ОСОБЛИВОСТІ СИРОВАТКОВИХ РІВНІВ ІЛ-10 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ДІАЛІЗНИХ МЕТОДІВ

*ДРІЯНСЬКА В.Е., ДУДАР І.О., ШІФРІС І.М., САВЧЕНКО В.С.,
КАЛІНІНА Н.А., ХОЛОД В.В.*

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

Існує ряд регуляторних механізмів, що забезпечують тонкий баланс між ефективною імунною відповіддю і патогенезом та перебігом патології. Один із таких механізмів обумовлений протизапальним інтерлейкіном-10 (ІЛ-10), який є членом сімейства цитокінів, що включає також ІЛ-19 -22, -24, -26, -28А, -28В і -29. Всі цитокіни цього сімейства мають схожі риси геномної організації, зв'язуються з подібними рецепторами та активуються шляхом JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) [4, 5].

Участь ІЛ-10 у багатьох патологічних станах продемонстрована як на моделях тварин, так і на людях з мутаціями в ІЛ-10/ІЛ-10R [6]. Однак, незважаючи на значний прогрес в біології ІЛ-10, все ще існує безліч невирішених питань. Основні його функції протизапальні та інгібуючі, він є регулятором негативного зворотного зв'язку, який впливає на запалення через аутокринні і паракринні механізми [6, 25].

Цей імуносупресивний ефект є широким і проявляється як на клітинному, так і на гуморальному рівнях, хоча є два домінуючих напрямки, за допомогою яких ІЛ-10 обмежує потенційно руйнівні запальні реакції: 1) інгібування презентації антигену дендритними клітинами і 2) інгібування активації і інфільтрації макрофагів з вторинним ефектом ослаблення експресії прозапальних цитокінів. [7]. Вважається, що на клітинному рівні ІЛ-10 діє як посттранскрипційний регуляторний агент для пригнічення білка, стабілізуючого інформаційну РНК (мРНК) HuR (людського антигену R), сприяючи специфічній дестабілізації мРНК запальних цитокінів. Вважається, що ІЛ-10 інгібує апоптотичні сигнальні шляхи, а саме – р38 MAPK (мітоген-активована протеїнкіназа), через STAT3 (сигнальний перетворювач і активатор транскрипції 3) залежну передачу сигналів, тим самим обмежуючи загибель тканин і дисфункцію органів після травми. [14].

ІЛ-10 грає важливу регулюючу роль у здоров'ї і гомеостазі як на місцевому, так і на системному рівнях, він є складним багатфункціональним цитокіном, який безпосередньо бере участь у фіброзній реакції на пошкодження [27], що при подальших дослідженнях може дати більш точну картину його ефектів, специфічних для клітин і навколишніх умов, а також дозволить визначи-

ти його терапевтичний потенціал, в тому числі у хворих на ХХН.

Важливе значення мають отримані дані щодо ролі ІЛ-10 та його взаємодій з прозапальною ланкою імунітету у разі різних патологій, в тому числі ниркових та коморбідних захворювань у пацієнтів з ХХН [2, 10, 13, 21].

Останнім часом значна увага приділяється імунним механізмам в розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). ХНН характеризується прогресуючим фіброзом клубочків і втраченою функцією нефрону внаслідок гломерулярного склерозу і атрофії каналців, незалежно від етіології захворювань нирок.

ХНН розвивається в результаті хронічних гломерулонефритів (ХГН) та пієлонефритів, діабетичного гломерулосклерозу та інших захворювань, які вражають нирки [18]. ХГН – прогресуюче запальне захворювання нирок, характеризується незворотним і прогресуючим клубочковим і тубулоінтерстиціальним фіброзом [3, 17]. Механізми, за допомогою яких запальний процес призводить до погіршення ниркової функції, до кінця не з'ясовані. Відомо, що імуннозапальні медіатори модулюють ендотеліальну функцію, адгезію та інтерстиціальну міграцію циркулюючих імунних клітин (моноцитів, лейкоцитів або нейтрофілів) [28]. ІЛ-10 може сприяти відкладенню імунних комплексів в мезангії, тим самим сприяє прогресуванню пошкодження клубочків [11, 23].

Імунологічні порушення, які запускають реакції цитокінового каскаду, сприяють етіології та патогенезу ХНН. На тлі цього, ІЛ-10 грає важливу роль в регуляції і підтримці нормальної функції нирок, а також при гострому ураженні нирок і в прогресуванні ХХН. У нирках ІЛ-10 секритується, головним чином, мезангіальними і ендотеліальними клітинами. Мезангіальні клітини є основним локальним джерелом ІЛ-10 в нормальній нирці.

Корисні властивості ІЛ-10 були ідентифіковані при множинних гетерогенних патологіях нирок, а також негативно впливали на ураження клубочків [8, 11]. Mu et al. повідомили, що ІЛ-10 знижує фіброз на щурчій моделі хронічного захворювання нирок (СКД), що пояснюють його імуносупресивною функцією [17]. Продемон-

стровано серйозне пошкодження каналців з посиленням запалення і відкладення колагену у мишей з дефіцитом ІЛ-10, у них також підвищена регуляція профібротичного маркера – -SMA [9, 12]. ІЛ-10 впливає на шляхи передачі сигналів профіброзу, які є унікальними для нирок – ІЛ-10 вивільняється мезенхімальними стромальними клітинами, пригнічує передачу сигналів RAAS і, таким чином, зменшує рубцювання каналців після односторонньої обструкції сечоводу (UUO) [9]. Молекулярний механізм цього полягає в зниженні мРНК запальних цитокінів через пригнічення транскрипції HuR. Введення екзогенного ІЛ-10 після UUO послаблює тубулоінтерстиціальний фіброз аналогічно ефектам ІЛ-10, які спостерігаються в шкірі [25].

У хворих з хронічною нирковою недостатністю на початкових етапах її розвитку продукція ІЛ-10 вище, ніж в групі здорових осіб, але дані щодо цього цитокіну у діалізних хворих не співпадають у різних авторів [24]. Якщо після пересадки нирки в післяопераційному періоді рівень ІЛ-10 виявляється низьким, це є фактором розвитку реакції відторгнення, а при його високій продукції відзначається толерантність до трансплантату. У хворих з кризом відторгнення часто спостерігається зниження здатності лімфоцитів продукувати ІЛ-10 [16].

Гемотрансфузії, які актуальні для хворих на ХХН, збільшують продукцію ІЛ-10. При лікуванні гепатиту С (який часто супроводжує діалізних хворих) інтерфероном високий рівень ІЛ-10, поряд з низьким вихідним рівнем ГГТ (гама-глутаматтранспептидази) і нормальним рівнем заліза, розглядають як один з основних критеріїв сприятливого терапевтичного прогнозу. Низькі рівні цього інтерлейкіна асоціюють з метаболічним синдромом у пацієнтів [22, 25].

Протизапальні цитокіни, які відіграють істотну роль в підтримці балансу про- і протизапальних факторів, впливають на перебіг ішемічної хвороби серця і її ускладнень як найбільш часті коморбідної патології у хворих на ХХН ВД, тому що ІЛ-10 є одним з основних інгібіторів синтезу прозапальних цитокінів макрофагами, що гальмує надмірний ріст ендотелію.

З огляду на широкий спектр протизапальних властивостей ІЛ-10, терапевтичні маніпуляції з цим цитокіном викликали великий інтерес [15, 19, 20]. Введення ІЛ-10 в різних моделях коліту у тварин довело свою ефективність; були зроблені зусилля по розробці стратегій для специфічної доставки ІЛ-10, і цікавим підходом була розробка бактерій, сконструйованих для транспортування протизапального цитокіну в кишківник [22].

Терапевтичні маніпуляції з ІЛ-10 були передбачені в контексті кількох інших патологій. І при ревматоїдному артриті, і при псоріазі введення ІЛ-10 дало деякі багатообіцяючі резуль-

тати на доклінічному та клінічному рівнях [22]. При алергічній астмі, коли патологічні реакції на алергени розвиваються через порушення імунної толерантності, успішні терапевтичні стратегії пов'язані з підвищенням рівня ІЛ-10. Важка стероїдорезистентна астма асоціюється з нездатністю клітин пацієнта підвищувати рівень ІЛ-10 у відповідь на дексаметазон [29].

Протилежна стратегія полягає в блокаді ІЛ-10 при патологіях, коли його надлишок шкідливий. Невелике клінічне випробування, проведене у пацієнтів на системний червоний вовчак, показало поліпшення симптомів після блокади ІЛ-10 [6].

Таким чином, надлишкова і генералізована продукція прозапальних цитокінів призводить до розвитку органних дисфункцій. Такі цитокіни як інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-8 (ІЛ-8) і фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП-), є медіаторами запалення, які відіграють важливу роль у патогенезі ХНН. Інтерлейкін-10 (ІЛ-10) має імуномодуючі властивості і пригнічує запальні процеси [17, 23, 26], що дуже важливо характеризувати разом з прозапальною ланкою, визначаючи ступінь дисбалансу у пацієнтів з ХХН ВД.

Розуміння складних сигнальних механізмів за участю ІЛ-10 може розкрити нові потенційні терапевтичні цілі, в тому числі у хворих на ХХН, які лікуються за допомогою гемо- (ГД) чи перитонеального (ПД) діалізу.

Метою роботи було визначити середні сироваткові рівні ІЛ-10 у хворих на ХХН ВД і особливості у разі використання ГД- (1 гр. – 41 хворий) та ПД-лікування (2 гр. – 14 хворих).

Матеріали і методи. Особливості сироваткових рівнів ІЛ-10 визначали у 55 пацієнтів з ХХН ВД, що лікувалися за допомогою діалітичних методів – гемо- (ГД) та перитонеального (ПД) діалізу протягом 2015-2019 рр. Дослідження проводили за допомогою імуноферментного аналізатору «SunRise TouchScreen», використовували тест-системи „Вектор Бест” (РФ). Межі нормальних значень (референтний діапазон) були отримані на основі результатів дослідження 20 умовно здорових осіб.

Отримані дані оброблені статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм “SPSS for Windows. Версія 11” та “MedStat”. Для статистичної обробки використовувались параметричні критерії статистики – тест Ст'юдента або непараметричні – критерій Уїлкоксона. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$. Кореляційний зв'язок кількісних показників рівнів цитокінів, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Кендалом () використовували у разі відсутності нормального розподілу показників.

Отримані результати. Дослідження ІЛ-10 показали тенденцію до зниження середніх показників протизапального цитокіну у всіх хворих на ХХН ВД порівняно із здоровими – відповідно, 23,4 (15,6; 109,4) та 97,7 (31,3; 143,2) пг/мл ($p=0,059$).

Середній рівень ІЛ-10 у ПД-хворих достовірно нижче норми, тоді як у ГД – спостерігалась тенденція до зниження порівняно зі здоровими (рис. 1). При цьому не відмічено достовірних відмінностей за середніми показниками ІЛ-10 залежно від модальності терапії – $p=0,255$. Такі результати частково підтверджують результати Малишева Н.Є. та ін. про те, що дисбаланс у хворих на ХХН з прогресуючим перебігом обумовлений активацією клітин, що продукують прозапальні цитокіни, на тлі незміненої секреції протизапальних, в тому числі ІЛ-10 [1].

Рис. 1 - Середні рівні ІЛ-10 у ГД і ПД-пацієнтів (відповідно, Var 2 і 3) в порівнянні з показниками у здорових донорів (Var 1).

В процесі лікування не виявлено достовірної динаміки ІЛ-10 як у ГД-, так і ПД-хворих (рис. 2), хоча після сеансів еферентної терапії середні рівні цього протизапального медіатора не відрізнялись від норми в обох групах ($p=0,199$ і $p=0,100$).

Рис. 2 - Середні рівні ІЛ-10 у ГД (Var 2 і 3) і ПД-пацієнтів (Var 4 і 5) до та після проведеного лікування і у здорових донорів (Var 1).

Проведений аналіз кореляційних зв'язків (коефіцієнт Кендала) між прозапальними цитокінами (ФНП-, ІЛ-6, -8, МСР-1), та протизапальним ІЛ-10 у хворих обох груп.

У ГД-хворих виявлено прямий кореляційний зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-8 ($\text{Tau}=0,224$, $p=0,03$) та зворотній між ІЛ-6 та ІЛ-10 ($\text{Tau}=-0,271$, $p=0,01$). Наші результати співпадають з даними інших дослідників і їх думкою про важливу роль ІЛ-6 в індукції секреції ІЛ-8 і навпаки, а також його зв'язків із протизапальним ІЛ-10 [1]. У ПД-пацієнтів існує зворотній зв'язок між ІЛ-8 та ІЛ-10 ($\text{Tau}=-0,556$) на рівні значущості ($p=0,01$).

ВИСНОВКИ

Діалізна терапія у хворих на ХХН супроводжується зниженням рівнів ІЛ-10 (більш вираженим у ПД-пацієнтів) на фоні тривалої дії високої активності клітин імунної системи по продукції прозапальних цитокінів і, відповідно, хронічного запалення зі зниженням компенсаторних можливостей Т-регуляторних лімфоцитів по секреції у відповідь на цей стан протизапального медіатора.

Лікування з використанням ПД призводить до більш негативного впливу на баланс взаємодії клітин моноцитарно-макрофагальної системи і Т-регуляторними, про що свідчить наявність кореляційних прямих зв'язків у ГД-хворих між ІЛ-6 та ІЛ-8 ($p=0,03$) та зворотній між ІЛ-6 та ІЛ-10 ($p=0,01$), тоді як у ПД – лише зворотній між ІЛ-8 та ІЛ-10 ($p=0,01$).

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЛИВОСТІ СИРОВАТКОВИХ РІВНІВ ІЛ-10 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ДІАЛІЗНИХ МЕТОДІВ

Дріянська В.Е., Дудар І.О., Шіфріс І.М., Савченко В.С., Калініна Н.А., Холод В.В.

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

Мета роботи – визначення сироваткових рівнів протизапального цитокіну ІЛ-10 у хворих на хронічну хворобу нирок, що лікуються постійним діалізом ((ХХН ВД ст.), і їх особливостей у ГД- і ПД-пацієнтів.

Матеріали і методи. В проспективне відкрите дослідження включено 55 пацієнтів с ХХН ВД ст., які лікувались гемо- (ГД) і перитонеальним (ПД) діалізом протягом 2015-2019 рр.

Дослідження було проведено в два етапи. На першому визначались сироваткові рівні ІЛ-10. На другому етапі – дослідження динаміки ІЛ-10 як у ГД, так і ПД-хворих.

Дослідження вмісту ІЛ-10 в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу (ELISA) за допомогою аналізатору «SunRise TouchScreen», тест-системи „Вектор Бест” (РФ). Статистична обробка результатів проведена з використанням програми “SPSS for Windows. Версія 11” і “MedStat”.

Результати. Виявлено тенденцію до зниження середніх показників ІЛ-10 в крові хворих на ХХН ВД –

23,4 (15,6; 109,4) порівняно з 97,7 (31,3; 143,2) пг/мл у здорових донорів (20) ($p=0,059$). Середній рівень цього протизапального медіатора у ПД-пацієнтів – 23,4 (15,6; 70,3) – достовірно нижче за норму ($p=0,034$), тоді як у ГД – тільки тенденція до зниження – 27,3 (15,6; 117,2) пг/мл, $p=0,089$ порівняно з нормою. При цьому різниця середніх сироваткових рівнів ІЛ-10 при порівнянні груп хворих залежно від модальності терапії недостовірна ($p=0,255$).

Після лікування за допомогою еферентних методів терапії середні рівні ІЛ-10 не відрізнялись від норми як у ГД- ($p=0,199$), так і ПД-хворих ($p=0,100$).

Висновок. Діалізна терапія у хворих на ХХН ВД супроводжується зниженням сироваткових рівнів ІЛ-10 (достовірним у ПД-пацієнтів) на фоні тривалого хронічного запалення зі зниженням резервних можливостей клітин імунної системи, що його продукують.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок ВД, інтерлейкін-10, гемо- і перитонеальний діаліз.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ СЫВОРОТОЧНЫХ УРОВНЕЙ ИЛ-10 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, КОТОРЫЕ ЛЕЧАТСЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИАЛИЗНЫХ МЕТОДОВ

Дрианская В.Е., Дударь И.А., Шифрис И.М., Савченко В.С., Калинина Н.А., Холод В.В.

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», Киев, Украина

Целью работы было определение сыровоточных уровней противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у больных с хронической болезнью почек, которые лечатся постоянным амбулаторным диализом ((ХБП ВД ст.), и их особенностей у ГД- и ПД-пациентов.

Материалы и методы. В проспективное открытое исследование было включено 55 пациентов с ХБП ВД ст., которые лечились гемо- (ГД) и перитонеальным (ПД) диализом на протяжении 2015-2019 гг.

Исследование было проведено в два этапа. На первом проведено определение уровней сыровоточного ИЛ-10. На втором этапе – исследование динамики ИЛ-10 как у ГД, так и ПД-больных.

Определение содержания ИЛ-10 в сыровотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью анализатора «SunRise TouchScreen», тест-системы „Вектор Бест” (РФ). Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы “SPSS for Windows. Версия 11” и “MedStat”.

Результаты. Выявлена тенденция к снижению средних показателей ИЛ-10 в крови больных ХБП ВД – 23,4 (15,6; 109,4) в сравнении с 97,7 (31,3; 143,2) пг/мл у здоровых доноров (20) ($p=0,059$). Средний уровень этого противовоспалительного медиатора у ПД-пациентов – 23,4 (15,6; 70,3) – достоверно ниже нормы ($p=0,034$), тогда как у ГД – только тенденция к снижению – 27,3 (15,6; 117,2), $p=0,089$ по сравнению с нормой. При этом разница средних сыровоточных уровней ИЛ-10 при сравнении групп больных в зависимости от модальности терапии недостовірна ($p=0,255$).

После лечения с помощью эферентных методов терапии средние уровни ИЛ-10 не отличались от нормы как у ГД- ($p=0,199$), так и ПД-больных ($p=0,100$).

Вывод. Диализная терапия у больных ХБП ВД сопровождается снижением сыровоточных уровней ИЛ-10 (достовірним у ПД-пациентов) на фоне длительного хронического воспаления со снижением резервных возможностей продуцирующих его клеток иммунной системы.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек ВД, интерлейкин-10, гемо- и перитонеальный диализ.

SUMMARY

PECULIARITIES OF SERUM LEVELS OF IL-10 IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) WHO ARE TREATED USING DIALYSIS METHODS

Driianska V., Dudar I., Shifris I., Savchenko V., Kalinina N., Kholod V.

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim of the work was to determine the blood serum antiinflammatory cytokine IL-10 in chronic kidney disease (CKD) VD patients treated with continuous dialysis (CAPD) and their features in HD and PD patients.

Materials and methods. The prospective open-label study included 55 patients with CKD grade VD who were treated with hemo (HD) and peritoneal (PD) dialysis during 2015-2019. The study was conducted in two stages. At the first stage, the determination of IL-10 serum level. At the second stage, a prospective study of the dynamics of IL-10 in both HD and PD patients.

Serum IL-10 level were determined by ELISA on «SunRise TouchScreen», «Vector Best» (RF). Statistical analysis was performed by using “SPSS for Windows version 11” and “MedStat”.

Results. There was revealed a tendency towards a decrease in the average IL-10 values in the blood of patients with CKD VD – 23.4 (15.6; 109.4) in comparison with 97.7 (31.3; 143.2) pg/ml in healthy donors (20) ($p=0.059$). The average level of this antiinflammatory mediator in PD-patients is 23.4 (15.6; 70.3) – significantly lower than the norm ($p=0.034$), while in HD – only a downward trend – 27.3 (15.6; 117.2) pg/ml, $p=0.089$ in comparison with the norm. At the same time, the difference in mean serum levels of IL-10 when comparing groups of patients, depending on the modality of therapy, is insignificant ($p=0.255$).

After treatment with efferent methods of therapy, the mean levels of IL-10 did not differ from the norm in both HD- ($p=0.199$) and PD-patients ($p=0.100$).

Conclusion. Dialysis therapy in patients with CKD VD is accompanied by a decrease in serum levels of IL-10 (significant in PD patients) against the background of prolonged chronic inflammation with a decrease in the reserve capacity of the cells of the immune system producing it.

Key words: chronic kidney disease VD, interleukin-10, hemo- and peritoneal dialysis.

Інформація про внесок кожного учасника:

В.Є. Дріянська – аналіз отриманих імунологічних даних і написання статті;

І.О. Дудар – контроль за лікуванням та план обстеження хворих;

І.М. Шіфріс – лікування пацієнтів та аналіз клінічних даних;

В.С. Савченко – імуноферментні дослідження ІЛ-10;

Н.А. Калініна – імуноферментні дослідження ІЛ-10;

В.В. Холод – статистичний аналіз рівнів ІЛ-10 в групах хворих.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Малышев М.Е., Бельских О.А., Сорокина А.А., Зубор О.И. Информативность показателей цитокинового профиля сыворотки крови слюнной жидкости у больных хроническими болезнями почек. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016, № 1. 44-49. <https://cyberleninka.ru/article/n/informativnost-pokazateley-tsitokinovogo-profilya-syvorotki>.
2. Меленевич А.Я. Клінічне значення інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Zaporozhye medical journal. 2018. Vol. 20. № 5. С. 623-627. <http://zmj.zsmu.edu.ua>.
3. Alicic R. Z., Michele T. Rooney, Katherine R. Tuttle Diabetic Kidney Disease Challenges, Progress, and Possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2017. Vol. 12, N 12. P. 2032-2045. DOI: 10.2215/CJN.11491116.
4. Burmeister Amanda R. and Marriott Ian. The Interleukin-10 Family of Cytokines and Their Role in the CNS. Front. Cell. Neurosci. 2018. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00458>.
5. Commins S. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. J. Allergy Clin Immunol. 2008. Vol. 121. P. 1108-1111. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.026.
6. Emilie D. Interleukin 10 in disseminated lupus erythematosus. J Soc Biol. 2002. 196 (1). P. 19-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12134628>.
7. Engelhardt Karin R., Grimbacher Bodo. IL-10 in humans: lessons from the gut, IL-10/IL-10 receptor deficiencies, and IL-10 polymorphisms. Curr Top Microbiol Immunol. 2014. 380. P. 1-18. DOI: 10.1007/978-3-662-43492-5_1.
8. Gotoh K, Inoue M, Masaki T, et al. Obesity related chronic kidney disease is associated with spleen-derived IL-10. Nephrol Dial Transplant. 2013. 28. P. 1120–1130. DOI: 10.1093/ndt/gfs440.
9. Gregorini M, Corradetti V, Rocca C, et al. Mesenchymal stromal cells prevent renal fibrosis in a rat model of unilateral ureteral obstruction by suppressing the renin-angiotensin system via HuR. PLoS One. 2016. 11. P. 1-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148542>.
10. Hua Su, ChunTao Lei, Chun Zhang. Interleukin 6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease. Front Immunol. 2017. N 8. P 405.12. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00405.
11. Hueso M., Navarro E., Moreso F. et al. Intragraft expression of the IL-10 gene is up-regulated in renal protocol biopsies with early interstitial fibrosis, tubular atrophy, and subclinical rejection. Am J Pathol. 2010. P. 176. 1696–1704. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090411.
12. Jin Y, Liu R, Xie J, Xiong H, He JC, Chen N. Interleukin-10 deficiency aggravates kidney inflammation and fibrosis in the unilateral ureteral obstruction mouse model. Lab Invest. 2013. 93. P. 801–811. <https://www.nature.com/articles/labinvest201364>.
13. Kamanaka Masahito, Huber Samuel, Zenewicz Lauren A, Gagliani Nicola et al. Memory/effector (CD45RB(lo)) CD4 T cells are controlled directly by IL-10 and cause IL-22-dependent intestinal pathology. J Exp Med. 2011. 208 (5). P. 1027-40. DOI: 10.1084/jem.20102149.
14. Krishnamurthy P, Lambers E, Verma S, et al. Myocardial knockdown of mRNA-stabilizing protein HuR attenuates post-MI inflammatory response and left ventricular dysfunction in IL10-null mice. FASEB J. 2010. 24. P. 2484–2494. DOI: 10.1096/fj.09-149815.
15. Massimo Fioranelli and Roccia Maria Grazia. Twenty-five years of studies and trials for the therapeutic application of IL-10 immunomodulating properties. From high doses administration to low dose medicine new paradigm. J Integr Cardiol, 2014. Vol. 1 (1). P. 2-6. DOI: 10.15761/JIC.1000102.
16. Mota A. P., Vila S. S., das Mercs F. L., et al. Cytokines signatures in short and long-term stable renal transplanted patients. Cytokine. 2013. 62 (2). P. 302–309. DOI: 10.1016/j.cyto.2013.03.001.
17. Mu W., Ouyang X., Agarwal A. et al. IL-10 suppresses chemokines, inflammation, and fibrosis in a model of chronic renal disease. J Am Soc Nephrol. 2005. 16. P. 3651–3660. DOI: 10.1681/ASN.2005030297.

18. *Naqvi R.* Glomerulonephritis Contributing to Chronic Kidney Disease. *Urol. Nephrol. Open Access J.* 2017. Vol. 5, N 4. P. 00179. DOI:10.15406/unoaj.2017.05.00179.
19. *O'Garra A, Barrat FJ, Castro AG, Vicari A, Hawrylowicz C.* Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. *Immunol Rev.* 2008. 223. P. 114–131.
20. *Ouyang Wenjun, O'Garra Anne.* L-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. *Immunity.* 2019. 50 (4). P. 871-891. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.020.
21. *Rios Danyelle Romana Alves, Pinheiro Melina Barros, Wander Valadares de Oliveira Junior et al.* Cytokine Signature in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Dis Markers.* 2017. 9678391. doi: 10.1155/2017/9678391.
22. *Saraiva Margarida, Vieira Paulo, O'Garra Anne.* Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med.* 2020. 217 (1). <https://doi.org/10.1084/jem.20190418>.
23. *Sinuani I., Beberashvili I., Averbukh Z., Sandbank J.* Role of IL-10 in the progression of kidney disease. *World J Transplant.* 2013. Vol. 3, No 4. P. 91-98. DOI: 10.5500/wjt.v3.i4.91.
24. *Sharif M. R., Chitsazian Z., Moosavian M., et al.* Immune disorders in hemodialysis patients. *Iranian Journal of Kidney Diseases.* 2015. 9 (2). P. 84–96.
25. *Steen Emily H., Wang Xinyi, Balaji Swathi, Butte Manish J. et al.* The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Advances in Wound Care.* 2020. Vol. 9, N. 4. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1032>.
26. *Stenvinkel P., Ketteler M., Johnson R.J., Lindholm B. et al.* IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005. Vol. 67, N 4. P. 1216-1233. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00200.x.
27. *Szicsz E., Pap D., Lippai R. et al.* Fibrosis related inflammatory mediators: role of the IL-10 cytokine family. *Mediators Inflamm.* 2015. 764641. <https://doi.org/10.1155/2015/764641>.
28. *Vianna H. R., Bouissou C. M., Soares M., Tavares M. S. et al.* Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. *J. Bras. Nefrol.* 2011. Vol. 33, N 3. P. 351-364. DOI: 10.1590/s0101-28002011000300012.
29. *Xystrakis Emmanuel, Kusumakar Siddharth, Boswell Sandra, Peek Emma et al.* Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest.* 2006. 116 (1) P. 146-55. DOI: 10.1172/JCI21759.

АВТОРСЬКА ДОВІДКА

• Дріянська Вікторія Євгенівна

д.мед.н., проф., заступник директора з наукової роботи, зав. лаб. імунології ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
Адреса: Київ, вул. Дегтярівська, 17-В
Тел.: 0675069622
E-mail: victoriadriyanskaya@gmail.com

• Дриянская Виктория Евгеньевна

д.мед.н., проф., Заместитель директора по научной работе, зав. лаб. иммунологии ГУ «Институт нефрологии АМН Украины»
Адрес: Киев, ул. Дегтяревская, 17-В
Тел.: 0675069622
E-mail: victoriadriyanskaya@gmail.com

• Driianska Viktoriia

Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Research, Head lab. of Immunology, Institute of Nephrology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Address: Kyiv, str. Degtyarivska, 17-V
Tel.: 0675069622
E-mail: victoriadriyanskaya@gmail.com

• Дудар Ірина Олексіївна

д.мед.н., проф., зав. відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
Адреса: Київ, вул. Дегтярівська 17-В
Тел.: 044 2259377
E-mail: directorinephrology@kiev.ua

• Дударь Ирина Алексеевна

д.мед.н., проф., Зав. отдела эфферентных технологий ГУ «Институт нефрологии АМН Украины»
Адрес: Киев, ул. Дегтяревская, 17-В
Тел.: 044 2259377
E-mail: directorinephrology@kiev.ua

• Dudar Iryna

Doctor of Medicine, Professor, Head Department of Efferent Technologies, Institute of Nephrology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Address: Kyiv, street Degtyarivska, 17-V
Tel.: 044 2259377
E-mail: directorinephrology@kiev.ua

• Шіфріс Ірина Михайлівна

к.мед.н., пров. н.с. відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
Адреса: Київ, вул. Дегтярівська 17-В
Тел.: 044 2259377
E-mail: directorinephrology@kiev.ua

• Шифрис Ирина Михайловна

к.м.н., пер. н.с. отдела эфферентных технологий ГУ «Институт нефрологии АМН Украины»
Адрес: Киев, ул. Дегтяревская 17-В
Тел.: 044 2259377
E-mail: directorinephrology@kiev.ua

• Shifris Iryna

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of Efferent Technologies of the Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Address: Kyiv, street Degtyarivska 17-V
Tel.: 044 2259377
E-mail: directorinephrology@kiev.ua

• **Савченко Вікторія
Станіславівна**

к.б.н., с.н.с. лаб. імунології ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
Адреса: Київ, вул. Дегтярівська, 17-В
Тел.: (044) 486 54 03
E-mail: utiainew@gmail.com

• **Калініна Наталія Альбертівна**
к.б.н., с.н.с. лаб. імунології ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
Адреса: Київ, вул. Дегтярівська, 17-В
Тел.: (044) 486 54 03
E-mail: utiainew@gmail.com

• **Холод Валерія
Володимирівна**
к.мед.н., с.н.с. лаб. імунології ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
Адреса: Київ, вул. Дегтярівська, 17-В
Тел.: 0675069621
E-mail: valeriadriyanskaya@gmail.com

• **Савченко Виктория
Станиславовна**
к.б.н., с.н.с. лаб. иммунологии ГУ «Институт нефрологии АМН Украины»
Адрес: Киев, ул. Дегтяревская, 17-В
Тел.: (044) 486 54 03
E-mail: utiainew@gmail.com

• **Калинина Наталья Альбертовна**
к.б.н., с.н.с. лаб. иммунологии ГУ «Институт нефрологии АМН Украины»
Адрес: Киев, ул. Дегтяревская, 17-В
Тел.: (044) 486 54 03
E-mail: utiainew@gmail.com

• **Холод Валерия
Владимировна**
к.м.н., с.н.с. лаб. иммунологии ГУ «Институт нефрологии АМН Украины»
Адрес: Киев, ул. Дегтяревская, 17-В
Тел.: 0675069621
E-mail: valeriadriyanskaya@gmail.com

• **Savchenko Viktoriia**
Ph.D., senior researcher lab. of Immunology, Institute of Nephrology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Address: Kyiv, str. Degtyarivska, 17-V
Tel.: (044) 486 54 03
E-mail: utiainew@gmail.com

• **Kalinina Nataliia**
Ph.D., senior researcher lab. of Immunology, Institute of Nephrology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Address: Kyiv, str. Degtyarivska, 17-V
Tel.: (044) 486 54 03
E-mail: utiainew@gmail.com

• **Kholod Valeriia**
Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow lab. of Immunology, Institute of Nephrology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Address: Kyiv, street Degtyarivska, 17-V
Tel.: 0675069621
E-mail: valeriadriyanskaya@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 27.03.2021 р.