

У 80% пацієнтів в сыворотке крови определяли увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов, которые оказываются способными повреждать ткани и вызывать системные заболевания.

На основании анализа данных проведенных лабораторных исследований можно сделать заключение, что у всех пациентов с диагнозом фурункул челюстно-лицевой области и шеи имеются отклонения от нормы показателей иммунограмм, связанные с нарушением функционирования ее звеньев, что требует своевременной и адекватной коррекции как с лечебной, так и профилактической целью.

## УРОМОДУЛІН ЯК НОВИЙ БІОМАРКЕР ХВОРОБ НИРОК

Цвіріна І.А.

Науковий керівник: к.мед.н. Козар В.В.

Національний фармацевтичний університет м. Харків, Україна

**Актуальність.** Уромодулін (білок Тамма – Хорсфолла, БТХ) є найбільш розповсюдженим білком, що виділяється з нормальною сечею людини. Його очистити і охарактеризувати як муциноподібний глікопротеїн, що пригнічує аглютинацію вірусів, Igor Tamm і Frank Horsfall ще в 1950 р., в честь яких і було названо цей білок. У 1985 році Muchmore A.V. і Decker J.M. виділили із сечі вагітних жінок білок, який отримав назву уромодулін (UMOD), оскільки у нього були виявлені імуносупресивні ефекти щодо CD 4 Т-клітин. Незабаром, у 1987 році, Pennica D. зі співавт. продемонстрували, що амінокислотні послідовності уромодуліну і білка Тамма–Хорсфолла практично ідентичні, і з того часу обидві назви використовуються як синоніми для одного і того ж білка.

Уромодулін, який на сьогоднішній день є найбільш поширеним білком в нормальній сечі і виробляється виключно клітинами ниркових канальців, все частіше розглядається як потенційний біомаркер функції нирок і канальцевого резерву, гострого та хронічного ушкодження/травми та атрофії нирок, нефролітазу, хронічної хвороби нирок (ХХН) і гіпертензії.

**Мета роботи.** Ознайомитися із сучасними дослідженнями уромодуліну як важливого біомаркеру ушкодження нирок.

**Матеріали і методи.** Проаналізовані відкриті джерела медичної та наукової інформації (бази даних PubMed, українсько- та російськомовних медичних журналів).

**Результати дослідження.** Уромодулін синтезується виключно епітеліальними клітинами, що вистилають товсту висхідну частину петлі Генле та початкового відділу дистального звивистого канальця, де він транспортується до апікальної плазматичної мембрани і вивільняється в просвіт канальців шляхом протеолітичного розщеплення. Відносна молекулярна маса БТХ становить 85-7 000 кДа, в залежності від його форми (мономерна чи полімерна). В епітеліальних клітинах канальців БТХ синтезується у мономерній формі. Позаклітинно уромодулін полімеризується у високомолекулярний полімер, що нагадує тривимірну матрицю з порами (сітку). Саме утворенням високомолекулярного полімеру із молекулярною масою в кілька мільйонів дальтон забезпечується водонепроникність епітеліального шару. Уромодулін

сечі також відіграє важливу роль у забезпеченні колоїдно-осмотичного тиску, регуляції транспорту іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  тощо, підтримці водного та електролітного балансу, виконує роль дефензину, перешкоджаючи прикріпленню ряду штамів бактерій до епітелію ниркових каналців і сечового міхура, а також шляхом безпосереднього зв'язування із рядом бактерій, які проникають із сечовивідних шляхів, відіграє ключову роль у вродженому імунитеті нирок.

Уромодулін є найбільш важливою складовою так званої фізіологічної протеїнурії і складає майже 50% усіх білків нормальної сечі. У здорових людей добова екскреція БТХ із сечею коливається від 22-50 до 75 мг, а за даними деяких авторів до 150 мг/добу. Саме БТХ являється основою гіалінових циліндрів сечі.

Пізніше, із появою більш чутливих методів, було також встановлено, що БТХ вивільнюється двонаправлено, тобто не лише через апікальну частину мембрани епітеліальних клітин каналців у сечу, а і через базолатеральну частину клітини у кров. Концентрація уромодуліну в крові майже в 100-300 разів менша за показники сечі і становить в середньому  $148,5 - 275,1$  нг/мл. При цьому, у жінок реєструють дещо вищі показники у порівнянні із чоловіками (відповідно  $241,1 \pm 103,5$  нг/мл та  $199,3 \pm 78,5$  нг/мл).

Уромодулін еволюційно збережений білок і має безліч функціональних ролей. Інтерес до уромодуліну посилюється, коли генетичні дослідження показали, що мутації гену *UMOD*, який кодує уромодулін, викликають рідкісні спадкові форми тубулоінтерстиціальних захворювань нирок, зокрема, таких як сімейна ювенільна гіперурикемічна нефропатія, гломерулокистозна хвороба нирок та аутосомно-домінантний медулярний кістоз нирок типу 2. Це пояснюється тим, що дисфункціональний мутований уромодулін не тільки посилює утворення піску / каменів, але також погіршує метаболізм сечової кислоти та власне виведення її через сечовидільну систему. Нещодавно генетичні та загальногеномні дослідження асоціацій встановили, що однонуклеотидні поліморфізми гену *UMOD* тісно корелюють із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ), ризиком розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН), гіпертонії у загальній популяції та діабетичної нефропатії.

У великих популяційних дослідженнях більш високі рівні уромодуліну корелювали з вищою рШКФ та розмірами нирок, що може бути віддеркаленням функціонального резерву нирок. Недавні дані також свідчать про те, що більш високі рівні уромодуліну пов'язані з меншим ризиком зниження розрахункової ШКФ, смертю та, можливо, меншим ризиком гострої травми нирок. Низькі показники сироваткового та сечового уромодуліну пов'язані з вищим ризиком смертності від усіх причин серцево-судинних захворювань, збільшення серцево-судинної смертності у пацієнтів із діабетом 1 типу та кінцевої стадії нирок. Більш високий рівень уромодуліну у сечі пов'язаний із меншим ризиком інфекцій сечовивідних шляхів у дорослих людей.

Сучасні дослідження розширили уявлення про роль уромодуліну у підтримці імунітету як на системному, так і місцевому (нирковому) рівнях, його участь у запаленні та аутоімунній патології нирок. Нещодавні дослідження продемонстрували імуномодулюючий вплив БТХ на імунні клітини, а також його роль як біомаркера гострих і хронічних захворювань нирок. Так, дослідженнями встановлено, що БТХ є ефективним зв'язуючим лігандом для сироваткового альбуміну, легких ланцюгів імуноглобуліну G, компонентів комплексу C1 і C1q, інтерлейкіну (IL) -1 $\beta$ , IL-6, IL-8, фактора некрозу пухлини

(TNF) - $\alpha$ , та інтерферону- $\gamma$ . Тому уромодулін розглядають як частину вродженої імунної системи. Завдяки наявності У БТХ доменів, подібних до епідермального фактора росту (EGF), уромодулін зв'язується з поверхнево експресованими EGF-подібними рецепторами, катепсином С або лактоферином поліморфно-ядерних лейкоцитів, моноцитів/макрофагів, посилюючи їх фагоцитарну активність та продукування прозапальних цитокінів, сприяють проліферації лімфоцитів.

Нещодавно Місановіс R. та співавт. (2015 р.) встановили, що БТХ може негативно регулювати гранулопоез кісткового мозку та пригнічувати інфільтрацію нейтрофілів у пошкодженій нирці шляхом інгібування на осі нирок епітеліального ниркового інтерлейкіну IL-23 / IL-17. БТХ проявляє захисний ефект від активної травми/запалення нирок, інгібуючи інфільтрацію і активацію нейтрофілів, завдяки спорідненості уромодуліну до лектину діяти як пастка для цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-2 або TNF- $\alpha$ , може інгібувати класичний шлях активації системи комплементу та ін.

Таким чином, на сьогодні продовжує уточнюватися роль уромодуліну у фізіологічних та патологічних процесах в організмі людини, в тому числі і при хворобах нирок.

На сьогодні є доступними тест-системи для визначення уромодуліну як в сечі, так і крові, що розширює можливості лабораторної діагностики хвороб нирок.

## ПРЕДИКТОРИ ПОДОВЖЕННЯ ІНТЕРВАЛУ QT (QT<sub>c</sub>) У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Целік Н. Є.

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

**Актуальність.** Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань людини. Несприятливий вплив АГ на серцево-судинну захворюваність (ССЗ) та смертність продовжує зростати у всьому світі.

АГ має зв'язок з електричною нестабільністю міокарда та розвитком фатальних шлуночкових аритмій. Однією з основних причин електричної нестабільності міокарда є негомогенність процесів реполяризації в шлуночках, яку можна оцінити шляхом вивчення тривалості та дисперсії QT інтервалу.

Як вроджені так і набуті форми подовження інтервалу QT являються неінвазивними предикторами фатальних порушень ритму, які призводять до раптової серцевої смерті (РСС).

Впровадження в практичну діяльність амбулаторного моніторингу ЕКГ (АМЕКГ) дає можливість провести оцінку добових коливань QT та виявити приходящі подовження тривалості інтервалу QT та збільшення дисперсії QT, які вважаються маркерами електричної нестабільності і тому пов'язані з підвищенням ризику РСС.

Дослідження при АМ ЕКГ електрофізіологічного феномену подовженого інтервалу QT, як незалежного предиктора фатальних порушень ритму, що призводять до передчасної смерті, дозволило не тільки визначити мінімальний, середній та максимальний інтервал QT<sub>c</sub>, але і встановити терміни подовженого інтервалу QT<sub>c</sub> за добу.