечової системи (ІСС). За даними різних літературних джерел, етіологічний спектр неускладненої ІСС характеризується наявністю *E. Coli*, яка складає основну частку усіх уропатогенів – 70-95%, *S. saprophyticus* – 5-20%, *Proteus mirabilis* 1-2%, *Klebsiella pn.* 1-2%, *Enterococcus* 1-2%, *Pseudomonas* <1%, інші бактерії – <1%; у разі наявності ускладненої ІСС етіологічний спектр суттєво змінюється: частота визначення *E. coli* знижується до 20-50% та зростає частота інших мікроорганізмів – *Proteus* до 10%, *Klebsiella pn.* до 17%, *Pseudomonas* до 20% та *Enterococcus* до 23% [11, 16].

Взагалі, формування саме ускладненої ІСС, в тому числі хронічного пієлонефриту, є більш прогностично несприятливим для перебігу хвороби. Одним із важливих прогностично негативних факторів ускладненого ХПН є наявність цукрового діабету [9]. В розвинутих країнах кількість хворих на ЦД становить у середньому 2-4% від загальної популяції, проте захворюваність населення на цукровий діабет набагато вища, оскільки співвідношення числа зареєстрованих хворих і осіб з прихованим,

недіагностованим діабетом становить приблизно 1:3 [12]. За оцінками експертів, у 2000 р. число хворих на цукровий діабет в світі досягло 175,4 млн. осіб. При цьому спостерігається тенденція до щорічного збільшення загальної кількості хворих на 5-7% [15].

Останнім часом інтенсивно розробляється концепція значної ролі імунної системи у розвитку та хронізації пієлонефриту, що широко висвітлюється у світовій літературі. Гуморальні фактори (система комплементу, лізоцим, опсоніни, фібронектин, бета-лізини тощо) в комплексі з клітинними факторами (макрофаги, поліморфно-ядерні лейкоцити, Т-лімфоцити) та елементами місцевого імунітету (IgA-антитіла) формують захисні бар'єри, що забезпечує динамічну рівновагу між макроорганізмом і нормальною мікрофлорою [8]. Описані зміни кількості CD16 лімфоцитів, популяції Т-лімфоцитів (CD3) та Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD8), рівнів всіх фракцій імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G); щодо регуляторного індексу (CD4/CD8) - він набуває дуже низького значення. Збільшується число попередників В-клітин – дозрілих плазматичних клітин у периферичній крові, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), протитканинних Ig (A, G, M) в периферичній крові [4, 13, 19].

Велике значення в захисті організму від інфекції надають цитокінам. Результати численних досліджень вказують на важливу роль цитокінів в захисті організму від інфекції, а також в розвитку склерозування інтерстицію нирок при хронічному перебігу пієлонефриту, а також пропонується використання цих показників для моніторингу стану ниркової тканини та імунної системи в цілому [2, 6, 17]. Основними функціями цитокінів є регуляція, проліферація та диференціювання клітин крові, у тому числі й клітин імунної системи, вплив на механізми апоптозу, активація фібробластів та коагуляції; імунна відповідь залежить, перш за все, від балансу продукції моно- і лімфокінів [14, 20]. Інфекційні збудники, в свою чергу, здатні викликати дисрегуляцію цитокінового каскаду, починаючи з порушень у

системі мононуклеарних фагоцитів [21], що у хворих на ЦД є складною проблемою та викликає значний інтерес дослідників [10].

Публікації останніх років привернули увагу до такого показника як NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) - липокаліна, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (25 кД). NGAL, як один з ранніх білків, які індуюються в нирках при ішемічному або нефротоксичному стресі, може приймати участь в захисті від бактеріальних інфекцій за рахунок зв'язування з мікробними сидерофорами; продукується імунокомпетентними клітинами, гепатоцитами, клітинами ниркових каналців та ін. [1].

**МЕТА РОБОТИ:** на основі досліджень показників системного імунітету, цитокінів та NGAL у хворих на хронічний пієлонефрит визначити особливості порушень у пацієнтів з ЦД.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Проаналізовані показники імунної системи 27 хворих на ЦД без ХПН (1 гр.), 115 – з ХПН без ЦД (2 гр) і 32 пацієнта з ХПН та ЦД II (3 гр). Вік обстежених хворих коливався від 18 до 71 років та в середньому становив  $36,5 \pm 14,2$ ; тривалість захворювання складала від 1 до 30 ( $18,8 \pm 7,9$  років).

Всі дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України. Критеріями виключення з дослідження були: відмова хворих від участі, вагітність та період лактації, ознаки обструкції сечової системи, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)  $<60$  мл/хв.

Усім хворим на ХПН проводилось загально-клінічне (опитування, фізикальне обстеження), клінічне лабораторне (аналізи крові та сечі), біохімічне (рівні загального білку і його фракцій, креатиніну, сечовини, електролітів, білірубину, АлаТ, АсаТ, С-реактивний протеїну, сечової кислоти крові) обстеження та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ШКФ підраховували за MDRD. Рецидивуючий перебіг

захворювання (більше 2 рецидивів протягом півроку або 3 та більше протягом року) діагностовано у більшості 64 (71%) обстежених пацієнток.

У всіх пацієнтів з ХПН проведено комплексне мікробіологічне обстеження, що включало бактеріологічні, мікологічні, мікоплазмозологічні, молекулярно-генетичні та серологічні дослідження. Головним збудником пієлонефрита була *E.coli* (41%); в цервікальному каналі, піхві визначались також *U. urealyticum* (12%), *S. trachomatis* (12%) та ін.

В периферичній крові визначали відносний рівень CD3+, CD4+, CD8+, CD22+-клітин за допомогою моноклональних антитіл до диференціювальних антигенів лімфоцитів, а також Ig A, G, M методом радіальної імунодифузії, ЦК за допомогою методу преципітації поліетиленгліколем, фагоцитарний показник і число. Межі нормальних значень вказаних імунологічних параметрів були отримані на основі результатів дослідження 63 умовно здорових осіб.

За допомогою ІФА (аналізатор «SunRise TouchScreen») визначали рівень про- (ФНП-б, ІЛ-17, -18, -23, MCP-1) і протизапальних цитокінів (ІЛ -4, ТФР-в), NGAL. Використовували тест-системи «Вектор Бест», «Цитокин» (РФ), DRG (Германия), “Invitrogen” и “Bender Medsystems” (США), «УкрмедДон» (Донецьк, Україна), а також “Human lipocaline-2/NGAL ELIZA” (Biovendor, Czech Republik).

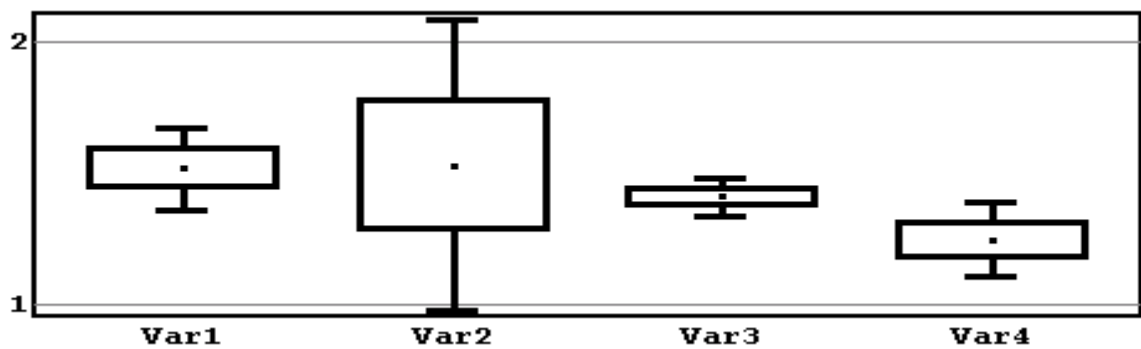
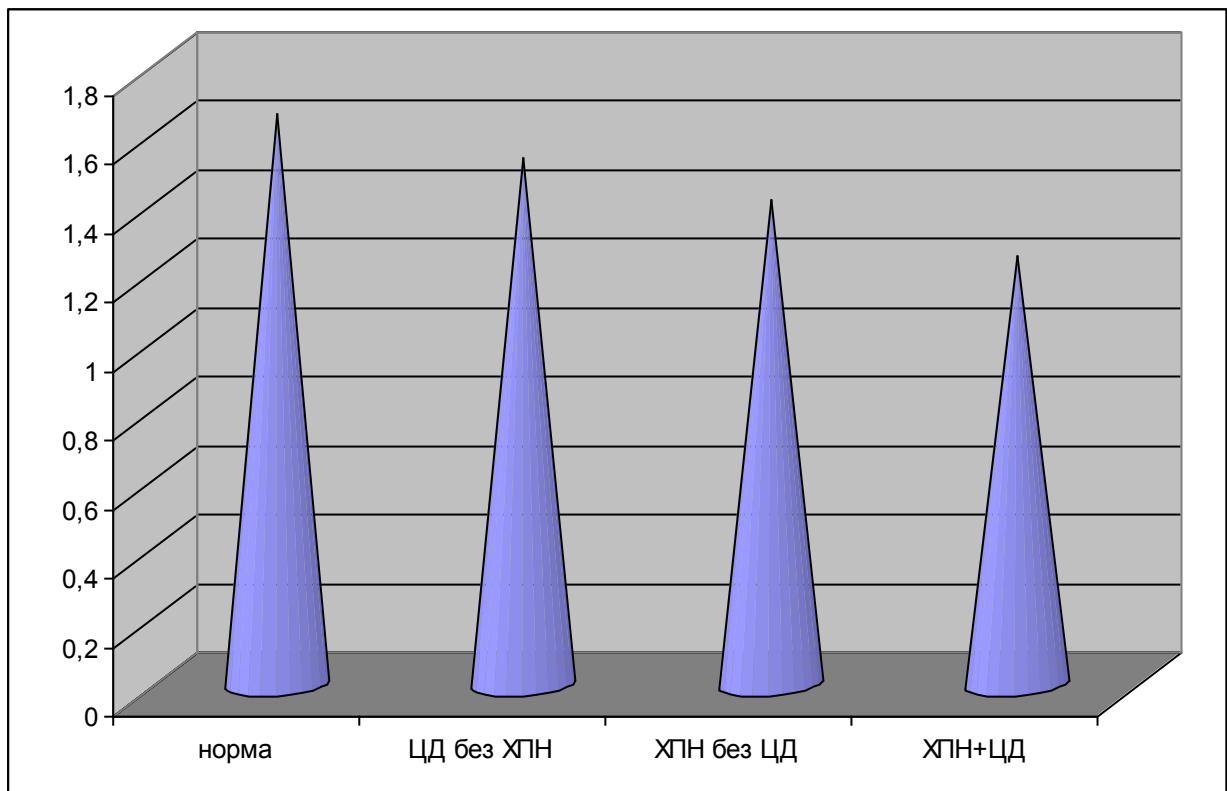
Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми “Statistica 10,0 for Windows” з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). Розраховували середні значення показників (M) та середнє відхилення (m). Для порівняння кількісних показників незалежних груп, у випадку нормального розподілу, використовували критерій Ст'юдента (kS). Кореляційний зв'язок кількісних показників рівнів цитокінів, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Спірменом (c) використовували у разі відсутності нормального розподілу показників. Для визначення різниці

між двома пропорціями використовували ймовірний калькулятор програми “Statistica 10,0 for Windows”, достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ .

**ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.** Аналіз показників імунограми, в порівнянні з нормою, продемонстрував, що для хворих на ЦД без пієлонефриту (1 гр.) характерним було достовірне зниження рівня CD4+-лімфоцитів ( $p=0,004$ ) і тенденція до зниження Т-лімфоцитів (CD3+) ( $p=0,059$ ). В групі пацієнтів з цукровим діабетом та ХПН (3 гр.) теж спостерігалось зниження рівня CD4+-лімфоцитів –  $24,7 \pm 1,6$  і  $30,2 \pm 0,4\%$  ( $p=0,004$ ) і співвідношення CD4+/CD8+ ( $p=0,002$ ) (рис. 1); тенденція до підвищення числа CD22+-клітин –  $20,1 \pm 1,2$  і  $17,2 \pm 0,6\%$  ( $p=0,067$ ), достовірне підвищення рівнів Ig A –  $1,77 \pm 0,07$  и  $1,52 \pm 0,05$  г/л ( $p=0,023$ ) і ЦК –  $0,104 \pm 0,009$  і  $0,08 \pm 0,006$  од.опт.щ. ( $p=0,026$ ).

В порівнянні з 1 гр. в 3 гр. виявлена тенденція до підвищення рівня лейкоцитів ( $p=0,082$ ) і, відповідно, достовірно вище абсолютна кількість CD3+- ( $p=0,019$ ), CD4+-клітин ( $p=0,02$ ), а також ЦК ( $p < 0,001$ ).

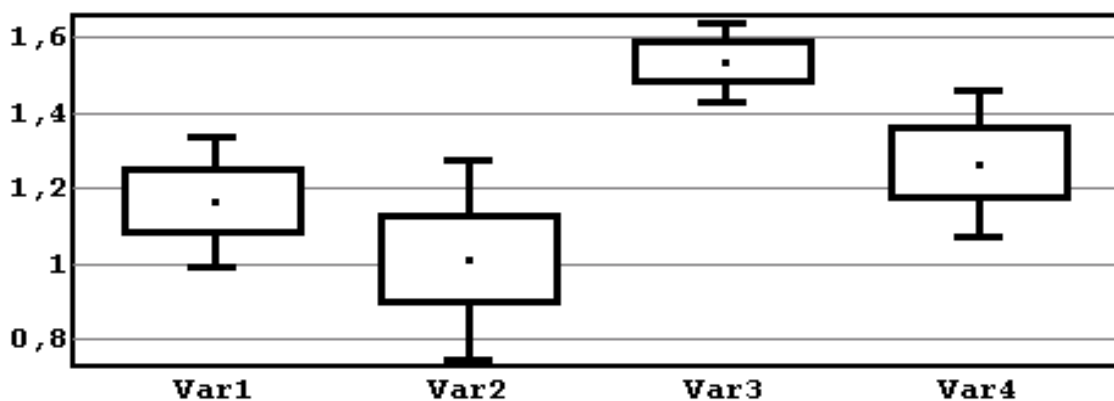
Пацієнти досліджуваної групи - ХПН+ЦД (3 гр.), при порівнянні з 2 гр., (ХПН без ЦД) відрізнялись більш низьким коефіцієнтом CD4+/CD8+ ( $p=0,029$ ) (рис. 1) і рівнем Ig M ( $p=0,016$ ), який в 2 гр. перевищував норму ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).



$P_{2-1} = 0,209$ ,  $P_{3-1} = \mathbf{0,039}$ ,  $P_{4-1} = \mathbf{0,011}$ ;

$P_{4-2} = 0,490$ ,  $P_{4-3} = \mathbf{0,029}$

Рис. 1. Співвідношення CD4+/CD8+ клітин у хворих 3 гр (4) в порівнянні з нормою (1), хворими 1 гр. (2) та 2 гр. (3).



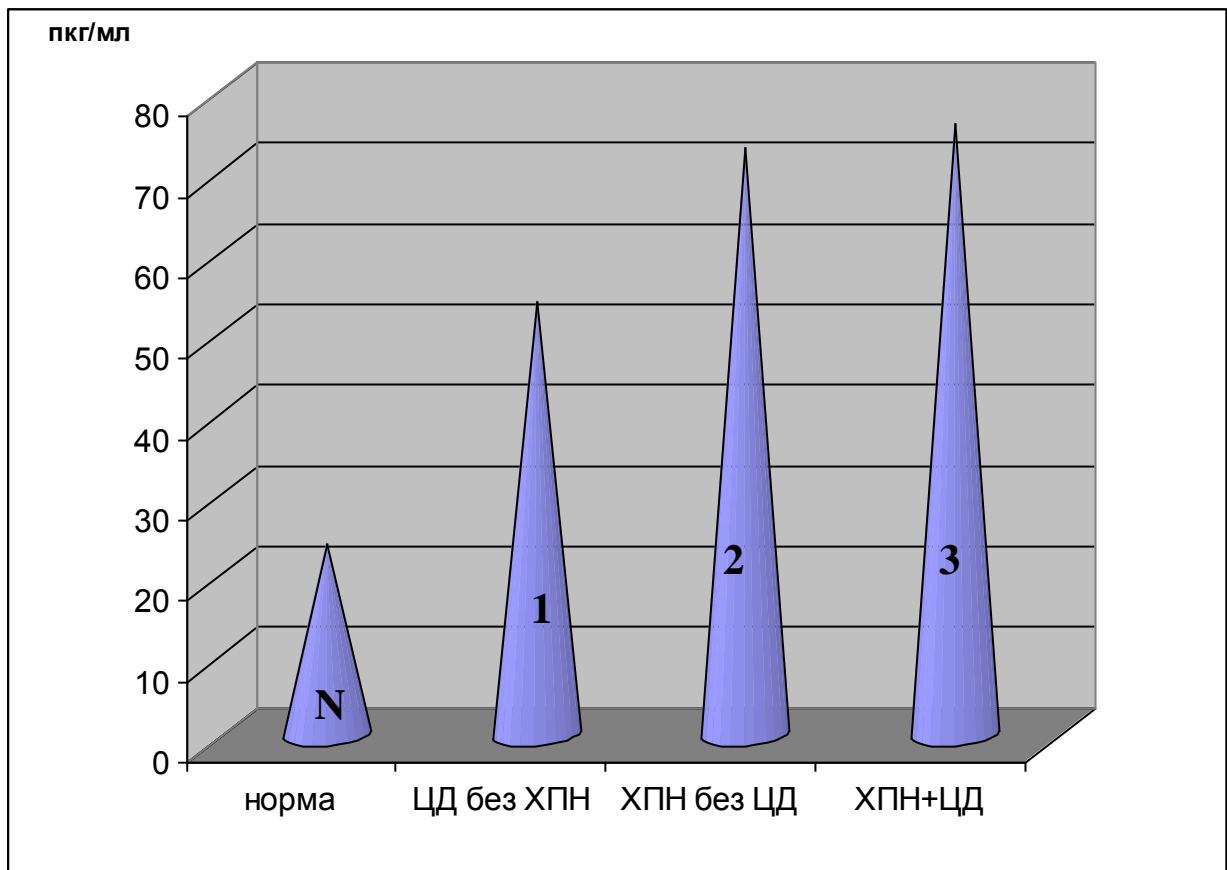
$P_{2-1}=0,495$ ,  $P_{3-1}=\mathbf{0,016}$ ,  $P_{4-1}=0,427$ ;

$P_{4-2}=0,315$ ,  $P_{4-3}=\mathbf{0,016}$

Рис. 2 Рівень IgM в сироватці крові у хворих 3 гр. (4) в порівнянні з нормою (1), хворими 1 гр. (2) та 2 гр. (3).

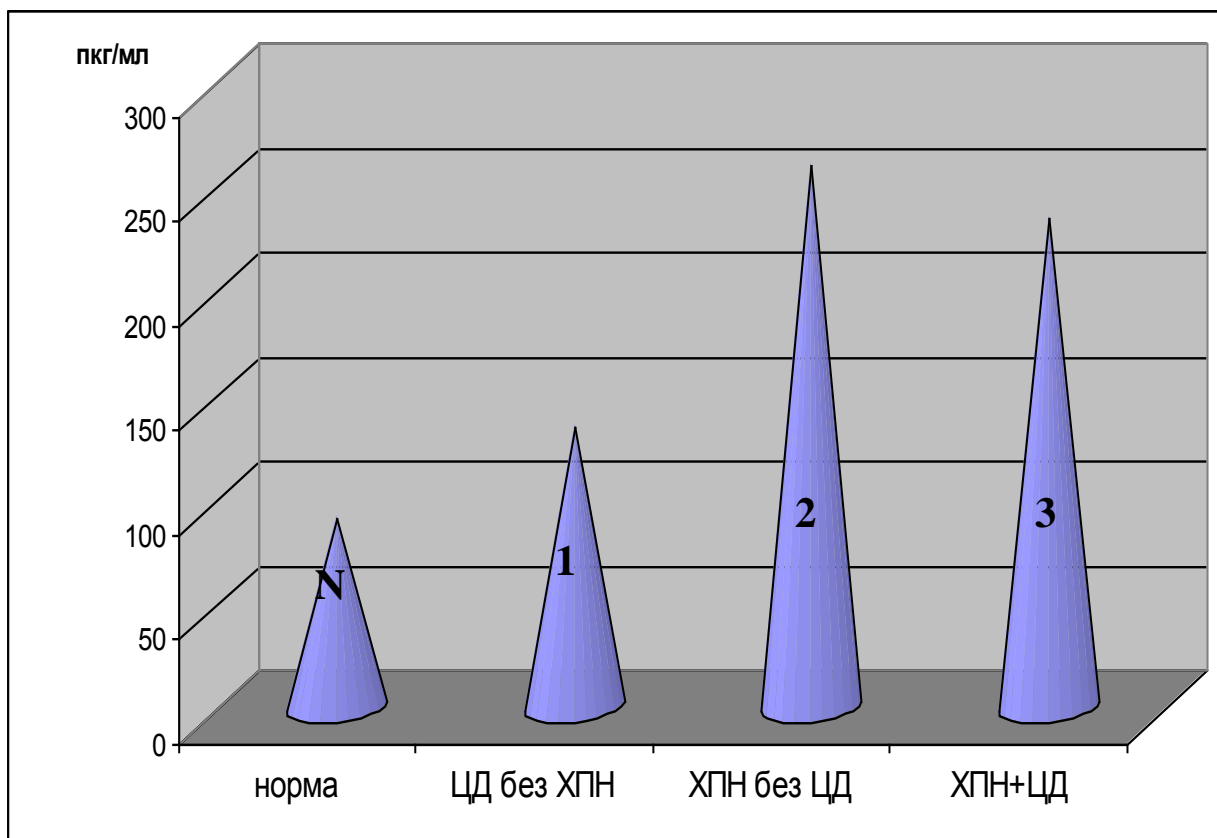
В досліджуваній групі (3 гр.) немає кореляційного взаємозв'язку показників системного імунітету з віком хворого та тривалістю захворювання (за даними коеф. Персона/Кендала,  $p>0,05$ ). Виявлено наступні кореляційні зв'язки – числа CD4+-клітин з рівнем CD3+- ( $R=0,932$ ), CD8+- ( $R=0,667$ ), CD22+-лімфоцитів ( $R=0,465$ ), коефіцієнтом CD4/CD8 ( $R=0,596$ ).

Аналіз цитокінової ланки показав підвищений рівень ФНП-б і MCP-1 в усіх групах, порівняно з нормою, достовірної різниці між групами 2 і 3 не виявлено, але у пацієнтів з наявністю пієлонефриту та ЦД ці показники достовірно вище, ніж у хворих на ЦД без інфекції нирок (рис. 3, 4).



$P_{1,2,3-N} < 0,001$ ;  $P_{3-1} = 0,003$ ,  $P_{3-2} = 0,669$

Рис. 3. Рівень ФНП-б в сироватці крові у хворих 3 групи в порівнянні з нормою (N), хворими 1 та 2 груп.



$P_{1-N}=0,002$ ,  $P_{2,3-N} < 0,001$ ;  $P_{3-1}=0,004$ ,  $P_{3-2}=0,859$

Рис. 4. Рівень MCP-1 в сироватці крові у хворих 3 групи в порівнянні з нормою (N), хворими 1 та 2 груп.

Дослідження прозапальних лімфокінів продемонстрували високий рівень ІЛ-17 та ІЛ-23 у хворих на пієлонефрит незалежно від наявності ЦД, тоді як для ІЛ-18 різниця недостовірна як при порівнянні з показниками здорових донорів, так і груп 2 і 3 між собою ( $p_{2-3}=0,248$ ) (рис. 5). Відмічено тенденцію до більш високого рівню ІЛ-17 у хворих на ХПН без ЦД ( $p_{2-3}=0,054$ ), тоді як за середнім рівнем ІЛ-23 групи 2 і 3 не відрізнялись ( $p_{2-3}=0,722$ ).

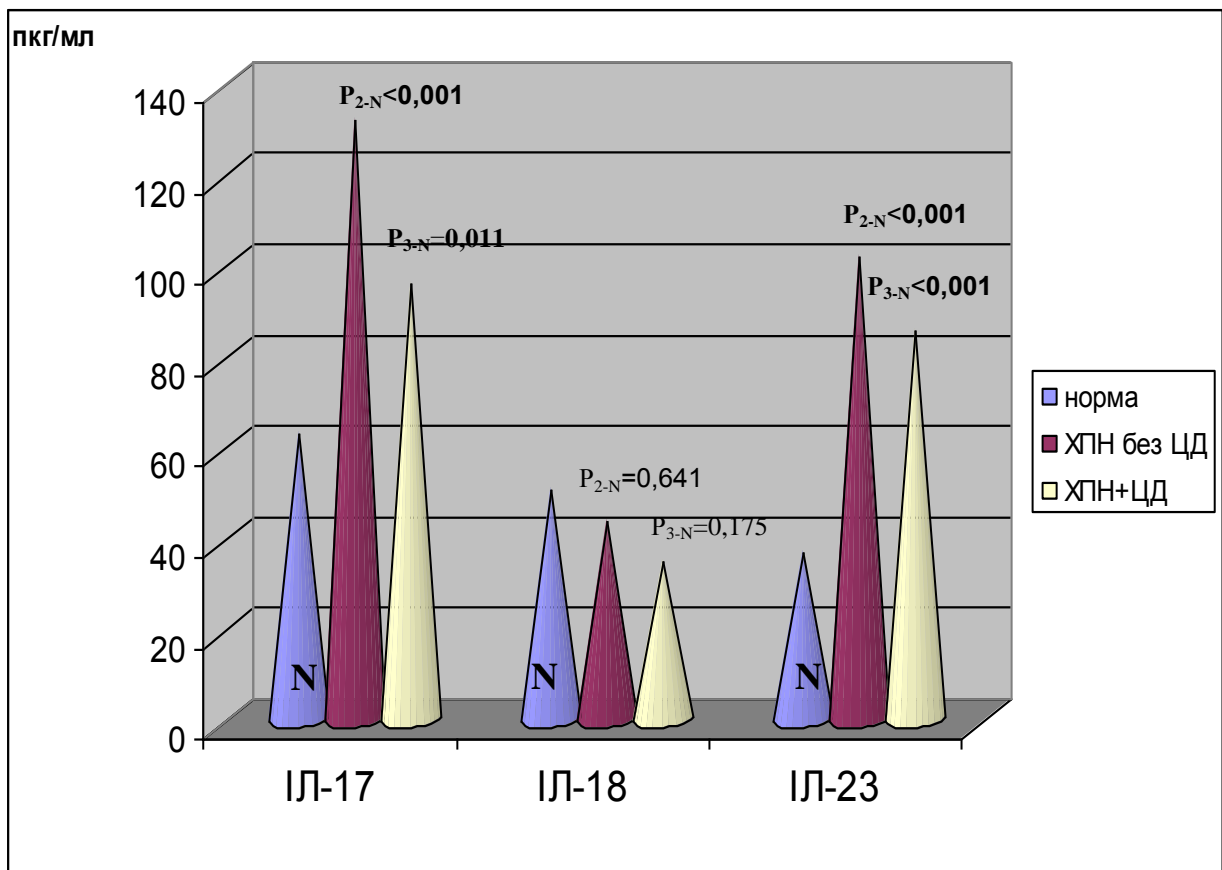
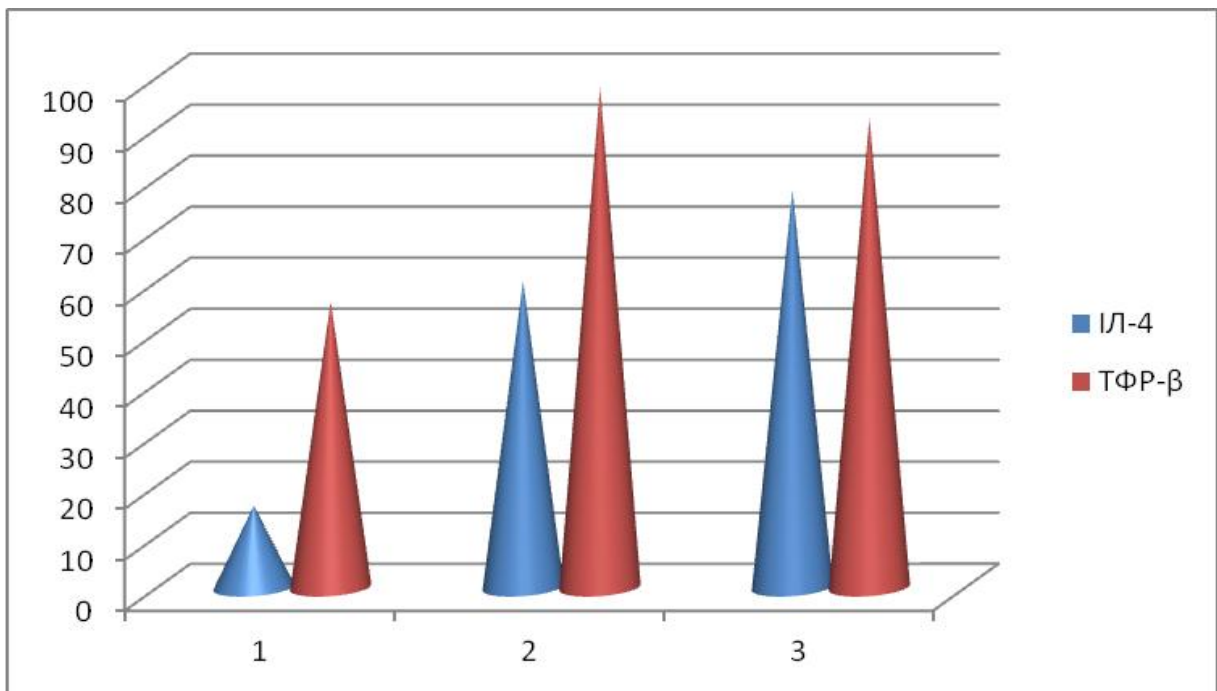


Рис. 5. Середні рівні прозапальних цитокінів в сироватці крові здорових донорів (N), хворих на ХПН без ЦД (2 гр) та ХПН+ЦД (3 гр).

Рівні протизапальних цитокінів перевищували норму в обох групах ( $p < 0,001$ ), при порівнянні середній рівень ІЛ-4 був найбільш високим у пацієнтів з наявністю ЦД ( $p < 0,001$ ) (рис. 6).

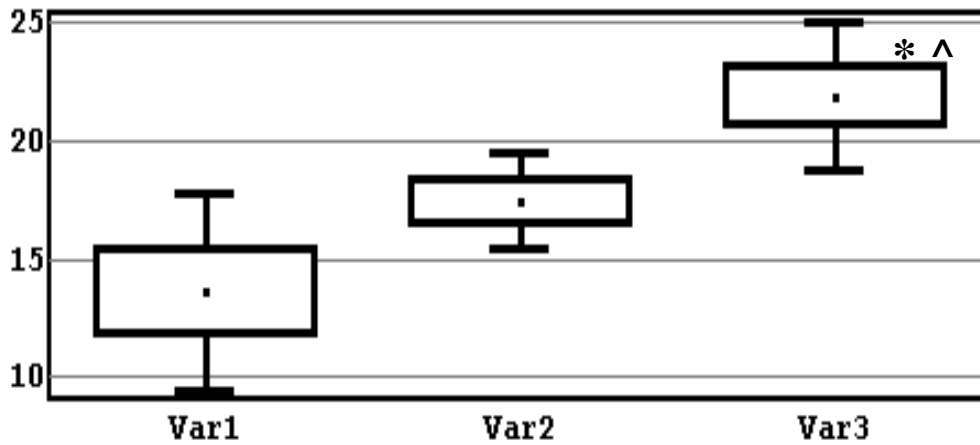


$P_{2,3-N} < 0,001$  для ІЛ-4 і ТФР- $\beta$ ;  $P_{3-2} < 0,001$  для ІЛ-4

Рис. 6. Середні рівні протизапальних цитокінів в сироватці крові здорових донорів (1), хворих на ХПН без ЦД (2) та ХПН+ЦД (3).

Аналіз показав, що в 3 гр. існує лінійний кореляційний зв'язок ( $R=0,780$ ) між ФНП- $\beta$  та ІЛ-4 на рівні значимості ( $p=0,023$ ), тоді як в 2 гр. їх більше – прямий між прозапальними ФНП- $\beta$  та ІЛ-18 ( $R=0,452$ ,  $p=0,027$ ) та зворотній між прозапальним ІЛ-23 та протизапальним ІЛ-4 ( $R=-0,431$ ,  $p=0,020$ ). Можливо, наявність ЦД викликає більший дисбаланс функціональної активності імунокомпетентних клітин щодо продукції відповідних цитокінів.

Дослідження виявили підвищені показники сироваткового NGAL у пацієнтів 3 гр. порівняно як з нормою ( $p=0,004$ ), так і показниками 2 гр. ( $p=0,039$ ), в якій відмічено лише тенденцію до підвищення в порівнянні з рівнем здорових донорів ( $p=0,062$ ) (рис. 7). Отриманні данні дозволяють вважати наявність у пацієнта двох факторів ураження нирок (ХПН та ЦД) більш вагомим фактором ризику погіршення їх функцій, ніж у разі окремих патологій.



різниця достовірна: \* - порівняно з нормою; ^ - між групами 2 і 3

Рис. 7. Рівень NGAL в сироватці крові здорових донорів (Var 1 - N), хворих на ХПН без ЦД (2 гр.) та ХПН+ЦД (3 гр.).

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, хворі на хронічний пієлонефрит з цукровим діабетом характеризуються високими рівнями в крові прозапальних цитокінів (більш вираженими, ніж у разі ЦД без ХПН) і зниженням (як і при наявності тільки ЦД) протиінфекційного імунітету, більш вираженим в порівнянні з пацієнтами без ЦД, що страждають на хронічний пієлонефрит (за даними CD4+/CD8+, Ig M, ІЛ-17), що вказує на доцільність індивідуалізації терапії у таких осіб, в тому числі імунотерапії. Найбільш високий рівень NGAL в крові у разі сполученої патології (ХПН+ЦД), який достовірно відрізняється від норми, спонукає до більш ретельного диспансерного спостереження за цією категорією хворих.

## ЛІТЕРАТУРА:

1. Вельхов В. В. NGAL (Липокалин-2) – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек : значение для нефрологии и кардиохирургии / В. В. Вельхов // Лаб. диагностика. – 2012. - № 1 (59) . – С. 42-57.
2. Зубова С. Г. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей б и трансформирующего фактора роста в в процессе ответа макрофага на активацию / С. Г. Зубова, В. Б. Окулов // Иммунология. - 2001. - № 5. – С. 18-22.
3. Колесник М. О. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні / М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова, Н. І. Козлюк [та ін.] // УЖНД - 2011 - № 4. - С. 3-11.
4. Колесник М. О. Патогенез піелонефриту : що ми знаємо і що ні / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, В. Є. Дріянська, А. В. Руденко, Н. А. Калініна, В. Т. Кругліков // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. - № 3 (31). – С. 34-46.
5. Колесник М. Основні складові проблеми "нирки та діабет" в Україні. Лекції міжнародної конференції "Нирки та діабет", 14-15 травня 2009 р., м. Київ / М. Колесник // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2009. - № 2 (22). – С. 58-66.
6. Маянский А. Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы / А. Н. Маянский // Цитокины и воспаление. – 2003. - № 3. – С. 15-18.
7. Пиріг Л. А. Клінічна нефрологія / Л. А. Пиріг, О. І. Таран, І. О. Дудар // [За ред. Л. А. Пиріга.] – 2004 – Київ : Здоров'я. – 528 с.
8. Руденко А. В. Стан епітеліальних клітин слизових оболонок сечовивідних та статевих шляхів у хворих, що страждають на уrogenітальні інфекції / А. В. Руденко, А. Є. Кузьменко // Лаб. диагностика. – 2006. – Т. 35, №. 1. – С. 49-56.

9. Хайкина Е. В. Инфекции мочевыводящих путей у больных сахарным диабетом / Е. В. Хайкина, Г. К. Решедько, М. В. Морозов // *Клин. Микробиол. Антимикроб химиотер.* – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 235-244.
10. Шамхалова М.Ш. Факторы развития тубулоинтерстициального повреждения почек у больных сахарным диабетом / М. Ш. Шамхалова, К. О. Курумова, И. И. Клефортова [и др.] // *Сахарный диабет.* – 2010. - № 3. – С. 134-141.
11. Andreu A. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections : a nationwide surveillance study / A. Andreu, J. I. Alos, M. Gobernado [et al.] // *Enferm Infecc Microbiol Clin.* – 2005. – Vol. 23. – P. 4-9.
12. *Diabetes Atlas.* – Brussels : International Diabetes Federation, 4th edn., 2009. – Режим доступа : <http://www.diabetesatlas.org>
13. Gal Finer. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy / Finer Gal, Daniel Landau // *Lancet Infect Dis.* – 2004. – Vol. 4. – P. 631–635.
14. George Cr. From Fahrenheit to cytokines : fever, inflammation and the kidney / Cr. George // *J. Nephrol.* – 2006. - Suppl 10. - S. 88-97.
15. Global prevalence of diabetes : Estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 1047-1053. Abboud H. Stage IV chronic kidney disease. / H. Abboud., W.L. Henrich. // *N. Engl. J. Med.* – 2010 – Vol. 362 – P. 56 – 65.
16. *Guidelines on Urological Infections* / M. Grabe (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen [et al.] // *European Association of Urology.* – 2012. – P. 56-67.
17. Klahr Saulo. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease / Saulo Klahr, Jeremiah J. Morrissey // *Kidney Int.*- 2000. - Suppl. 75. - P.7-14.

18. Lewis A. Diabetic nephropathy, inflammation, hyaluronan and interstitial fibrosis / A. Lewis, R. Steadman, P. Manley. // Histol.Histopathol. – 2008 – Vol. 23 – P. 731 - 739.
19. Mak R. H. Pathogenesis of urinary tract infection : an update. / R. H. Mak, H. J. Kuo // Curr Opin Pediatr. – 2006. – Vol. 18 (2). – P. 148-152.
20. Misseri R. Inflammatory mediators and growth factors in obstructive renal injury / R. Misseri [et al.] // J Surg Res. - 2004. – 119. – P. 149–159.
21. Satish L. D. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) : An Overview. J. / L. D. Satish, S. Kremlev, S. Amini, E. Bassel // J. of interferon & cytokine research. - 2009. - Vol. 29. - N 6. - P. 3313-326.

Бусигіна Юлія Сергіївна  
тел.: (0 44) 455 93 78

*Надійшла до редакції 12.04.2013*

*Прийнята до друку 13.05.2013*