

Characteristics of HLA and cytokine production in patients with diseases of the genitourinary system

S. O. Vozyanov¹, M. O. Kolesnyk^{1,2}, V. Ye. Driianska^{1,2}, O. V. Shulyak¹, T. V. Poroshina^{1,2}, K. R. Nurimanov¹, Yu. M. Bondarenko¹, O. P. Petrina^{1,2}, V. S. Savchenko¹

¹SI «Acad. O. F. Vozyanov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv

²SI «Institute of Nephrology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv

Immunogenetic diagnostics allows identifying individuals with a high degree of risk of developing certain diseases, and associative connections with the cytokine link of immunity to expand ideas about their immunogenesis to determine prognostic markers and its course.

The objective: to evaluate the associative relationships between the HLA-phenotype of patients with pathology of the genitourinary system and the cytokine link in order to determine the role in immunogenesis, improve prognosis and treatment.

Materials and methods. The study was carried out within the framework of the NDP "Evaluate the effectiveness and safety of various methods of treatment of men suffering from chronic calculous prostatitis".

The distribution of HLA-antigens in 464 patients with chronic cystitis (ChC), including proliferative cystitis (ChPC) and chronic prostatitis (ChP), sclerosis (SP), benign hyperplasia (HP) and prostate cancer (PC) was studied using the standard microlymphocytotoxic test (Terasaki). The reference group consisted of 350 healthy donors. Relative risk ($RR \geq 2$) and absolute (attributive) risk of the disease were determined. Levels of TNF- α , IL-18, MCP-1, IL-17, IL-4, VEGF were studied in blood serum by ELISA on the SunRise TouchScreen analyzer (Invitrogen, USA; Vector Best, Ukraine).

Results. The connection of the most common diseases of the genitourinary system with certain histocompatibility antigens ($RR \geq 2$) is shown. The causal role of HLA with a reliable absolute risk of developing chronic cystitis (including proliferative) (A10, B14, B16), as well as chronic prostatitis (A24, B8, B52), prostate sclerosis (A24, A28), benign hyperplasia (A29, B38) and prostate cancer (A25, A29, B40, B44, B49) was determined. Protective antigens – A25, A26, B5, B14, B16, B17 for chronic prostatitis, as well as A10, B15, B17 for sclerosis, A9, A10, B17 for benign prostatic hyperplasia and A1, B5, B13, B15 for prostate cancer.

Associations of high production of cytokines were found for pro-inflammatory: TNF- α with HLA-A10, A11, A28, B14, B44; IL-18 – A10 and A24; MSR-1 – A28, B8, B41; IL-17 – A24, A28, B14; anti-inflammatory IL-4 – A24 and A28 (A2, B8, B14 are associated with a lower level of the production, and A10 determines the tendency); and VEGF growth factor – A9, A25 and B8.

Conclusions. Associations of predictors of pathology and features of cytokines negative for its course determine additional risks for patients and act as markers for prediction and individualization of treatment.

Keywords: diseases of the genitourinary system, HLA-phenotype, cytokines, immunogenesis.

The relevance of studying the immunogenesis of genitourinary system diseases is due to the chronic course of many pathologies, resistance to therapy and deterioration of the quality of life, which prompts the search for effective individualized approaches to therapy.

Regulation of the immune response is one of the main physiological functions of the genes of Major Histocompatibility Complex (MHC), and the search for the genetic basis of predisposition to pathology allowed to determine the mechanisms of connection of histocompatibility antigens – Human Leucocyte Antigens (HLA) with certain diseases [1–3].

The mechanisms of connection between the HLA system and various lesions of the genitourinary system have been studied in the case of many pathological conditions, primarily of an immune-inflammatory [4–6]. The researchers confirmed the regulatory effect of HLA on the course of the immune response in such patients, and also found the frequency of a number of antigens in patients with glomerulonephritis, which is partially consistent with the results we described earlier [7, 8].

In the formation of the immune response, in addition to MHC, polymorphic genes of cytokines, genes of their recep-

tors and antagonists occupy an important place; large clusters of cytokine genes are predominantly located on human chromosomes 5 and 6 [9, 10]. One of the first studies devoted to the study of allelic variants of human cytokine genes was the work on tumor necrosis factor alpha (TNF- α) gene polymorphism [9], the localization of its genes in the MHC gene cluster, the allelic polymorphism of which is currently studied. Non-equilibrium linkage between alleles of genes of the MHC and alleles of the TNF- α gene, which is located in the middle of the MHC class III gene cluster between HLA-B and HLA-DR genes, is shown.

An important component of chronic inflammatory and autoimmune diseases are pro-inflammatory cytokines produced mainly by monocytes/macrophages (TNF- α , IL-18, MCP-1). The main source of TNF- α are monocyte-macrophage cells, endothelium and smooth cells, as well as resident cells of some organs. Interleukin (IL)-18 is a pleiotropic, pro-inflammatory cytokine produced mainly by macrophages, as well as T- and B-lymphocytes, dendritic cells, osteoblasts, kupfer liver cells, epithelial and endothelial cells and stimulates the production of IFN- γ , IL-1, -2, -17, ad-

hesion molecules of immunocompetent cells, increases the proliferative activity of T-lymphocytes (T-l) and activity of NK cells [11]. These effects of IL-18 allow it to be considered it as one of the key factors of the body's anti-infective defense, and in some cases it can act as a pathogenetic factor for diseases that are accompanied by acute and chronic inflammation, including the genitourinary system.

One of the main roles in the inflammation process belongs to monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), which ensures the accumulation of monocytes/macrophages, lymphocytes in the inflammation focus, activation of vascular endothelial and smooth muscle cells of vessels, regulation of the main stages of acute and chronic inflammation [12, 13].

Recent studies has led to the discovery of a subpopulation of CD4+ cells, different from T helpers 1 and 2 types, which produce mainly IL-17 - T-helpers 17 (T-h 17). Their main function is pro-inflammatory and consists of the inclusion in the inflammatory reaction of a large number of different cells, due to the secretion of IL-6, -8, granulocyte-macrophage colony stimulating factor, as well as chemokines and metalloproteinases. IL-17 plays an important role in the recruitment, activation and migration of neutrophils; they can cause the development of autoimmune diseases [14]. But recently, data have been obtained on the anti-inflammatory effects of IL-17 [15], which does not cancel its pro-inflammatory properties.

Important reactions of the immune system are determined by anti-inflammatory mediators, among which IL-4 plays an important role, which is also able to stimulate the humoral link of immunity as a growth factor for B-lymphocytes, it promotes the activation of resting cells, enhances the production of immunoglobulin (Ig) E and IgG1. IL-4 is an antagonist for some pro-inflammatory cytokines due to a decrease in the secretion by macrophages of IL-1, IL-6 and TNF- α , contributes to the maturation of dendritic cells, together with other cytokines leads to an increase in their antigen-presenting capacity. It can be a participant in the pathogenesis of diseases with an autoimmune component, and the deficiency of this lymphokine at the onset of the disease, according to some authors, cannot stop the development of the inflammatory process, which contributes to its generalization and more severe course [16, 17].

Dysregulation or stimulation of the angiogenesis process without functional needs of the body leads to an increase in the angiogenic form of endothelial dysfunction, therefore, the factors produced in the endothelium, among which the vascular endothelial growth factor (VEGF), are important. VEGF affects not only the endothelium, but also many other processes – the formation of lymphatic vessels, the suppression of dendritic cells necessary for the cellular immune response, the stimulation of monocyte chemotaxis, and the reduction of low-density lipoprotein toxicity towards the endothelium [18, 19]; the works on the important role of VEGF in the pathogenesis of arterial hypertension (AH) are interesting [20, 21]. For our study, the fact that the VEGF gene is localized in the 6th chromosome, as well as the HLA genes [19], is very important.

The current direction is immunogenetics, which determines the activity of various links of immunity, which is under HLA-genetic control or associated with it [22, 23]. The genetic determinism of many pathologies with the de-

termination of the mechanisms of their implementation is a very important area of research, and diseases of the genitourinary system occupy an important place among them.

It is necessary to analyze the characteristics of HLA-associations with both the disease and other indicators of immunity in individuals of different populations. We have relevant experience in studying the state of the immune system in the case of a number of urological and nephrological pathologies [24, 25], special attention in this aspect is attracted by the functional activity of cells in the production of cytokines.

Based on the immunological indicators that characterize the type of immune response (high-low) and those associated with HLA, it is possible to predict the pathological process and the course of the disease, to plan personalized treatment tactics.

The objective: is to investigate the associative relationships between the HLA-phenotype of patients with genitourinary pathology and the components of the cytokine chain in order to further determine their role in immunogenesis, improve prognosis and treatment.

MATERIALS AND METHODS

The associative connections of histocompatibility antigens with the features of the production of pro- and anti-inflammatory cytokines were studied, possible mechanisms of development of urological pathologies were analyzed in 464 persons which were typified for HLA determination (TP): chronic cystitis (ChC) – 28, chronic proliferative cystitis (ChPC) – 28, chronic prostatitis (ChP) – 290 (including 50 with autoimmune component - ChPac), sclerosis (SP) – 54, hyperplasia (BPH) – 24 and prostate cancer (PC) – 40 patients.

The reference group for the statistical analysis of HLA distribution consisted of 350 healthy people, residents of Kyiv; conducting a separate analysis of patients with prostate pathologies with a comparison group of only male subjects did not reveal a significant difference in the detected features (the frequency of only one HLA-B16 antigen in healthy men (n=172) is significantly higher than in women (n=178) – 13.9% compared to 5.1% (p=0.007).

To analyze the characteristics of the production of each of the cytokines depending on HLA, the groups with the highest indicators (group 1 – more than 2 times higher than the norm) and lower ones (group 2) were distinguished, the distribution of histocompatibility antigens in these groups and the reliability of the difference in their occurrence were determined (p).

HLA was determined using a standard microlymphocytotoxic test on Terasaki plates using a special panel of anti-HLA sera (20 antigens of locus A, 31 – B). The lymphocytes to be typified were isolated from heparinized peripheral blood by centrifugation in a ficol-verografin density gradient. The validity of the difference in the frequency of HLA determination was evaluated by chi-square test for 2x2 tables. In cases where one of the indicators was less than 10, Fisher's exact method was used to assess the significance of the difference. The value of the relative risk (RR) of the disease was determined by the coefficient:

$RR = ab/cd$, where a is the number of patients positive for this antigen, b is the number of control individuals negative for this antigen, c is the number of patients negative for this antigen, d is the number of control individuals

positive for this antigen (indicators of RR>2.0 were considered significant) [26].

The etiological fraction (absolute or attributive risk, σ) was calculated according to the formula: $\sigma = x - y/1 - y$, where x is the frequency of the antigen in patients, and y is the frequency in healthy people. This indicator makes it possible to objectively assess the causal role in the etiopathogenesis of the disease of one of several provocateur antigens, for which the RR was >2.0. An indicator of $\sigma > 0.1$ was considered reliable [26].

Serum levels of cytokines were studied: MCP-1 in 39, IL-18 – 40, IL-4 – 76, IL-17 – 79, TNF- α – 96 and VEGF – 80 patients were determined using ELISA on the “SunRise TouchScreen analyzer”, test systems “Invitrogen” (USA) and “Vector Best, Ukraine” were used. For statistical processing using the “SPSS for Windows. Version 11” and “MedStat”, parametric statistical criteria (Student’s test) or non-parametric (Wilcoxon’s test); the difference was considered significant at p<0.05.

The study was performed within the framework of the National Development Program “To assess the effective-

ness and safety of various methods of treatment for men with chronic calculous prostatitis” (2021–2023 in compliance with the principles of bioethics, legislative norms and requirements for conducting biomedical research, according to the Conclusion of the Ethics Commission of the State Institution “Institute of Urology named after Academic A.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv (Protocol 3, April 9, 2021).

RESULTS AND DISCUSSION

The detected histocompatibility antigens of relative and absolute risk or protector action of the urological diseases we studied (HLA without a significant difference for any of these pathologies are not presented in the tables and discussion). The results obtained by us are closely related to the HLA features identified at the beginning of this study and are presented in this article with the permission of the editors of the Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis and all authors (Tables 1, 2).

The presence of antigens A10 and B40 in the phenotype indicates the absolute risk of ChC, while B18 and

Table 1

HLA frequency in healthy donors (n=350) and relative risk criterion (RR) in urological patients [52]

HLA	Frequency in the reference group %	ChC (n=28)		ChPC (n=28)		ChP (n=290)		ChPac (n=50)	
		RR	P	RR	p	RR	p	RR	P
LOCUS A									
A1	28	0,70		1,03		0,87		1,71	
A2	49,4	0,86		0,89		1,24		1,06	
A9	20,0	1,15		1,06		1,17		0,65	
A10	17,1	2,69*	0,05	1,07		0,91		0,90	
A23	2,3	-		1,58		1,02		-	
A24	6,3	-		0,56		2,24*	0,005	4,20*	0,004
A25	9,1	0,76		0,78		<u>0,39</u>	0,009	0,64	
A26	6,3	-		0,56		0,75		-	0,047
A28	8,0	0,88		1,38		1,32		1,71	
LOCUS B									
B5	16,0	1,14		0,91		0,85		0,58	
B8	13,4	0,49	0,478	0,50	0,478	1,60		4,30*	<0,001
B12	20,9	<u>0,29</u>	0,086	<u>0,29</u>	0,086	0,94		1,19	
B13	17,4	-		0,57		0,90		1,50	
B14	7,1	-		4,36*	0,020	0,64		-	0,027
B15	9,7	0,72		2,53	0,156	0,68		0,06	0,239
B16 / P _{ч.ж}	9,4 / 0,007 (13,9)	0,74		7,20*	<0,001	<u>0,40</u> (0,29)	0,010 <0,001	-	0,006 (0,046)
B17	14,3	2,00*	0,251	0,81		0,51		<u>0,25</u>	0,035
B18	8,3	3,00*	0,094	1,84		0,71		0,23	0,127
B21	5,7	-	0,290	0,62		1,56		3,16*	0,043
B27	8,3	3,00*	0,094	1,84		1,70		0,96	
B35	17,1	0,58		0,59		0,95		1,35	
B38	0,8	-		-		-		-	
B40	10,3	4,12*	0,010	0,34	0,358	0,78		0,76	
B44	0,3	-		-		3,36	0,639	-	
B49	0,3	-		-		-		-	
B52	0,6	-		-		2,86*	0,025	14,5*	0,016

Note: The table and its data description are published with the kind permission of the Editorial Board of the Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis and the authors [52]; HLA – Human Leukocyte Antigens; ChC – chronic cystitis; ChPC – chronic proliferative cystitis; ChP – chronic prostatitis; ChPac – with an autoimmune component; - p was determined when RR>2.0 or ≤0.5; * - $\sigma > 0.1$, etiological fraction if p≤0.05 (for n≤10); (underlined RR in Ag with reduced frequency, italics – trend)

HLA frequency in healthy donors (n=350) and relative risk criterion (RR) in urological patients [52]

HLA	SP, n=54			BPH, n=24		CP, n=40
	RR	p	RR	P	RR	p
LOCUS A						
A1	0,81		0,37	0,120	<u>0,21</u>	0,002
A2	0,76		1,12		0,62	
A9	0,60		0,18	0,048	1,00	
A10	<u>0,28</u>	0,023	-	0,008	<u>0,26</u>	0,040
A23	-		6,12*	0,104	1,09	
A24	5,21*	<0,001	1,37		1,21	
A25	0,58		2,69*	0,191	5,38*	<0,001
A28	2,6*	0,050	0,50	1,00	2,03	0,263
A29	-		67,00*	0,002	39,92*	0,005
A33	-		-		8,72	0,188
LOCUS B						
B5	1,10		0,48	0,442	<u>0,13</u>	0,011
B8	0,52		1,73		2,45	0,056
B13	1,66		0,44	0,343	<u>0,12</u>	0,005
B15	<u>0,35</u>	0,045	0,83	0,749	-	0,016
B17	<u>0,11</u>	0,003	-	0,023	0,49	0,308
B27	0,70		1,59		1,28	
B35	2,30	0,484	1,30		1,22	
B38	-		25,25*	0,006	-	0,742
B40	1,10		0,80		3,86*	0,005
B41	-		-		10,05	0,068
B44	-		-		47,93*	0,001
B49	-		-		26,70*	0,026

Note: The table and its data description are published with the kind permission of the Editorial Board of the Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis and the authors [52]; HLA – Human Leukocyte Antigens; SP – sclerosis of the prostate gland; BPH – benign prostatic hyperplasia; CP – Prostate cancer; - p was determined when RR>2.0 or ≤0.5; * - σ≥0.1, etiological fraction if p≤0.05 (for n≤10); (underlined RR in Ag with reduced frequency, italics – trend).

B27 determine the trend of relative risk; a reliable protector is B40 with a tendency towards the protective role of B12 (Table 1). B14 and B16 can be attributed to the etiological fraction of ChPC, no protectors were found except, as in patients with ChC, a tendency to reduce the frequency of B12 (Table 1).

The absolute risk of ChP and ChPac is caused by HLA-A24 and -B52, and the joint protector is B16 (Table 1). The risk of developing ChPac is also associated with B52, B8 and B21, and additional protectors - A26, B14, B16 and B17 (Table 1).

Men with ChP (n=237) with impaired fertility (ChPif - infertile marriage with healthy women), as well as the general group of ChP (n=290), showed an associative risk of ChPif with antigens A24 (RR=2.48, p=0.002), B52 (RR=3,45, p=0.025) and reduced risk in carriers of A25 (RR=0.42, p=0.028) and B16 (RR=0.38, p=0.010). A group of fertile men with ChP (n=53) did not demonstrate features of the frequency of antigens A24 (RR=1.21, p=0.960) and B52 (no patient with this antigen in the phenotype, p=0.667), the frequency of A25 remained reduced (RR= 0.19, p<0.001).

An association between the presence of echo-positive inclusions in the prostate gland (a sign of chronic calculous prostatitis) and certain antigens of the MHC was found with respect to the same HLA as ChPac.

Taking into account the detected difference in the frequency of B16 in men and women, a comparative analysis of the relative risk of the presence of this antigen (which is a protector for patients with ChP, ChPac compared to healthy men - Table 1) was conducted in men with ChPif compared to the reference group of healthy men (172 of 350), which confirmed a significant decrease in HLA-B16 in these patients (RR=0.24, p<0.001). A statistically significant difference in the frequency of other histocompatibility antigens (p_{m-w}) was not found when comparing men (n=172) and women (n=178) (Table 1).

Antigens A24 (which also determines the risk of ChP and ChPac) and A28 are included in the etiological fraction of SP; and for SP protectors - A10, B15 and B17 (Table 2).

The etiological factors of BPH are antigens A29 and B38; the difference in the frequency of antigens A25, A30, A32 (although RR≥2.0) with healthy patients is unreliable, most likely due to the small number of examined (24 patients) (Table 2). The protector of BPH, as well as SP (table 2) and ChPac (table 2), is B17, as well as A9 and A10 (table 2).

The etiological fraction of the development of CP included A25, B40, B44 and B49, as well as A29 (as BPH) (Table 2). A1, A10, B5, B13 and B15 are reliable protectors of the disease in CP, the tendency to increase B8 and B41 in patients (Table 2).

The frequency of HLA-A and -B in patients with the highest (group 1) and lower (group 2) serum levels of pro-inflammatory cytokines compared to the frequency in all TP (n=264) and among themselves

HLA-A	frequency (%) in all TP	frequency (%) in group 1	P 3-2	frequency (%) in group 2	P 5-2	P 5-3
TNF-α						
A1	25,7	11,1	p=0,007	25,0	p=0,873	p=0,211
A10	14,0	30,5	P=0,039	25,0	p=0,556	p=1,000
A11	21,6	33,3	p=0,067	8,3	p=0,148	p=0,020
A23	7,5	16,7	p=0,042	0	p=0,251	p=0,026
A28	15,1	30,6	p=0,009	25,0	p=0,364	p=0,795
B14	12,5	27,8	p=0,006	16,0	P=0,795	p=0,403
B44	6,8	19,4	p=0,007	8,3	p=0,889	p=0,315
IL-18						
A10	14,0	30	P=0,050	10	p=0,865	p=0,234
A24	13,3	50	p=0,001	0	p=0,070	<0,001
MCP-1						
A2	47,7	17,6	p=0,021	27,3	p=0,092	p=0,743
B8	28,7	71,0	p=0,002	27,0	p=0,542	p=0,021
B41	4,5	29	p=0,011	9,1	p=0,944	p=0,230
IL-17						
A1	25,7	9,4	p=0,028	25,5	p=0,968	p=0,121
A2	47,7	18,8	p<0,001	17	p<0,001	p=0,921
A23	7,5	9,4	p=0,028	12,7	p=0,041	p=0,913
A24	13,2	35,7	p=0,038	8,5	p=0,460	p=0,025
A28	15,1	40,6	p=0,005	27,7	p=0,096	p=0,340
B14	11,1	50	p=0,019	17	p=0,188	p=0,005
B38	4,9	6,2	p=0,006	8,5	p=0,004	p=0,952
B44	6,8	18,8	p=0,081	19,1	p=0,028	p=0,803

Note: TP – typified for HLA determination patient; HLA – Human Leukocyte Antigens; TNF-α – tumor necrosis factor alpha; MCP-1 – monocyte chemotactic protein-1; IL – interleukin.

Thus, the connection of the most common diseases of the genitourinary system with certain histocompatibility antigens (RR≥2) is shown. The causal role of HLA with a reliable absolute risk of developing chronic cystitis (including proliferative) (A10, B14, B16), as well as chronic prostatitis (A24, B8, B52), prostate sclerosis (A24, A28), benign prostatic hyperplasia (A29, B38) and cancer (A25, A29, B40, B44, B49) of the prostate was determined. Protective antigens: A25, A26, B5, B14, B16, B17 – for chronic prostatitis, as well as A10, B15, B17 – sclerosis, A9, A10, B17 – benign prostatic hyperplasia and A1, B5, B13, B15 – prostate cancer.

To analyze the production characteristics of each of the cytokines depending on HLA, groups with the values (group 1 – more than 2 times higher than the norm) and lower ones (group 2) were distinguished, the distribution of HLA in these groups and the reliability of the difference in their occurrence were determined (p); the most important reliable results are given in the Table 3–8.

The levels of TNF-α in the blood of 96 patients which were typified for HLA determination (TP) were analyzed, groups 1 and 2 were divided as follows – 72 patients (p) entered group 1, 24 p – group 2; the difference between the groups is reliable – respectively, 88.21 [95% Confidence interval (95%CI 72.8.5; 102.6] against 47 [95%CI 25.5; 55] pg/ml (p<0.001). Analysis of associative relationships between HLA and TNF-α production revealed

that in group 1, compared to all examined subjects, the presence of antigens A10, 23, 28, B14 and 44 in the phenotype was significantly higher, the difference between 1 and group 2 was significant for A11 and A23 (Table 3). Antigen A11 shows a tendency to a higher level in group 1 compared to all patients (p=0.067) and a significant difference – with group 2 (Table 3).

IL-18 was studied in 40 patients, 20 in each group, and the difference in average levels between them is reliable – 576.1 [407.5; 817.3] vs 132.6 [106; 199] pg/ml (p<0.001), respectively. It was found that in individuals with the highest levels of IL-18, the presence of antigens A10, A24 and B44 in the phenotype is more frequent than in all, but the latter was also often detected in group 2, the groups significantly differed among themselves in the frequency of A24 (Table 3).

Analyzed MCP-1 (n=39) indicator – 17 patients in group 1, 22 patients in group 2, and the difference between them was significant – 387.8±23.1 vs 132.8±15.5 pg/ml (p<0.001), respectively. The frequency of A28 antigen in group 1 was almost twice as high as that among all the examined – 29.4 vs 15.5%, but the difference is statistically unreliable (p=0.295), as well as when comparing group 1 and 2 (p=0.921) (Table 3). At the same time, the analysis showed a significant increase in the group 1 the frequency of A28 compared to the reference (29.4 vs 8.0%, p=0.010, respectively), and group 2 according to this indicator, it did not differ from the norm (p=0.102). Locus A draws

Frequency of HLA-A in patients with the highest (group 1) and normal (group 2) IL-4 serum levels compared to the frequency in all TP (n=264) and among themselves

HLA-A	Frequency (%) in all TP n=264	Frequency (%) in group 1 n=40	P 3-2	Frequency (%) in group 2 n=32	P 5-2	P 5-3
1	2	3	4	5	6	7
A2	47,7	10,0	p=0,018	15,6	p=0,212	p=0,720
A24	13,2	30,0	p=0,030	6,0	p=0,338	p=0,020
A28	15,1	32,5	p=0,031	31,2	p=0,076	p=0,944
B8	28,7	30,0	p=0,984	58,4	p=0,002	p=0,026
B14	11,1	22,5	p=0,111	31,2	p=0,013	p=0,571
B44	6,8	15,0	p=0,172	25,0	p=0,010	p=0,518

Note: TP – typified for HLA determination patient ; HLA – Human Leukocyte Antigens.

attention to the lower frequency of group 1 of antigen A2 compared to all patients (Table 3), there were no other differences between the groups.

According to the HLA-B locus, a high frequency of the B8 antigen was found in group 1 – 71% compared to 27% in group 2 (p=0.021), which significantly differed from both the TP (p=0.002) and the reference group (table 1) (p<0.001); the difference of these indicators is group 2 was unreliable – p=0.542 (Table 3) and p=0.184, respectively. Comparison of average values in case of presence of B8 in the phenotype (n=19) and in case of its absence (n=20) showed a significant increase in the average levels of MCP-1 in the HLA-B8+ patients (p<0.05).

From 79 TP up to group 1 included 32 patients with a level of IL-17 that exceeded the norm three times (above 25 pg/ml), the rest made up group 2 (n=47). Comparison of the groups showed a significant difference in the average levels of this lymphokine – 34.6±2.2 and 16.9±0.7 pg/ml (p<0.001), respectively. In patients with the highest production (group 1), HLA-A24 and A28 are found significantly more often than in all examined patients (p<0.05), and the difference for A24 is between 1 and group 2 is reliable (Table 3), and the frequency of A28 is significantly different from healthy people (40.6 vs 8.0%, p<0.001, respectively). If we compare patients with A24 antigen in their phenotype (n=14) and those without (n=65), the difference in the average levels of IL-17 is significant – 26.4 [95%CI 22.5; 31.9] and 20.5 [95%CI 16.1; 27.7] (p=0.048), respectively; a similar analysis for A28 did not reveal a difference – 27.4±2.6 vs 22.8±1.5 pg/ml (p=0.109) (Table 3).

With the highest levels of IL-17 in the blood (group 1) according to the HLA-B locus, antigens HLA-B14 and HLA-B38 are detected significantly more often than in all examined patients; according to the frequency of B14, 1 and group 2 differ significantly (Table 3).

The study of serum levels of anti-inflammatory IL-4 was carried out in 72 people, in group 1. (n=40) – with an IL-4 level that was three times higher than the norm (above 45 pg/ml), the others 32 p – group 2, the difference in average indicators is reliable – 65.2±2.2 and 30.5±1.8 pg/ml (p<0.001), respectively. The analysis showed that HLA-A28 (p=0.031) and A24 (p=0.030) were found in group 1 patients group 1 significantly more often than in all examined patients, the frequency of which significantly exceeded the indicator of group 2 (p=0.020) (Table 4).

The analysis of the B locus revealed a more pronounced increase in the frequency of B8 and B44 antigens in group 2 compared to both all the examined – p=0.010 and p=0.002, and the reference group (Table 1) (p<0.001), respectively; when comparing the groups, the difference is significant for HLA-B8 (p=0.026) (Table 4). The distribution of patients into groups with the presence of HLA-B8 (I – 26 p) and without it (II – 46 p) confirms this difference – 42.9±4.2 and 54.2±2.9 pg/ml (p= 0.028), that is, the presence of B8 is associated with a lower level of IL-4. The frequency of antigen B14 in group 2 was also higher (p=0.013) compared to all patients, but the difference between 1 and group 2 is unreliable (p=0.571) (Table 4), as well as in groups with the presence (I) and its absence (II) - p= 0.584, as well as for B44 – p=0.312. But B14 is associated with a lower level of IL-4 according to the comparison of its frequency in group 2 with that of healthy people – 31.2 and 7.1% (p<0.001).

VEGF levels in the blood of 80 patients were studied, 1 and group 2 were divided as follows – group 1 with the highest production of this cytokine (>220 pg/ml) included 43 patients against 37 with a lower level (group 2); and the difference between the groups is reliable – 258.0 [95%CI 237.3; 295.0] against 163.4 [95%CI 120.0; 192.3] pg/ml (p<0.001), respectively. A9 was not found in group 2, so the difference between the groups is reliable (Table 5). The serum level of VEGF in antigen carriers also revealed a significantly higher average indicator compared to patients without A9 – 249.7±6.3 vs 215.7±8.9 pg/ml (p=0.003), respectively.

The frequency of A10 (25+26) in group 1 was almost 2 times higher than the indicator of group 2 (p=0.011) and was significantly different from all TP (table 5) and the reference group (table 1) (p<0.001), as well as as A25, the frequency of which in the case of the highest VEGF level exceeded that in the group 2 by 5 times (Table 5) and in the reference group (p=0.008). The distribution of patients into groups with the presence of A10 (25+26) (group 1, n=35 p) and without (group 2, n=45) also demonstrated a significant increase in the average levels of this cytokine in antigen carriers – 246.8 [95%CI 157.4; 268.3] vs 204.1 [95%CI 171.4; 242.8] (p=0.042), respectively.

In patients whose phenotype contained A25 as a component of antigen A10, the level of VEGF was also higher – 255.9±15.7 vs 210.8±8.9 pg/ml (p=0.035). Our data support the conclusion that HLA-A25 is sig-

Table 5

Frequency of HLA-A in patients with the highest (group 1) and normal (group 2) serum levels of VEGF compared to % in all TP (n=264) and among themselves

HLA-A	frequency ag (%) in all TP n=264	Frequencyag (%) in group 1 n=43	P 3-2	Frequencyag (%) in group 2 n=37	P 5-2	P 5-3
A3	12,5	2,3	p=0,044	24,3	p=0,118	p=0,007
A9 (23+24)	11,3	16,3	p=0,897	0	p=0,009	p=0,014
A 10 (25+26)	14,0	58,1	p<0,001	28,0	p=0,100	p=0,011
A25	7,9	28,0	p=0,002	5,4	p=0,928	p=0,015
B8	28,7	39,5	p=0,402	16,2	p=0,140	p=0,039

Note: HLA – Human Leukocyte Antigens; VEGF – vascular endothelial growth factor; TP – typified for HLA determination patient.

nificantly more common in patients with skin cancer [27], and mechanisms of development shared with CP cannot be excluded, including due to increased production of VEGF.

HLA-A3 was more rarely detected at high levels of VEGF (p=0.007), the relative level of A3 carriers in this group is significantly different from the rate for all TP (Table 8). The level of this mediator in A3+-individuals (1group) is significantly lower than in others (group 2) – 175.6 [95%CI 114.9; 213] vs 231.2 [95%CI 179.7; 263.2] pg/ml (p=0.017), that is, A3 antigen acts as an additional marker of a less high level of VEGF.

According to the HLA-B locus, a higher frequency of B8 was found in the phenotype of individuals with the highest levels of VEGF (group 1) – almost 40% compared to 16.2% in group 2 (p=0.039) (table 8), as well as with 13.4% in the reference (Table 1) (p=0.001). Dividing into groups depending on whether antigen B8 is a component of the phenotype showed that the level of vascular growth factor in persons with this antigen (group 1) is significantly higher than without it (group 2) - 244.7±11.5 versus 210.7±10.1 pg/ml (p=0.031).

Thus, the highest production of VEGF is characteristic of carriers of HLA-A9 (A23+A24), A10 (25+26), A25 and B8.

Therefore, associative links of high production of pro-inflammatory TNF-α with HLA-A10, A11, A28, B14, B44 antigens were found; IL-18 - A10 and A24; MCP-1 - A28, B8, B41; IL-17 - A24, A28, B14; anti-inflammatory IL-4 - with A24 and A28 (a lower one is associated with A2, B8, B14, and A10 determines the tendency); and VEGF - A9, A25 and B8.

Predictors and protectors of the most common diseases of the genitourinary system, including those obtained by us earlier for pyelonephritis (PN) [25], as well as the determined associations of some of them with the characteristics of blood cytokines, summarized in the table 6.

The obtained results are consistent with the concept of genetic control of the strength of the immune response and the importance of MHC in it, and are relevant in the study of genes that encode the structure of cytokines and their antagonists. In recent years, data have been obtained proving the existence of positive and negative associations of HLA alleles and haplotypes with the number and functional activity of CD4+, CD8+, NK and macrophages in the gene pool of the Caucasian race, including the produc-

Table 6

HLA as predictors and protectors for the development of diseases of the genitourinary system (italics – trend)

LOCUS A			Association of antigen with serum cytokine level	
HLA	Predictors	Protectors	Increased	Decreased
A2		PN		MCP-1, IL-4
A9		BPH	VEGF	
A10	PN, ChC	SP, BPH, CP	TNF-α, IL-18, VEGF	IL-4
A11	PN		TNF-α	
A24	ChP, ChPac, ChPif, SP	PN	IL-17, -18, IL-4	
A25	CP	ChP, ChPif	VEGF	
A28	SP		TNF-α, MCP-1, IL-17, IL-4	
LOCUS B			Association of antigen with serum cytokine level	
HLA	Predictors	Protectors	Increased	Decreased
B8	ChPac, CP		MCP-1, VEGF	IL-4
B14	PN, ChPC	ChPac	TNF-α, IL-17	IL-4
B41	CP		MCP-1	
B44	CP		TNF-α	

Note: HLA – Human Leukocyte Antigens VEGF – Vascular endothelial growth factor; IL – interleukin; TNF – Tumor necrosis factor; MCP – Monocyte chemotactic protein; ChC – chronic cystitis; ChPC – chronic proliferative cystitis; ChP – chronic prostatitis; ChPac – with an autoimmune component; SP – sclerosis of the prostate gland; BPH – benign prostatic hyperplasia; CP – Prostate cancer; PN – pyelonephritis (italics – trend).

tion of mediators of intercellular interaction. Therefore, our results are consistent with the conclusions of other authors that the relationship between the HLA phenotype and the characteristics of cytokines is not only of theoretical importance, but can also serve as a basis for predicting the course of diseases and appropriate therapy [8, 28, 29].

According to our results, individuals with absolute risk antigens A10, A11, B14 are prone to the most frequent infectious pathology in urological practice - cystitis and pyelonephritis – which, in turn, are associated with the ability to high production of pro-inflammatory cytokines – TNF- α (all three) plus IL-17 - B14, IL-18 - A10. The lower levels of IL-4 and the tendency to this in carriers of B14 and A10, respectively, draw attention, which suggests an associative relationship between the violation of the anti-inflammatory effect and the chronic course of inflammation of the urinary bladder in such patients (proliferative in the presence of B14).

We believe that SP provocateurs – HLA-A24 and -A28 are additional risk factors due to the associative links of these antigens with high production of pro-inflammatory cytokines, respectively, IL-18 for A24 and TNF- α , IL-17 and MCP-1 for A28 and, possibly, contribute to a more severe and long-lasting inflammation of the prostate with a subsequent progression into sclerotic processes. The absolute risk antigen of ChP, including ChPac, is also A24, so the presence of A28 in the male phenotype, and especially both antigens, increases the risks for prostate pathology, which prompts more careful monitoring of such patients.

B8 was also identified as an antigen of absolute risk for ChPac, which is associated with high production of pro-inflammatory MCP-1 and close to normal and below (in contrast to A24) IL-4, which can change the pro-/anti-inflammatory balance with the support of long-term inflammation with development autoimmune component. For HLA-B8, as well as for A28 (SP), we noted an associative relationship with increased activity of cells secreting MCP-1, which is characterized by a profibrogenic effect in the focus of chronic inflammation of prostate (ChP) and is the cause of the development of fibrosis and sclerosis of tissues due to activation of the synthesis of prosclerotic TGF- β by macrophages, as a result of which fibroblasts are transformed into myofibroblasts with the production of extracellular matrix components [11]. There is evidence that an increase in the excretion of MCP-1 with urine was correlated with the degree of activity of tubulointerstitial damage and kidney fibrosis [12], and our previous studies revealed a correlation between the levels of MCP-1 and TGF- β in the blood in patients with chronic glomerulonephritis (Tau=-0.462, p=0.03), in which A28 and B8 are also antigens of the etiological fraction and predictors of a more severe course of the disease [8].

It is known that antigen B8 is associated with high activity of the immune system, increased activity of cellular immunity and readiness to form antigen-antibody immune complexes, insufficient functional activity of macrophages in relation to their elimination are associated with it; this antigen is often found in patients with such immune-dependent pathology as psoriasis, Addison's disease, hyperthyroidism, type 1 diabetes [30]. Literature data indicate that the pathogenesis of ChP can be caused by both infectious and autoimmune inflammation [31]; therefore, the associations of ChP, ChPac and ChPif with the above-described antigens A24

and B8 and cytokines confirm the involvement of similar mechanisms in patients with various pathologies.

High production of anti-inflammatory IL-4 in persons with the above-described antigens (A24 and A28) may be due to the reaction of the anti-inflammatory link of immunity – high functional activity of T-helpers 2 – to the activity of cells that produce pro-inflammatory mediators (T-helpers 1, 17, monocytes/macrophages), IL-4 suppresses the production of pro-inflammatory cytokines, but it is able to increase the cytotoxic activity of macrophages, migration of neutrophils in situ [17]. At the same time, IL-4 inhibits the production of superoxide and nitroxide radicals by macrophages and disrupts the response of macrophages to the action of individual subclasses of immunoglobulins, changing the expression of the corresponding FcR; it enhances HLA class II expression and antigen-presenting activity as a functional analogue of IFN- γ , although in many other situations it acts as its antagonist [16]. Therefore, long-term compensatory increased secretion of IL-4 in patients with prostate pathology may carry negative risks due to stimulation of the humoral link, increased levels of immune complexes and strengthening of the sclerotic process due to the mechanisms described above.

The results obtained by us continue the direction of research on the immunogenesis of prostate pathologies and agree with them. Thus, earlier researchers described a decrease in the blood levels of T-lymphocytes, T-helpers in the blood of patients with ChP with an increase in the levels of B cells in the prostate and a long-term high level of IgG, IgA even after treatment, which indicates chronic inflammation; some patients have autoimmune reactions with high levels of serum antibodies to prostate tissues and IC [31, 32]. A number of authors showed a high level of proinflammatory immune mediators IL-1, -2, TNF- α , and IFN- γ in patients with prostatitis with a decrease in anti-inflammatory IL-4 and -10 [33, 34]. The use of immunotherapy in such patients, including with the normalization of cytokine balance, is most appropriate in patients with the presence of HLA risk antigens described by us for ChP (including ChPac) and BPH, the course of which can complicate the presence of ChP.

The association of lower production of anti-inflammatory IL-4 on the background of high IL-17 in B14 carriers as an antigen of absolute risk of ChC indicates an imbalance of pro-/anti-inflammatory reactions, which contributes to the long course of ChC with proliferative changes. It can also be assumed that increased production of both IL-17 and IL-4 in patients with A24 and A28 (plus MCP-1) as etiological factors of SP associated with elevated serum levels of lymphokine may be an important link in proliferation and sclerosis in case of prolonged prostatitis.

Studies of HLA [35] and cytokines of patients with CP attract special attention. Thus, A25 and B44 as antigens of the etiological fraction of this pathology are associated with higher production, respectively, of VEGF and TNF- α ; antigens with a tendency to increase in this category of patients B8 and B41 – with MCP-1. Recent studies show that serum levels of endothelial growth factors (vascular, placental) correlate with vascular invasion, metastases, tumor stage, and tumor grade of bladder and kidney cancer [36, 37].

Previously, A10 was identified as an antigen of the risk of prostate oncology [38], our data revealed its component A25 as a reliable predictor of both high VEGF production

and CP. These results confirm the current opinion about the importance of inflammation and VEGF [36, 39], as well as HLA (as well as for infectious or autoimmune diseases) in the genesis and progression of cancer [40-42].

VEGF is interesting not only because of its connection with A25 and CP. We have shown that HLA-A9 carriers are also capable of high VEGF production, and if we consider A9 as an antigen, the component of which is A23+A24, then the revealed associations between high level of this growth factor and the presence of A24 in the phenotypes of patients with ChP and SP [43], which can be considered a certain factor of onco-vigilance for preventive examination.

The presented direction of research is considered promising not only for understanding the etiological role of HLA in the development of cancer, but also for the development of modern science-based approaches to immunotherapy, including antiangiogenic and using vaccines [36, 44, 45].

Our studies confirm the results of other researchers who showed the association of TNF- α , IL-18, -12 with various human inflammatory and infectious conditions, which are manifested due to unbalanced coupling with alleles of HLA system genes [8, 46, 47], which is important for determining the role of genes and cytokines associated with them in many diseases, especially immune-mediated genesis, involving complex course mechanisms.

The research carried out today with the definition of associative relationships of various links of immunity allows a more reasonable approach to the individualization of treatment of urological patients, including in the case of oncopathology [42, 50, 51]. The researchers' conclusions are promising that the level of HLA-G in blood serum can be used as a new and simple method for monitoring, detecting and determining the stage of prostate cancer [50]. Other authors propose approaches to immunotherapy

that can be universal and work regardless of the patient's HLA-phenotype [51].

CONCLUSIONS

The obtained data on the important role of a number of histocompatibility antigens as predictors/protectors of some diseases of the genitourinary system (inflammatory and proliferative pathologies of the urinary bladder, prostate gland, as well as prostate cancer) and cytokines (TNF- α , IL-18, MCP-1, IL-17, VEGF).

Identified HLA absolute risks of chronic cystitis (including proliferative) (A10, B14, B16), as well as chronic prostatitis (A24, B8, B52), prostate sclerosis (A24, A28), benign prostatic hyperplasia (A29, B38) and prostate cancer (A25, A29, B40, B44, B49). Protective antigens of these pathologies – A25, A26, B5, B14, B16, B17 for chronic prostatitis, as well as A10, B15, B17 – sclerosis, A9, A10, B17 – benign prostatic hyperplasia and A1, B5, B13, B15 – prostate cancer.

Associations of high production of cytokines were found for pro-inflammatory: TNF- α with HLA-A10, A11, A28, B14, B44; IL-18 – A10 and A24; MCP-1 – A28, B8, B41; IL-17 – A24, A28, B14; anti-inflammatory IL-4 – A24 and A28 (A2, B8, B14 are associated with a lower level, and A10 determines the tendency); and VEGF – A9, A25 and B8.

Associations of the features of the studied cytokines with HLA confirm the expediency of immunogenetic diagnostics at a modern level to identify patients with a high degree of risk of disease occurrence and progression to determine groups risk for the occurrence of certain pathologies, prevention and personalized treatment.

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

Information about the authors

Voizianov Serhiy O. – MD, PhD. DSc, Professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine; Director of the SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0003-3782-0902

Kolesnyk Mykola O. – MD, PhD. DSc, Professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine; Director of the SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0001-6658-3729

Driianska Victoria E. – MD, PhD. DSc, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Immunology of SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0002-2586-5532

Shulyak Oleksandr V. – MD, PhD. DSc, Professor, Deputy Director for Scientific Work of the SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0001-9355-2266

Poroshina Tetyana V. – MD, PhD. DSc, Head of the Laboratory of Immunology of the SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0003-0998-9436

Nurimanov Kamil R. – MD, PhD., Head of Department of Sexopathology and Andrology of the SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0001-9308-5645

Bondarenko Yuri M. – MD, PhD., Senior Researcher, SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0001-6460-1276

Petryna Olena P. – PhD., laboratory doctor, Laboratory of Immunology of the SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0009-0009-3813-2205

Savchenko Viktoriya S. – PhD., Senior Researcher, Laboratory of Immunology of the SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0009-0009-2863-5853

УДК: 616.6-078.73

Особливості HLA та продукції цитокінів у пацієнтів з хворобами сечостатевої системи

С. О. Возіанов¹, М. О. Колесник², В. Є. Дріянська^{1,2}, О. В. Шуляк¹, Т. В. Порошина^{1,2}, К. Р. Нуріманов¹, Ю. М. Бондаренко¹, О. П. Петрина^{1,2}, В. С. Савченко¹

¹ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

²ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Імуногенетична діагностика дозволяє виявити індивідів з високим ступенем ризику розвитку певних хвороб, а асоціативні зв'язки з цитокиновою ланкою імунітету – поширити уявлення щодо їх імуногенезу для визначення прогностичних маркерів та його перебігу.

Мета дослідження: оцінити асоціативні зв'язки між HLA-фенотипом пацієнтів із патологією сечостатевої системи і цитокиновою ланкою для визначення ролі в імуногенезі, вдосконалення прогнозування перебігу та лікування.

Матеріали та методи. Дослідження виконано в рамках НДР «Оцінити ефективність та безпечність різних методів лікування чоловіків, хворих на хронічний калькульозний простатит».

Розподіл HLA-антигенів у 464 хворих на хронічний цистит (зокрема проліферативний), хронічний простатит, склероз, доброякісну гіперплазію і рак передміхурової залози вивчали методом стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту (Терасакі). До референтної групи увійшли 350 здорових донорів. Виявляли відносний (BP, RR \geq 2) та абсолютний, атрибутивний ризик (AP) захворювань.

У сироватці крові методом ІФА на аналізаторі «SunRise TouchScreen» досліджували рівні TNF- α , IL-18, MCP-1, IL-17, IL-4, VEGF («Invitrogen», США; «Вектор Бест», Україна).

Результати. Показано зв'язок найбільш поширених захворювань сечостатевої системи з певними антигенами гістосумісності (RR \geq 2). Визначена причинна роль HLA з достовірним абсолютним ризиком розвитку хронічного циститу (зокрема проліферативного) (A10, B14, B16), а також хронічного простатиту (A24, B8, B52), склерозу простати (A24, A28), доброякісної гіперплазії (A29, B38) та раку (A25, A29, B40, B44, B49) передміхурової залози. Антигени-протектори: A25, A26, B5, B14, B16, B17 – хронічного простатиту, A10, B15, B17 – склерозу, A9, A10, B17 – доброякісної гіперплазії та A1, B5, B13, B15 – раку простати.

Виявлені асоціативні зв'язки високої продукції прозапальних TNF- α з HLA-A10, A11, A28, B14, B44; IL-18 – A10 та A24; MCP-1 – A28, B8, B41; IL-17 – A24, A28, B14; протизапального IL-4 – A24 та A28 (з більш низькою продукцією асоціюють A2, B8, B14, а A10 обумовлює тенденцію), а також фактору росту VEGF – A9, A25 та B8.

Висновки. Асоціації предикторів патології та особливостей негативних для її перебігу цитокінів обумовлюють додаткові ризики для урологічних пацієнтів та виступають маркерами для прогнозування та індивідуалізації лікування.

Ключові слова: хвороби сечостатевої системи, HLA-фенотип, цитокіни, імуногенез.

Актуальність вивчення імуногенезу захворювань сечостатевої системи обумовлена хронічним перебігом багатьох патологій, резистентністю до терапії і погіршенням якості життя, що спонукає до пошуку ефективних індивідуалізованих підходів до терапії.

Регуляція імунної відповіді є однією з головних фізіологічних функцій генів головного комплексу гістосумісності людини – Major Histocompatibility Complex (MHC), пошук генетичних основ схильності до патології дозволив визначити механізми зв'язку антигенів гістосумісності – Human Leucocyte Antigens (HLA) з певними захворюваннями [1–3].

Механізми зв'язку між системою HLA і різноманітними ураженнями сечостатевої системи вивчались при багатьох патологічних станах, насамперед імунозапальної природи [4–6]. Дослідники підтвердили регулюючий вплив антигенів системи HLA на перебіг імунної відповіді у таких пацієнтів, а також виявили частоту низки антигенів у хворих на гломерулонефрит, що частково узгоджується з описаними нами раніше результатами [7, 8].

У формуванні імунної відповіді окрім генів MHC важливе місце посідають поліморфні гени цитокінів, гени їх рецепторів та антагоністів; великі кластери генів цитокінів розташовані переважно на 5-й та 6-й

хромосомах людини [9, 10]. Одними з перших досліджень, що присвячені вивченню алейних варіантів генів цитокінів людини, були роботи про поліморфізм генів фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α) [9], локалізацію його генів у кластері генів MHC, алейний поліморфізм яких на сьогодні вивчено. Зазначено нерівноважне зчеплення між алями генів головного комплексу гістосумісності й алями гену TNF- α , який розташований усередині кластеру генів III класу MHC між HLA-B і HLA-DR генами.

Важливою складовою хронічних запальних і аутоімунних захворювань є прозапальні цитокіни, що продукуються переважно моноцитами/макрофагами (TNF- α , IL-18, MCP-1). Головним джерелом TNF- α є клітини моноцитарно-макрофагального ряду, ендотелію та гладенькі клітини, а також резидентні клітини деяких органів. Інтерлейкін (IL) 18 – плейотропний, прозапальний цитокін, що продукується переважно макрофагами, а також Т- і В-лімфоцитами, дендритними клітинами, остеобластами, купферовими клітинами печінки, епітеліальними й ендотеліальними клітинами і стимулює продукцію інтерферону (IFN) γ , IL-1, -2, -17, молекул адгезії імунокомпетентними клітинами, збільшує проліферативну активність Т-лімфоцитів (Т-л) та

активність NK-клітин [11]. Ці ефекти IL-18 дозволяють розглядати його як один із ключових факторів протиінфекційного захисту організму. В деяких випадках він може виступати в якості патогенетичного фактора для захворювань, що супроводжуються гострим та хронічним запаленням, зокрема сечостатевої системи.

Одна з головних ролей у процесі запалення належить моноцитарному хемотаксичному протеїну-1 (MCP-1), який забезпечує накопичення моноцитів/макрофагів, лімфоцитів у вогнищі запалення, активацію ендотеліальних та гладом'язових клітини судин, регуляцію основних етапів гострого і хронічного запалення [12, 13].

Дослідження останніх років виявили існування відмінної від Т-хелперів 1 і 2 типів субпопуляції CD4+ клітин, які продукують переважно IL-17 – Т-хелпери 17-го типу (Т-х 17). Головна їх функція прозапальна і складається із включення в запальну реакцію великої кількості різних клітин за рахунок секреції IL-6, -8, гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактора, а також хемокінів і металопротеїназ. Важливу роль IL-17 відіграють у рекрутуванні, активації і міграції нейтрофілів; вони здатні спричинювати розвиток аутоімунних захворювань [14]. Проте останнім часом отримані дані щодо протизапальних ефектів IL-17 [15], що не відмінняє і його прозапальні властивості.

Важливі реакції імунної системи обумовлюють протизапальні медіатори, серед яких важливу роль відіграє IL-4, який здатний також стимулювати гуморальну ланку імунітету як ростовий фактор для В-лімфоцитів, він сприяє активації клітин у стані спокою, підсилює продукцію імуноглобулінів (Ig) E та IgG1. Водночас IL-4 є антагоністом для деяких прозапальних цитокінів через зниження секреції макрофагами IL-1, IL-6 та TNF- α , сприяє дозріванню дендритних клітин, разом з іншими цитокінами призводить до підвищення їх антигенпрезентуючої здатності. Він може бути учасником патогенезу захворювань з аутоімунним компонентом, а дефіцит цього лімфокіну в дебюті захворювання, на думку деяких авторів, не може зупинити розвиток запального процесу, зумовлюючи його генералізацію та більш тяжкий перебіг [16, 17].

Порушення регуляції або стимуляції процесу ангиогенезу без функціональних потреб організму призводять до посилення ангиогенної форми ендотеліальної дисфункції. Важливу роль відіграють фактори, що виробляються в ендотелії, серед яких привертає увагу судинний ендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor – VEGF). VEGF впливає не тільки на ендотелій, але й на багато інших процесів, а саме: формування лімфатичних судин, пригнічення дендритних клітин, необхідних для клітинної імунної відповіді, стимулювання хемотаксису моноцитів, зниження токсичності ліпопротеїдів низької щільності по відношенню до ендотелію [18, 19]. Цікавими є роботи щодо важливої ролі VEGF у патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ) [20, 21]. Для нашого дослідження надважливим є той факт, що ген VEGF локалізований у 6-й хромосомі, так само як і гени HLA [19].

Сучасним є напрямок імуногенетики, який визначає активність різних ланок імунітету, що знаходить-

ся під HLA-генетичним контролем або асоціює з ним [22, 23]. Генетична детермінованість багатьох патологій із визначенням механізмів їх реалізації є дуже важливим напрямком досліджень, серед яких важливе місце посідають хвороби сечостатевої системи.

Необхідним є аналіз особливостей HLA-асоціацій як з хворобою, так і з іншими показниками імунітету в осіб різних популяцій. Ми маємо відповідний досвід вивчення стану імунної системи за наявності низки урологічних та нефрологічних патологій [24, 25]. Особливу увагу в цьому аспекті привертає функціональна активність клітин щодо продукції цитокінів.

За імунологічними показниками, які характеризують тип імунної відповіді (високий–низький) і асоційованих з HLA, можна прогнозувати патологічний процес та перебіг хвороби, планувати тактику персоналізованого лікування.

Мета дослідження: дослідити асоціативні зв'язки між HLA-фенотипом пацієнтів з патологією сечостатевої системи і складовими цитокінової ланки для подальшого визначення їх ролі в імуногенезі, вдосконалення прогнозування перебігу та лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час дослідження були проаналізовані асоціативні зв'язки антигенів гістосумісності з характером продукції про- та протизапальних цитокінів та визначено можливі механізми розвитку урологічних патологій у 464 протипованих осіб: хронічним циститом (ХЦ) – 28, хронічним проліферативним циститом (ХПЦ) – 28, хронічним простатитом (ХП) – 290 (з яких 50 ХП – з аутоімунним компонентом – ХПак), склерозом (СПЗ) – 54, доброякісною гіперплазією (ДГПЗ) – 24 і раком передміхурової залози (РПЗ) – 40 хворих.

До референтної групи для статистичного аналізу розподілу HLA увійшли 350 здорових осіб – мешканців Києва; проведення окремого аналізу пацієнтів з патологіями передміхурової залози (ПЗ) з групою порівняння осіб тільки чоловічої статі не виявило достовірної різниці виявлених особливостей (частота лише одного антигену HLA-B16 у здорових чоловіків (n=172) достовірно вища, ніж у жінок (n=178) – 13,9% проти з 5,1% (p=0,007).

Для аналізу особливостей продукції кожного з цитокінів залежно від HLA виділяли групи з найвищими показниками (1-а група – більш ніж у 2 рази вище норми) та більш низькими (2-а група), визначали розподіл антигенів гістосумісності в цих групах та достовірність різниці їх зустрічальності (р).

HLA визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планшетах Терасакі із застосуванням спеціальної панелі анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу А, 31 – локусу В). Лімфоцити, що підлягали типуванню, виділяли з гепаринізованої периферичної крові шляхом центрифугування у градієнті щільності фікол-верографіна. Достовірність різниці у частоті визначення HLA оцінювали за допомогою критерію χ^2 -квадрат для таблиць 2×2. У випадках, коли один із показників був менше 10, для оцінювання достовірності різниці використовували точний

метод Фішера. Величину відносного ризику (RR) захворювання визначали за коефіцієнтом

$$RR = ab/vz,$$

де a – кількість хворих, позитивних за даним антигеном, b – кількість осіб у контролі, негативних за даним антигеном, v – кількість хворих, негативних за даним антигеном, z – кількість осіб у контролі, позитивних за даним антигеном (значущими вважали показники $RR > 2,0$) [26].

Етіологічну фракцію (абсолютний або атрибутивний ризик, σ) підраховували за формулою

$$\sigma = x - y/1 - y,$$

де x – частота антигену у хворих, y – частота у здорових осіб.

Цей показник дає змогу об'єктивно оцінити причинну роль в етіопатогенезі захворювання одного з декількох антигенів-провокаторів, для яких RR становив $> 2,0$. Достовірним вважали показник $\sigma > 0,1$ [26].

Вивчали показники сироваткових рівнів цитокінів. MCP-1 – у 39, IL-18 – у 40, IL-4 – у 76, IL-17 – у 79, TNF- α – у 96 та VEGF – у 80 пацієнтів визначали за допомогою ІФА на аналізаторі «SunRise TouchScreen», використовували тест-системи «Invitrogen» (США) та «Вектор Бест» (Україна). Для статистичного оброблення за допомогою пакета програм «SPSS for Windows. Версія 11» та «MedStat» використовували параметричні критерії статистики (тест Стюдента) або непараметричні (критерій Уїлкоксона). Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Дослідження проведено у рамках НДР «Оцінити ефективність та безпечність різних методів лікування чоловіків, хворих на хронічний калькульозний простатит» (2021–2023 з дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень, за висновком Комісії з питань етики ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України» (Протокол № 3 від 09.04.2021 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виявлені антигени гістосумісності відносного та абсолютного ризику або протекторної дії досліджених нами урологічних хвороб (HLA без достовірної різниці для жодної з цих патологій не представлені в таблицях та обговоренні). Отримані нами результати тісно пов'язані з особливостями HLA, що були виявлені на початку цього дослідження та наводяться в цій статті з дозволу редакції «Український журнал нефрології та діалізу» та всіх авторів (табл. 1, 2).

На абсолютний ризик розвитку ХЦ вказує наявність у фенотипі антигенів A10 і B40, а B18 і B27 обумовлюють тенденцію відносного ризику; достовірним протектором є B40 з тенденцією до захисної ролі B12 (див. табл. 1). До етіологічної фракції ХПЦ можна віднести B14 і B16, протекторів не виявлено за винятком, як і у пацієнтів з ХЦ, тенденції до зниження частоти B12 (див. табл. 1).

Абсолютний ризик ХП і ХПАк, обумовлюють HLA-A24 і -B52, а спільний – протектор B16. Ризик розвитку ХПАк пов'язаний також з B52, B8 і B21, додаткові протектори – A26, B14, B16 і B17.

Чоловіки з ХП з порушенням фертильності ($n=237$) (ХПпф – безплідний шлюб із здоровими жінками), як і загальна група ХП ($n=290$) продемонстрували асоціативний ризик ХПпф з антигенами A24 ($RR=2,48$; $p=0,002$), B52 ($RR=3,45$; $p=0,025$) та зниження ризику у носіїв A25 ($RR=0,42$; $p=0,028$) і B16 ($RR=0,38$; $p=0,010$). Група фертильних чоловіків з ХП ($n=53$) не продемонструвала особливості частоти антигенів A24 ($RR=1,21$; $p=0,960$) і B52 (жодного пацієнта з цим антигеном у фенотипі, $p=0,667$), частота A25 залишалась зниженою ($RR=0,19$; $p < 0,001$).

Зв'язок між наявністю ехопозитивних включень у ПЗ (ознакою хронічного калькульозного простатиту) та визначеними антигенами головного комплексу гістосумісності був виявлений щодо тих самих HLA, що і ХПАк.

Зважаючи на виявлену різницю частоти B16 у чоловіків та жінок, було проведено порівняльний аналіз відносного ризику наявності цього антигену (який є протектором для хворих з ХП, ХПАк порівняно із здоровими чоловіками – див. табл. 1) у чоловіків з ХПпф відносно референтної групи здорових чоловіків (172 із 350), що підтвердило достовірне зниження HLA-B16 у цих пацієнтів ($RR=0,24$; $p < 0,001$). Статистично достовірної різниці частоти інших антигенів гістосумісності ($p_{ч-ж}$) при порівнянні чоловіків ($n=172$) і жінок ($n=178$) не виявлено.

До етіологічної фракції СПЗ належать антигени A24 (який також обумовлює ризик ХП та ХПАк) і A28; а до протекторів СПЗ – A10, B15 і B17.

Етіологічними чинниками ДГПЗ є антигени A29 і B38; різниця частоти антигенів A25, A30, A32 (хоча $RR \geq 2,0$) із здоровими недостовірні, ймовірно, через невелику кількість обстежених (24 хворих). Протектором ДГПЗ, так само як і СПЗ та ХПАк, є B17, а також A9 і A10.

До етіологічної фракції розвитку РПЗ належать A25, B40, B44 і B49, а також A29 (як ДГПЗ). A1, A10, B5, B13 і B15 є достовірними протекторами захворювання на РПЗ, тенденція до підвищення B8 і B41 у хворих (див. табл. 2).

Отже, показано зв'язок найбільш поширених захворювань сечостатевої системи з певними антигенами гістосумісності ($RR \geq 2$). Визначено роль HLA з достовірним абсолютним ризиком розвитку ХЦ (зокрема проліферативного) (A10, B14, B16), а також ХП (A24, B8, B52), СПЗ (A24, A28), ДГПЗ (A29, B38) та РПЗ (A25, A29, B40, B44, B49). Антигени-протектори: A25, A26, B5, B14, B16, B17 – ХП, A10, B15, B17 – СПЗ, A9, A10, B17 – ГПЗ та A1, B5, B13, B15 – РПЗ.

Проаналізовано рівні TNF- α у крові у 96 протипованих пацієнтів, які були розподілені на дві групи. До 1-ї групи увійшли 72 пацієнти, до 2-ї групи – 24 особи. Різниця між групами достовірні – відповідно 88,21 [95% Довірчий інтервал (95%ДІ) 72,8,5; 102,6] проти 47 [95%ДІ 25,5; 55] пкг/мл ($p < 0,001$). Аналіз асоціативних зв'язків між антигенами гістосумісності та продукцією TNF- α виявив, що у 1-й групі достовірно вище порівняно з усіма обстеженими наявність у фенотипі антигенів A10, 23, 28, B14 і 44, різниця між групами достовірні для A11 та A23. Антиген A11 демонструє тенденцію до більш високого рівня у 1-й групі порівняно з усіма пацієнтами ($p=0,067$) та достовірну різницю – з 2-ю групою (табл. 3).

Частота HLA у здорових донорів (n=350) і критерій відносного ризику (RR) в урологічних хворих [52]

HLA	Частота в референтній групі, %	ХЦ, n=28		ХПЦ, n=28		ХП, n=290		ХПак, 50 з ХП	
		RR	P	RR	p	RR	p	RR	P
Локус А									
A1	28	0,70		1,03		0,87		1,71	
A2	49,4	0,86		0,89		1,24		1,06	
A9	20,0	1,15		1,06		1,17		0,65	
A10	17,1	2,69*	0,05	1,07		0,91		0,90	
A23	2,3	-		1,58		1,02		-	
A24	6,3	-		0,56		2,24*	0,005	4,20*	0,004
A25	9,1	0,76		0,78		<u>0,39</u>	0,009	0,64	
A26	6,3	-		0,56		0,75		-	0,047
A28	8,0	0,88		1,38		1,32		1,71	
Локус В									
B5	16,0	1,14		0,91		0,85		0,58	
B8	13,4	0,49	0,478	0,50	0,478	1,60		4,30*	<0,001
B12	20,9	<u>0,29</u>	0,086	<u>0,29</u>	0,086	0,94		1,19	
B13	17,4	-		0,57		0,90		1,50	
B14	7,1	-		4,36*	0,020	0,64		-	0,027
B15	9,7	0,72		2,53	0,156	0,68		0,06	0,239
B16 / P _{ч.ж}	9,4 / 0,007 (13,9)	0,74		7,20*	<0,001	<u>0,40</u> (0,29)	0,010 <0,001	-	0,006 (0,046)
B17	14,3	2,00*	0,251	0,81		0,51		<u>0,25</u>	0,035
B18	8,3	3,00*	0,094	1,84		0,71		0,23	0,127
B21	5,7	-	0,290	0,62		1,56		3,16*	0,043
B27	8,3	3,00*	0,094	1,84		1,70		0,96	
B35	17,1	0,58		0,59		0,95		1,35	
B38	0,8	-		-		-		-	
B40	10,3	4,12*	0,010	0,34	0,358	0,78		0,76	
B44	0,3	-		-		3,36	0,639	-	
B49	0,3	-		-		-		-	
B52	0,6	-		-		2,86*	0,025	14,5*	0,016

Примітки: HLA – Human Leucocyte Antigens, ХЦ – хронічний цистит, ХПЦ – хронічний проліферативний цистит, ХП – хронічний простатит, ХПак – з аутоімунним компонентом; р визначали, коли RR>2,0 або ≤0,5; * – σ≥0,1, етіологічна фракція при р≤0,05 (для p≤10); підкреслено RR в Ag зі зниженою частотою, курсив – тенденція (0,1 > p ≥ 0,05).

Досліджено рівень ІЛ-18 у 40 пацієнтів (по 20 у кожній групі). Різниця середніх рівнів між ними достовірна – 576,1 [407,5; 817,3] проти 132,6 [106; 199] пкг/мл відповідно (p<0,001). Виявлено, що в осіб з найбільш високими рівнями ІЛ-18 частішою, ніж у всіх, є наявність у фенотипі антигенів А10, А24 і В44, але останній так само часто виявляли і в 2-й групі. Визначено, що групи достовірно відрізнялись між собою за частотою А24 (табл. 3).

Проаналізовано показники МСР-1 (n=39) – у 17 пацієнтів 1-ї групи, у 22 осіб – 2-ї групи; різниця між ними достовірна – 387,8±23,1 проти 132,8±15,5 пкг/мл відповідно (p<0,001). Частота антигену А28 у пацієнтів 1-ї групи майже у 2 рази перевищувала таку серед усіх обстежених – 29,4% проти 15,5%, але різниця статистично недостовірна (p=0,295), так само як і при порівнянні обох груп (p=0,921) (див. табл. 3).

Водночас аналіз продемонстрував достовірне підвищення у групі з найвищим рівнем МСР-1 частоти А28 порівняно з референтною (29,4 проти 8,0% відповідно; p=0,010), а в 2-й групі за цим показником не відрізнялась від норми (p=0,102). За локусом А при-

вертає увагу більш низька частота антигену А2 у 1-й групі порівняно з усіма пацієнтами (табл. 3), інших відмінностей між групами не було.

За локусом HLA-B виявлена висока частота антигену В8 у 1-й групі (71%) проти 27% у пацієнтів 2-ї групи (p=0,021), що достовірно відрізнялось як від усіх протипованих (p=0,002), так і від референтної групи (див. табл. 1) (p<0,001). Різниця цих показників у 2-й групі була недостовірна – p=0,542 та p=0,184 відповідно (див. табл. 3). Порівняння середніх показників за наявності у фенотипі В8 (n=19) та за його відсутності (n=20) показало достовірне підвищення середніх рівнів МСР-1 у перших (p<0,05).

Із 79 протипованих пацієнтів до 1-ї групи увійшли 32 осіб із рівнем ІЛ-17, що втричі перевищував норму (вище 25 пкг/мл), 47 осіб були включені у 2-у групу, рівень ІЛ-17 в якій був наближений до норми. Порівняння груп продемонструвало достовірну різницю середніх рівнів цього лімфокіну – 34,6±2,2 та 16,9±0,7 пкг/мл відповідно (p<0,001). У хворих з найбільш високою його продукцією (1-а група) достовірно частіше, ніж у всіх обстежених, виявляються HLA-A24 і А28 (p<0,05), різниця для

Частота HLA у здорових донорів (n=350) і критерій відносного ризику (RR) в урологічних хворих [52]

HLA	СПЗ, n=54			ДГПЗ, n=24		РПЗ, n=40
	RR	p	RR	P	RR	p
Локус А						
A1	0,81		0,37	0,120	<u>0,21</u>	0,002
A2	0,76		1,12		0,62	
A9	0,60		0,18	0,048	1,00	
A10	<u>0,28</u>	0,023	-	0,008	<u>0,26</u>	0,040
A23	-		6,12*	0,104	1,09	
A24	5,21*	<0,001	1,37		1,21	
A25	0,58		2,69*	0,191	5,38*	<0,001
A28	2,6*	0,050	0,50	1,00	2,03	0,263
A29	-		67,00*	0,002	39,92*	0,005
A33	-		-		8,72	0,188
Локус В						
B5	1,10		0,48	0,442	<u>0,13</u>	0,011
B8	0,52		1,73		2,45	0,056
B13	1,66		0,44	0,343	<u>0,12</u>	0,005
B15	<u>0,35</u>	0,045	0,83	0,749	-	0,016
B17	<u>0,11</u>	0,003	-	0,023	0,49	0,308
B27	0,70		1,59		1,28	
B35	2,30	0,484	1,30		1,22	
B38	-		25,25*	0,006	-	0,742
B40	1,10		0,80		3,86*	0,005
B41	-		-		10,05	0,068
B44	-		-		47,93*	0,001
B49	-		-		26,70*	0,026

Примітки: HLA – Human Leucocyte Antigens, СПЗ – склероз передміхурової залози, ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози, РПЗ – рак передміхурової залози; р визначали, коли RR>2,0 або ≤0,5; * – σ≥0,1, етіологічна фракція якщо р≤0,05 (для n≤10); підкреслено RR в антигену зі зниженою частотою, курсив – тенденція (0,1 > p ≥ 0,05).

A24 між обома групами достовірна (див. табл. 3), а частота A28 достовірно відрізняється від здорових (40,6% проти 8,0% відповідно; p<0,001). Якщо порівняти хворих, у фенотипі яких присутній антиген A24 (n=14) та за його відсутності (n=65), то різниця середніх рівнів ІЛ-17 достовірна – 26,4 [95% ДІ 22,5; 31,9] та 20,5 [95% ДІ 16,1; 27,7] відповідно (p=0,048); аналогічний аналіз для A28 не виявив різниці – 27,4±2,6 проти 22,8±1,5 пкг/мл (p=0,109) (див. табл. 3).

З найбільш високими рівнями ІЛ-17 у крові (1-а група) за локусом HLA-B достовірно частіше, ніж у всіх обстежених хворих, виявляються антигени HLA-B14 та HLA-B38; за частотою B14 обидві групи достовірно відрізняються (див. табл. 3).

Дослідження сироваткових рівнів протизапального ІЛ-4 проведено у 72 осіб, а саме: у 1-й групі (n=40) з рівнем ІЛ-4, що втричі перевищував норму (вище 45 пкг/мл), інші увійшли до 2-ї групи; різниця середніх показників достовірна – 65,2±2,2 та 30,5±1,8 пкг/мл відповідно (p<0,001). Результати аналізу засвідчили, що у хворих 1-ї групи достовірно частіше, ніж у всіх обстежених, виявляються HLA-A28 (p=0,031) і A24 (p=0,030), частота якого достовірно перевищувала показник 2-ї групи (p=0,020) (табл. 4).

Аналіз локусу В виявив більш виражене підвищення частоти антигенів В8 і В44 у 2-й групі порівняно як з усіма обстеженими – p=0,010 і p=0,002 відповідно,

так і з референтною групою (див. табл. 1) (p<0,001); при порівнянні груп між собою різниця достовірна для HLA-B8 (p=0,026) (див. табл. 4). Розподіл хворих на групи з наявністю та без HLA-B8 (1-а група – 26 пацієнтів) та без нього (2-а група – 46 пацієнтів) підтверджує цю різницю – 42,9±4,2 та 54,2±2,9 пкг/мл відповідно (p=0,028), тобто наявність В8 асоціює з більш низьким рівнем ІЛ-4. Більш високою була і частота антигену В14 у 2-й групі (p=0,013) порівняно з усіма пацієнтами, але різниця між обома групами недостовірна (p=0,571) (див. табл. 4), так само як і в групах з наявністю та відсутністю – p=0,584, як і для В44 – p=0,312. Але В14 асоціює з більш низьким рівнем ІЛ-4 за показниками порівняння його частоти у 2-й групі з такою у здорових осіб – 31,2% та 7,1% відповідно (p<0,001).

Досліджено рівні VEGF у крові 80 пацієнтів, які були розподілені на групи. До 1-ї групи з найбільш високою продукцією цього цитокіну (>220 пкг/мл) увійшли 43 хворих, до 2-ї групи з більш низьким рівнем – 37 осіб; різниця між групами достовірна – 258 [95% ДІ 237,3; 295] проти 163,4 [95% ДІ 120,0; 192,3] пкг/мл відповідно (p<0,001). Антиген А9 не зустрічався у 2-й групі, тому різниця між групами достовірна (табл. 5). Сироватковий рівень VEGF у носіїв антигену також виявив достовірно вищий середній показник порівняно з хворими без А9 – 249,7±6,3 проти 215,7±8,9 пкг/мл відповідно (p=0,003).

Таблиця 3

Частота HLA-A і -B у пацієнтів з найбільшими (1-а група) та менш високими (2-а група) сироватковими рівнями прозапальних цитокінів порівняно з частотою у всіх протипованих пацієнтів (n=264) та між собою, %

HLA-A	Частота у всіх протипованих	Частота у 1-й групі	P 3-2	Частота у 2-й групі	P 5-2	P 5-3
TNF-α						
A1	25,7	11,1	p=0,007	25,0	p=0,873	p=0,211
A10	14,0	30,5	P=0,039	25,0	p=0,556	p=1,000
A11	21,6	33,3	p=0,067	8,3	p=0,148	p=0,020
A23	7,5	16,7	p=0,042	0	p=0,251	p=0,026
A28	15,1	30,6	p=0,009	25,0	p=0,364	p=0,795
B14	12,5	27,8	p=0,006	16,0	P=0,795	p=0,403
B44	6,8	19,4	p=0,007	8,3	p=0,889	p=0,315
IL-18						
A10	14,0	30	P=0,050	10	p=0,865	p=0,234
A24	13,3	50	p=0,001	0	p=0,070	<0,001
MCP-1						
A2	47,7	17,6	p=0,021	27,3	p=0,092	p=0,743
B8	28,7	71,0	p=0,002	27,0	p=0,542	p=0,021
B41	4,5	29	p=0,011	9,1	p=0,944	p=0,230
IL-17						
A1	25,7	9,4	p=0,028	25,5	p=0,968	p=0,121
A2	47,7	18,8	p<0,001	17	p<0,001	p=0,921
A23	7,5	9,4	p=0,028	12,7	p=0,041	p=0,913
A24	13,2	35,7	p=0,038	8,5	p=0,460	p=0,025
A28	15,1	40,6	p=0,005	27,7	p=0,096	p=0,340
B14	11,1	50	p=0,019	17	p=0,188	p=0,005
B38	4,9	6,2	p=0,006	8,5	p=0,004	p=0,952
B44	6,8	18,8	p=0,081	19,1	p=0,028	p=0,803

Примітки: HLA – Human Leucocyte Antigens; IL – interleukin; TNF – Tumor necrosis factor; MCP – Monocyte chemotactic protein.

Частота A10 (25+26) у 1-й групі майже у 2 рази перевищувала показник 2-ї групи (p=0,011) і достовірно відрізнялась від всіх протипованих (див. табл. 5) і референтною групою (див. табл. 1) (p<0,001), так само як і A25, частота якого у разі найбільш високого рівня VEGF перевищувала таку в іншій групі (див. табл. 5) у 5 разів та в референтній (p=0,008). Розподіл на групи хворих з наявністю A 10 (25+26) (1-а група, n=35) та без (2-а група, n=45) також продемонстрував достовірне підвищення середніх рівнів цього цитокіну у носіїв антигену – 246,8 [95% ДІ 157,4; 268,3] проти 204,1 [95% ДІ 171,4; 242,8] відповідно (p=0,042).

У пацієнтів, у фенотипі яких виявляли A25 як складову антигену A10, рівень VEGF був також більш високим – 255,9±15,7 проти 210,8±8,9 пкг/мл (p=0,035). Наші дані підтверджують, що HLA-A25 достовірно частіше зустрічається і у хворих на рак шкіри [27], не можна виключати спільні з РПЗ механізми розвитку, зокрема через підвищену продукцію VEGF.

HLA-A3 більш рідко виявляли при високих рівнях VEGF (p=0,007), відносний рівень носіїв A3 у цій групі достовірно відрізняється від показника для всіх обстежених. Рівень цього медіатора у A3+ осіб (1-а група) достовірно нижче, ніж у інших (2-а група) – 175,6 [95%

Таблиця 4

Частота HLA-A у пацієнтів з найбільшими (1-а група) та менш високими (2-а група) сироватковими рівнями IL-4 порівняно з частотою у всіх протипованих (n=264) та між собою

HLA-A	Частота у всіх протипованих	Частота у 1-й групі, n=40	P 3-2	Частота у 2-й групі, n=32	P 5-2	P 5-3
1	2	3	4	5	6	7
A2	47,7	10,0	p=0,018	15,6	p=0,212	p=0,720
A24	13,2	30,0	p=0,030	6,0	p=0,338	p=0,020
A28	15,1	32,5	p=0,031	31,2	p=0,076	p=0,944
B8	28,7	30,0	p=0,984	58,4	p=0,002	p=0,026
B14	11,1	22,5	p=0,111	31,2	p=0,013	p=0,571
B44	6,8	15,0	p=0,172	25,0	p=0,010	p=0,518

Примітки: HLA – Human Leucocyte Antigens; IL – interleukin.

Таблиця 5

Частота HLA-A у пацієнтів з найбільшими (1-а група) та менш високими (2-а група) сироватковими рівнями VEGF порівняно з частотою у всіх протипованих (n=264) та між собою, %

HLA-A	Частота всіх протипованих	Частота у 1-й групі, n=43	P 3-2	Частота у 2-й групі, n=37	P 5-2	P 5-3
A3	12,5	2,3	p=0,044	24,3	p=0,118	p=0,007
A9 (23+24)	11,3	16,3	p=0,897	0	p=0,009	p=0,014
A 10 (25+26)	14,0	58,1	p<0,001	28,0	p=0,100	p=0,011
A25	7,9	28,0	p=0,002	5,4	p=0,928	p=0,015
B8	28,7	39,5	p=0,402	16,2	p=0,140	p=0,039

Примітки: HLA – Human Leucocyte Antigens; VEGF – Vascular endothelial growth factor.

ДІ 114,9; 213] проти 231,2 [95% ДІ 179,7; 263,2] пкг/мл (p=0,017), тобто антиген A3 виступає додатковим маркером менш високого рівню судинного фактора росту.

За локусом HLA-B виявлено більшу частоту наявності B8 у фенотипі осіб з найвищими рівнями VEGF (1-а група) – майже у 40% порівняно з 16,2% у 2-й групі (p=0,039), а також з 13,4% у референтній (p=0,001). Підрозділ на групи залежно від того, чи є антиген B8 складовою фенотипу, продемонстрував, що рівень фактора росту судин у пацієнтів з цим антигеном (1-а група) достовірно вище, ніж без нього (2-а група) – 244,7±11,5 проти 210,7±10,1 пкг/мл (p=0,031).

Отже, найбільш висока продукція VEGF притаманна носіям HLA-A9 (A23+A24), A 10 (25+26), A25 і B8.

Предиктори та протектори найбільш поширених захворювань сечостатевої системи, зокрема отриманих нами раніше для пієлонефриту (ПН) [25], а також визначені асоціації деяких з них з особливостями цитокінів крові, узагальнені в табл. 6.

Отже, виявлені асоціативні зв'язки високої продукції прозапальних TNF-α з антигенами HLA-A10, A11, A28, B14, B44; IL-18 – A10 та A24; MCP-1 – A28, B8, B41; IL-17 – A24, A28, B14; протизапального IL-4 – з A24 та A28 (більш

низька асоціює з A2, B8, B14, а A10 обумовлює тенденцію), а також фактора росту VEGF – A9, A25 та B8.

Отримані результати узгоджуються з концепцією про генетичний контроль сили імунної відповіді і значення в ньому МНС та актуальні при дослідженні генів, які кодують структуру цитокінів і їх антагоністів. В останні роки отримані дані, що доводять існування в генофонді європеїдної раси позитивних та негативних асоціацій HLA-алелей та гаплотипів з кількістю та функціональною активністю CD4+, CD8+, ПК-клітин і макрофагів, зокрема щодо медіаторів міжклітинної взаємодії. Тому отримані нами результати узгоджуються з висновками інших авторів, що взаємозв'язок між HLA-фенотипом і особливостями цитокінів має не тільки теоретичне значення, але і може виступати підставою для прогнозу перебігу захворювань та відповідної терапії [8, 28, 29].

За результатами нашого дослідження, схильність до найбільш частішої інфекційної патології в урологічній практиці – циститу і пієлонефриту – мають особи з антигенами абсолютного ризику A10, A11, B14, які, в свою чергу, асоціюються із здатністю до високої продукції прозапальних цитокінів – TNF-α (всі три) плюс

Таблиця 6

HLA, які обумовлюють відносний і абсолютний ризики (предиктори) та відіграють захисну роль (протектори) для розвитку захворювань сечостатевої системи

ЛОКУС А			Асоціація антигену з рівнем сироваткового цитокіну	
HLA	Предиктори	Протектори	Підвищеним	Зниженим
A2		ПН		MCP-1, IL-4
A9		ГН, ДГПЗ	VEGF	
A10	ПН, ХЦ	СПЗ, ДГПЗ, РПЗ	TNF-α, IL-18, VEGF	IL-4
A11	ПН		TNF-α	
A24	ХП, ХПак, ХПпф, СПЗ	ПН	IL-17, -18, IL-4	
A25	РПЗ	ХП, ХПпф	VEGF	
A28	СПЗ		TNF-α, MCP-1, IL-17, IL-4	
ЛОКУС В			Асоціація антигену з рівнем сироваткового цитокіну	
HLA	Предиктори	Протектори	Підвищеним	Зниженим
B8	ХПак, РПЗ		MCP-1, VEGF	IL-4
B14	ПН, ХПЦ	ХПак	TNF-α, IL-17	IL-4
B41	РПЗ		MCP-1	
B44	РПЗ		TNF-α	

Примітки: HLA – Human Leucocyte Antigens; VEGF – Vascular endothelial growth factor; IL – interleukin; TNF – Tumor necrosis factor; MCP – Monocyte chemotactic protein; ХЦ – хронічний цистит; ХПЦ – хронічний проліферативний цистит; ХП – хронічний простатит; ХПак – хронічний простатит з аутоімунним компонентом; СПЗ – склероз передміхурової залози; ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози; РПЗ – рак передміхурової залози; ПН – пієлонефрит; курсив – тенденція (0,1 > p ≥ 0,05).

IL-17 – B14, IL-18 – A10. Привертають увагу більш низькі рівні IL-4 і тенденція до цього у носіїв, відповідно, B14 та A10, що дозволяє припускати асоціативний зв'язок між порушенням протизапальної дії та хронічним перебігом запалення сечового міхура у таких хворих (проліферативного за наявності B14).

Вважаємо, що провокатори СПЗ – HLA-A24 та -A28 можуть виступати додатковими факторами ризику через асоціативні зв'язки цих антигенів з високою продукцією прозапальних цитокінів відповідно, IL-18 для першого та TNF- α , IL-17 і MCP-1 для другого і, можливо, сприяти більш тяжкому та тривалому запаленню ПЗ з подальшим перебігом в склеротичні процеси. Антиген абсолютного ризику ХП, зокрема ХПак – також A24, тому наявність у фенотипі чоловіка A28, а особливо обох антигенів, підвищує ризику для патології простати, що спонукає до більш ретельного спостереження за такими пацієнтами.

Для ХПак виявлений і B8 як антиген абсолютного ризику, що асоціює з високою продукцією прозапального MCP-1 та близькою до норми і нижче (на відміну від A24) – IL-4, що може змінювати про-/протизапальний баланс з підтримкою тривалого запалення з розвитком аутоімунного компоненту. Для HLA-B8, так само як і для A28 (СПЗ), було відзначено асоціативний зв'язок з підвищеною активністю клітин по секреції MCP-1, який характеризується профіброгенною дією у вогнищі хронічного запалення ПЗ і є причиною розвитку фіброзу і склерозу її тканин через активацію синтезу макрофагами просклеротичного TGF- β . У результаті цього відбувається трансформація фіброblastів у міофіброblastи з продукцією компонентів екстрацелюлярного матриксу [11].

Підвищення екскреції MCP-1 із сечею корелювало зі ступенем активності тубулоінтерстиціального ушкодження і фіброзу нирок [12], а наші попередні дослідження виявили кореляційний зв'язок між рівнями у крові MCP-1 і TGF- β у хворих на ХГН, нефротичний синдром (Tau=-0,462; r=0,03), у яких A28 та B8 також виступають антигенами етіологічної фракції і предикторами більш тяжкого перебігу захворювання [8], можливо за рахунок профіброгенного впливу TGF- β через здатність до високої продукції MCP-1 у носіїв цих антигенів.

Відомо, що антиген B8 асоціює з високою активністю імунної системи, з ним пов'язують підвищену активність клітинного імунітету та готовність до утворювання імунних комплексів антиген-антитіло, недостатню функціональну активність макрофагів по відношенню до їхньої елімінації. Цей антиген часто виявляють у хворих на таку імунозалежну патологію, як псоріаз, хвороба Адісона, гіпертиреоз, цукровий діабет 1-го типу [30].

Дані літератури свідчать, що патогенез ХП може бути обумовлений як інфекційним, так і аутоімунним запаленням [31], тому виявлені нами асоціації ХП, ХПак та ХПпф з A24 і B8 та цитокінами підтверджують участь схожих механізмів у пацієнтів з різними патологіями.

Висока продукція протизапального IL-4 в осіб, що мають вищеописані антигени (A24 і A28), може бути обумовлена реакцією протизапальної ланки імунітету – високою функціональною активністю Т-хелперів 2 –

на активність клітин, що продукують прозапальні медіатори (Т-хелпери 1, 17, моноцити/макрофаги), IL-4 пригнічує продукцію прозапальних цитокінів, але він здатний до посилення цитотоксичної активності макрофагів, міграції нейтрофілів *in situ* [17].

Одночасно IL-4 інгібує продукцію макрофагами супероксидних і нітроксидних радикалів і порушує відповідь макрофагів на дію окремих субкласів імуноглобулінів, змінюючи експресію відповідних FcR. Він посилює експресію HLA II класу та антиген-презентуючу активність як функціональний аналог IFN- γ , хоча в багатьох інших ситуаціях він виступає як його антагоніст [16]. Тому тривала компенсаторна підвищена секреція IL-4 у хворих з патологією ПЗ може нести негативні ризики через стимуляцію гуморальної ланки, підвищення рівнів імунних комплексів та посилення склеротичного процесу через описані вище механізми.

Отримані нами результати продовжують напрямок досліджень імуногенезу патологій ПЗ та узгоджуються з ними. Так, раніше дослідники описували зниження у крові хворих на ХП рівнів Т-л, Т-х з підвищенням у простаті рівнів В-клітин і тривалим високим рівнем IgG, IgA навіть після лікування, що свідчить про хронічне запалення. У частини пацієнтів наявні аутоімунні реакції з високими показниками сироваткових антитіл до тканин простати та імунних комплексів [31, 32].

Низька авторів продемонстрували високий рівень у пацієнтів з простатитом прозапальних медіаторів імунітету IL-1, -2, TNF- α , IFN- γ зі зниженням протизапальних IL-4 та -10 [33, 34]. Використання імунотерапії у таких хворих, зокрема з нормалізацією цитокінового балансу, найбільш доцільно у пацієнтів з наявністю описаних нами HLA антигенів ризику ХП (зокрема ХП/ак) та ДГПЗ, перебіг якої може ускладнювати наявність ХП.

Асоціація більш низької продукції протизапального IL-4 на тлі високої – IL-17 у носіїв B14 як антигену абсолютного ризику ХПЦ свідчить про дисбаланс про-/протизапальних реакцій, що зумовлює тривалий перебіг ХЦ з проліферативними змінами. Так само можна передбачати, що посилена продукція як IL-17, так і IL-4 у хворих з A24 та A28 (плюс MCP-1) як етіологічними чинниками СПЗ, що асоціюють з підвищеним сироватковим рівнем лімфокіну, може виступати важливою ланкою проліферації та склерозу у разі тривалого простатиту.

Особливу увагу привертають дослідження HLA [35] і цитокінів хворих на РПЗ. Так, A25 та B44 як антигени етіологічної фракції цієї патології асоціюють з більш високою продукцією, відповідно, VEGF та TNF- α ; антигени з тенденцією до підвищення у даній категорії пацієнтів B41 та B8 – з MCP-1, а останній – і з VEGF. Дослідження останніх років свідчать, що сироваткові рівні ендотеліальних факторів росту (судинний, плацентарний) корелюють із судинною інвазією, метастазами, стадією пухлини та ступенем пухлини раку сечового міхура та нирки [36, 37].

Раніше був виявлений A10 як антиген ризику онкозахворювань ПЗ [38]. Наші дані виявили його складову частину A25 як достовірний предиктор як високої продукції VEGF, так і РПЗ. Ці результати підтверджують існуючу на цей час думку про важливе значення за-

палення та фактора росту судин [36, 39], а також HLA (як і для інфекційних або аутоімунних захворювань) у генезі та прогресуванні онкозахворювань [40–42].

Судинний фактор росту цікавий не тільки зв'язком з A25 та PПЗ, а й тим, що носії HLA-A9 також здатні до високої продукції VEGF, і якщо розглядати A9 як антиген, складовою якого є A23+A24, то важливими є виявлені асоціації між високим рівнем цього фактора росту та наявністю A24 у фенотипах пацієнтів з ХП та СПЗ [43], що можна вважати певним фактором онко-настороженості для профілактичного огляду.

Перспективним вважається представлений напрямок досліджень не тільки для розуміння етіологічної ролі HLA у розвитку раку, але і для розроблення сучасних науково-обґрунтованих підходів до імунотерапії, зокрема антиангіогенних та з використанням вакцин [36, 44, 45].

Результати наших досліджень підтверджують результати інших дослідників, які показали асоціацію TNF- α , IL-18, IL-12 з різними запальними й інфекційними станами людини, які проявляються через нерівноважне зчеплення з алелями генів HLA системи [8, 46, 47], що важливо для визначення ролі генів та асоційованих з ними цитокінів в багатьох захворюваннях, особливо імунітоопосередкованого генезу, за участю складних механізмів перебігу.

Проведені на сьогодні дослідження з визначенням асоціативних зв'язків різних ланок імунітету дозволяють більш обґрунтовано підходити до індивідуалізації лікування урологічних пацієнтів, зокрема у разі онкопатології [42, 50, 51]. Перспективними є висновки дослідників, що рівень HLA-G у сироватці крові може бути використаний як новий і простий метод для моніторингу, виявлення та визначення стадії

раку простати [50]. Інші автори пропонують підходи до імунотерапії, яка може бути універсальною та працюватиме незалежно від HLA-фенотипу пацієнта [51].

ВИСНОВКИ

Отримані дані щодо важливої ролі ряду антигенів гісто-сумісності як предикторів/протекторів деяких хвороб сечостатевої системи (запальних і проліферативних патологій сечового міхура, передміхурової залози, а також раку простати) та цитокінів (TNF- α , IL-18, MCP-1, IL-17, VEGF).

Виявлені HLA абсолютних ризиків хронічного циститу (зокрема проліферативного) (A10, B14, B16), а також хронічного простатиту (A24, B8, B52), склерозу простати (A24, A28), доброякісної гіперплазії (A29, B38) та раку (A25, A29, B40, B44, B49) передміхурової залози. Антигени-протектори цих патологій – A25, A26, B5, B14, B16, B17 для хронічного простатиту, а також A10, B15, B17 – склерозу, A9, A10, B17 – доброякісної гіперплазії та A1, B5, B13, B15 – раку простати.

Водночас виявлено асоціативні зв'язки високої продукції прозапальних TNF- α з HLA-A10, A11, A28, B14, B44; IL-18 – A10 та A24; MCP-1 – A28, B8, B41; IL-17 – A24, A28, B14; протизапального IL-4 – A24 та A28 (з більш низькою асоціюють A2, B8, B14, а A10 обумовлює тенденцію); а також фактора росту VEGF – A9, A25 та B8.

Асоціації особливостей вивчених цитокінів з HLA підтверджують доцільність імуногенетичної діагностики на сучасному рівні для виявлення осіб з високим ступенем ризику виникнення та прогресування захворювання для визначення груп ризику певних патологій, профілактики та персоналізованого лікування.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Возіанов Сергій Олександрович – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАМН України; директор, ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ
ORCID: 0000-0003-3782-0902

Колесник Микола Олексійович – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАМН України; директор, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-6658-3729

Дріянська Вікторія Євгенівна – д-р мед. наук, проф., гол. наук. співроб., лабораторія імунології, ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ. *E-mail: victoriadriyanska@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2586-5532

Шуляк Олександр Владиславович – д-р мед. наук, проф., заст. директора з наукової роботи, ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ
ORCID: 0000-0001-9355-2266

Порошина Тетяна Вікторівна – д-р мед. наук, ст. наук. співроб., завідувачка, лабораторія імунології, ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ
ORCID: 0000-0003-0998-9436

Нуріманов Каміль Раїсович – канд. мед. наук, завідувач, відділ сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ
ORCID: 0000-0001-9308-5645

Бондаренко Юрій Миколайович – канд. мед. наук, ст. наук. співроб., ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ
ORCID: 0000-0001-6460-1276

Петрина Олена Петрівна – канд. біолог. наук, лікар-лаборант, лабораторія імунології, ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ
ORCID: 0009-0009-3813-2205

Савченко Вікторія Станіславівна – канд. біолог. наук, ст. наук. співроб., лабораторія імунології, ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ
ORCID: 0009-0009-2863-5853

ПОСИЛАННЯ

1. Bingnan Liu, Yuanyuan Shao, Rong Fu. Current research status of HLA in immune-related diseases. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9:340-50. doi: 10.1002/iid3.416.
2. Magistrini R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2015;88(5):974-89. doi: 10.1038/ki.2015.252.
3. Warrens LR. HLA in Health and Disease. London: Academic Press Limited; 2000. 472 p.
4. Gluhovschi C, Potencz E, Gluhovschi G, Lazar E. What is the significance of HLA-DR antigen expression in the extraglomerular mesangium in glomerulonephritis. *Hum Immunol*. 2012;73(11):1098-101. doi: 10.1016/j.humimm.2012.07.326.
5. Kitching AR, Hutton HL. The Players: Cells Involved in Glomerular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(9):1664-74. doi: 10.2215/CJN.13791215.
6. Zhao JJ, Wang XB, Luan Y, Liu JL, Liu L, Jia HY. Association of human leukocyte antigen gene polymorphism and mesangial proliferative glomerulonephritis in a large population-based study. *Biomed Rep*. 2013;1(5):751-6. doi: 10.3892/br.2013.152.
7. Kolesnyk M, Drannik G, Driyanska V, Petrina O, Velychko M. HLA-phenotype in the patients with chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrom. *J NAS Ukr*. 2014;2(20):206-11.
8. Kolesnik M, Driyanska V, Drannik G, Petrina O, Velychko M, Nepomyaschiv Y, et al. Associations of peculiarities of HLA-phenotype and the sensibility to the corticosteroid treatment in patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome. *Ukr J Nephrol Dial*. 2013;1(37):37-45.
9. Konenkov V, Smolnikova M. Structural foundations and functional significant ceo-fallelic polymorphism of genes of human cytokines and their receptors. *Medical Immunol*. 2003;5(1-2):11-28.
10. Huang J, Stein TD, Wang Y, Ang TFA, Tao Q, Lunetta KL, et al. Blood levels of MCP-1 modulate the genetic risks of Alzheimer's disease mediated by HLA-DRB1 and APOE for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2023;19(5):1925-37. doi: 10.1002/alz.12851.
11. Kaplanski G. Interleukin-18: biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol Rev*. 2018;281:138-53. doi:10.1111/immr.12616.
12. Deshmane S, Kremlev S, Amini S, Sawaya B. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):313-26. doi: 10.1089/jir.2008.0027.
13. Mirfeizi Z, Mahmoudi M, Naghibi M, Hafez M, Sharifpour F, Jekar M, et al. Urine Monocyte Chemoattractant Protein-1(UMCP-1) as a Biomarker of Renal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Iran J Basic Med Sci*. 2012;15(6):1191-5.
14. Huangfu L, Li R, Huang Y, Wang S. The IL-17 family in diseases: from bench to bedside. *Signal Transduction Targeted Ther*. 2023;22. doi: 10.1038/s41392-023-01620-3.
15. Pourgholaminejad A, Aghdami N, Baharvand H, Moazzeni SM. Is TGFβ as an anti-inflammatory cytokine required for differentiation of inflammatory TH17 cells? *J Immunotoxicol*. 2016;13(6):775-83. doi: 10.1080/1547691X.2016.1193574.
16. Mitchell RE, Hassan M, Burton BR, Britton G, Hill EV, Verhagen J, et al. IL-4 enhances IL-10 production in Th1 cells: implications for Th1 and Th2 regulation. *Sci Rep*. 2017;7(1):11315. doi: 10.1038/s41598-017-11803-y.
17. Stangou M, Bantis C, Skoularopoulou M, Korelidou L, Kouloukouriotou D, Scina M, et al. Th1, Th2 and Treg/T17 cytokines in two types of proliferative glomerulonephritis. *Indian J Nephrol*. 2016;26(3):159-66. doi: 10.4103/0971-4065.159303.
18. Moon BH, Kim Y, Kim SY. Twenty Years of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapeutics in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):13004. doi: 10.3390/ijms241613004.
19. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*. 2009;29:789-91. doi: 10.1161/atvbaha.108.179663.
20. Palmirotta R, Ferroni P, Ludovici G, Martini F, Savonara A, D'Alessandro R, Raparelli V, et al. VEGF-A gene promoter polymorphisms and microvascular complications in patients with essential hypertension. *Clin Biochem*. 2010;43(13-14):1090-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.06.020.
21. Siervo M, Ruggiero D, Soriceetal R. Angiogenesis and Biomarkers of cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2010;268(4):338-47. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02255.x.
22. Bandrivsky YL, Bandrivska NN, Vinogradova EN. Features of HLA-Antigens and their Associative Connections with Pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Generalized Periodontitis. *Bul Probl Biol Med*. 2014;2(107):62-5.
23. Fiorillo M, Paladini F, Tedeschi V, Sorrentino R. HLA Class I or Class II and Disease Association: Catch the Difference If You Can. *Front Immunol*. 2017;8:1475. doi: 10.3389/fimmu.2017.01475.
24. Kolesnyk M, Driyanska V, Drannik G, Petrina O. Association of HLA and cytokines of blood with antiinflammatory effects in patients with chronic glomerulonephritis. *Ukr J Nephrol Dial*. 2017;1:35-41.
25. Driyanska V, Petrina O, Velychko M, Haisenyuk F, Drannik G. Peculiarities of Phenotypes of Patients with Pyelo- and Glomerulonephritis by HLA Distribution Analysis. *Ukr J Nephrol Dial*. 2018;4(60):11-8. doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.02.
26. Zaretskaya YuM. Clinical immunogenetics. Moscow: Medicine; 1983. 208 p.
27. Kholikov TK, Mirakhmedova NN. The relationship of skin cancer with HLA class I antigens in the Uzbek population. *Med Immunol*. 2009;11(4-5):439.
28. Mangalam AK, Veena T, David CS. HLA class II molecules influence susceptibility versus protection in inflammatory diseases by determining the cytokine profile. *J Immunol*. 2013;190:513-8. doi: 10.4049/jimmunol.1201891.
29. Singh S, Sonkar GK, Singh S, Singh U. Increased Serum Levels of TNF-α and IL-6 are not Related to HLA-Cw6 in Psoriasis Patients: Correlation of Cytokine with HLA Cw6. *Transcriptomics*. 2016;4:1. doi: 10.4172/2329-8936.1000133.
30. Troshina EA, Yulkina MYu, Nuralieva NF, Mokrysheva NG. The role of HLA genes: from autoimmune diseases to COVID-19. *Probl Endocrinol*. 2020;66(4):9-15. doi: 10.14341/probl12470.
31. Konoplya AI, Teodorovich OV, Shatokhin MN, Gavrylyuk VP, Mavrin MY. Khronicheskii prostatit, adenoma predstatelynoi zhelezy i immunitet: narusheniya i korrektsiya. *Urol*. 2013;4:99-103.
32. Gorpynchenko II, Nurimanov KR, Nedogonova OA, Poroshina TV. Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic calculous prostatitis. *Health Man*. 2023;3(86):6-12. doi: 10.30841/2786-7323.3.2023.290616.
33. Ho DR, Chang PJ, Lin WY, Huang YC, Lin JH, Huang KT, et al. Beneficial Effects of Inflammatory Cytokine-Targeting Aptamers in an Animal Model of Chronic Prostatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3953. doi: 10.3390/ijms21113953.
34. Li H, Shang X, Huang Y. The effects of interleukin-10 and -8 in chronic prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004;10:486-7.
35. Tuerff D, Muller DJ, Gerardus L, Coen J. The association of HLA-DR and PD-L1 expression with clinical characteristics in prostate adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):24. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16.supp1.e17017.
36. Ghafouri S, Burkenroad A, Pantuck M, Almomani B, Stefanoudakis D, Shen J, et al. VEGF inhibition in urothelial cancer: The past, present and future. *World J Urol*. 2021;39:741-49. doi: 10.1007/s00345-020-03213-z.
37. Cechova M, Chocholaty M, Babjuk M, Zima T, Havlova K, Koldova M, et al. Diagnostic and prognostic value of placental growth factor serum concentration in clear cell renal cell carcinoma. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2021;165(4):375-9. doi: 10.5507/bp.2021.003.
38. Yagci F, Sarica K. Evaluation of human leukocyte antigen expression in patients with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 2000;34(6):352-4. doi: 10.1080/003655900455413.
39. Yang Y, Cao Y. The impact of VEGF on cancer metastasis and systemic disease. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(3):251-61. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.03.011.
40. Wang QL, Wang TM, Deng CM, Zhang WL, He YQ, Xue WQ, et al. Association of HLA diversity with the risk of 25 cancers in the UK Biobank. *EBioMedicine*. 2023;92:104588. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104588.
41. Morris RM. Cytokines: Can Cancer Get the Message? *Cancers*. 2022;14(9):2178. doi: 10.3390/cancers14092178.
42. Grothey A, Galanis E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6:507-18. doi: 10.1038/nrc1nonc.2009.110.
43. Drannik G, Gorpynchenko I, Nurimanov K, Poroshina T, Savchenko V, Dubuske L. Vascular endothelial growth factor and serotonin in men with chronic bacterial prostate inflammation. *Eur J Allergy Clin Immunol*. 2023;78:298.
44. Kolesnyk M. Onconephrology: Renal cancer. *Ukr J Nephrol Dial*. 2023;2(78):100-06. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.11.
45. Matsueda S, Takedatsu H, Yao A, Tanaka M, Noguchi M, Itoh K, et al. Identification of peptide vaccine candidates for prostate cancer patients with HLA-A3 supertype alleles. *Clin Cancer Res*. 2005;11(19):6933-43. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0682.
46. Ho DR, Chang PJ, Lin WY, Huang YC, Lin JH, Huang KT. Beneficial Effects of Inflammatory Cytokine-Targeting Aptamers in an Animal Model of Chronic Prostatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3953. doi: 10.3390/ijms21113953.
47. Jiang H, Cao F, Cao H, Rao Q, Yang Y. Associations of human leukocyte antigen and interleukin-18 gene polymorphisms with viral load in patients with hepatitis B infection. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30):e11249. doi: 10.1097/MD.00000000000011249.
48. Slovin S. Chemotherapy and immunotherapy combination in advanced prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(2):90-100.
49. Tang S, Li S, Tang B, Wang X, Xiao Y, Cheke RA. Hormetic and synergistic effects of cancer treatments revealed by modeling combinations of radio- or chemotherapy with immunotherapy. *BMC Cancer*. 2023;27:23(1):1040. doi: 10.1186/s12885-023-11542-6.
50. Frueh K. Prostate Cancer Antigen Presentation by HLA-E as a New Target. *Mechanism Immunother*. 2015. 34 p.
51. AlBaldawy MT, Al-Sallami ASM, Alzeyadi M. pSerum HLA-G level as a prognostic marker and its correlation with some important markers for malignant and benign prostate hyperplasia. *AIP Conf Proc*. 2022;2547:020002. doi: 10.1063/5.0112110.
52. Kolesnyk M, Vozianov S, Driyanska V, Shulyak O, Gorpynchenko I, Bondarenko Y, et al. HLA as risk and protection antigens against urinary tract diseases. *Ukr J Nephrol Dial*. 2022;2(74):63-4.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2024. – Дата першого рішення 16.05.2024. – Стаття подана до друку 11.06.2024