

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНАХ С ЭКОЛОГИЧЕСКИМ НЕБЛАГОПОЛУЧИЕМ

Кудин М.В., Скрипкин А.В.

ММУ «Вольская Центральная районная больница», г. Вольск

Резюме. Обследовано 79 детей с нефропатиями (33 ребенка из региона с развитой цементной индустрией (12 детей с гломерулонефритом и 21 с обструктивным пиелонефритом); группу сравнения составили 46 детей (Москва) 17 с гломерулонефритом и 29 с обструктивным пиелонефритом), и контрольную группу (Москва) составили 26 практически здоровых детей. Иммунологические исследования по содержанию в сыворотке крови sCD4, IL-2, IL-6, IL-10, sICAM-1, TNF α проведены с использованием метода ИФА. У детей с нефропатиями в экологически неблагоприятных регионах отмечено значительное по сравнению с контрольной группой увеличение уровня TNF α и снижение уровня IL-6 ($p < 0,05$). При обструктивном пиелонефрите выявлено увеличение уровня TNF α у детей контрольной группы в 7 раз по сравнению с основной группой ($p < 0,05$); уровень IL-6 был в 2 и более раз ниже. При гломерулонефрите и обструктивном пиелонефрите был значительно повышен sCD4 и снижена концентрация IL-2 ($p < 0,05$); содержание IL-10 было в 22,4 раза меньше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В основной группе не зарегистрировано увеличение синтеза sICAM-1, как при гломерулонефрите, так и при пиелонефрите. В условиях воздействия экопатогенов на организм ребенка доказано преобладание иммунного воспаления за счет гиперпродукции TNF α , IL-6 и активации хелперов sCD4. Ингибирующее влияние экопатогенов на синтез цитокинов снижает синтез как про-, так и противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: цитокины, экопатогены, гломерулонефрит, обструктивный пиелонефрит, нефропатия.

Kudin M.V., Skripkin A.V.

IMMUNOLOGICAL STUDY IN CHILDREN WITH RENAL DISEASES LIVING IN REGIONS WITH UNFAVORABLE ENVIRONMENTAL CONDITIONS

Abstract. Seventy-nine children participated in the study including 33 children living in region with developed cement industry (12 with glomerulonephritis, and 21 with obstructive pyelonephritis). A group of comparison consisted of 46 children living in Moscow, including 17 subjects with glomerulonephritis and 29 children with obstructive pyelonephritis, and control group of 26 healthy children. ELISA method was used to perform immunological studies. The levels of sCD4, IL-2, IL-6, IL-10, sICAM-1, TNF α were evaluated in blood sera. The data obtained show significant increase of TNF α levels and decreased IL-6 levels ($p < 0,05$) in children with nephropathy living in regions with unfavorable environmental conditions as compared with control group. A seven-fold increase in TNF α levels, along with more than twofold decrease in IL-6 was revealed among children with obstructive pyelonephritis, as compared with control group ($p < 0,05$). In children with glomerulonephritis and obstructive pyelonephritis, a distinct increase of sCD4, as well as decreased IL-2 level

Адрес для переписки:

Кудин Михаил Викентьевич,
МУЗ Вольская центральная районная больница
412900, Саратовская область, г. Вольск,
ул. Львова Роца, 1.
Тел.: (845-93)5-11-95.
Факс: (845-93) 5-12-35.
E-mail: volskjacrb@rambler.ru

($p < 0,05$) was registered, as compared with control group. Meanwhile, IL-10 contents in this group of patients was 22,4 times less than the in controls ($p < 0,05$). In the main group, no enhanced sICAM synthesis was found, both in children with glomerulonephritis and pyelonephritis. In children affected by adverse environmental pathogens, we have shown a prevailing immune inflammation due to hyperproduction of TNF α , IL-6, and activation of sCD4 helpers. Adverse environmental effects inhibit cytokine synthesis, thus reducing production of both pro- and anti-inflammatory cytokines. (*Med. Immunol.*, vol. 11, N 6, pp 587-592)

Введение

В настоящее время общепризнано, что экологически неблагоприятные условия проживания оказывают разнонаправленное негативное воздействие на организм ребенка [1, 6, 9, 17], в том числе и на его иммунологическую реактивность [10, 13].

Иммунная система ребенка наиболее чувствительна к негативным влияниям окружающей среды, что в большей степени проявляется в особенностях развития и течения заболеваний, в том числе органов мочевыводящей системы, в патогенезе которых основополагающее значение имеют иммунологические механизмы. Работы, проведенные в области экспериментальной и клинической иммунологии показали, что иммунорегуляторные процессы, осуществляемые цитокинами, зависят от функционирования как провоспалительных, так и противовоспалительных интерлейкинов [14, 16, 18]. В научной литературе имеются единичные сообщения о динамике синтеза провоспалительного и противовоспалительных цитокинов, изменениях факторов гуморального и клеточного иммунитета, экспрессии адгезивных молекул в условиях воздействия неинфекционных стрессовых факторов, в т.ч. ксенобиотиков [15]. У часто болеющих детей в дошкольном возрасте, проживающих в экологически неблагоприятной обстановке выбросов химического комбината и цементного завода [11], выявлены абсолютный и относительный лимфоцитоз, эозинофилия, дисбаланс иммуноглобулинов. В эксперименте на крысах показано влияние соединений хрома и других химических компонентов цемента и клинкерной пыли на показатели метаболической реакции лимфоидных органов [5]. Вместе с тем ряд вопросов, касающихся особенностей иммунологического реагирования детей с заболеваниями почек в условиях техногенных загрязнений, и в том числе в регионе с развитой цементной индустрией, остаются мало изученными, что и явилось основной целью нашего исследования.

Материалы и методы

С целью определения особенностей иммунного реагирования было обследовано 79 детей: 33 ребенка, проживающих в г. Вольске (Россия), регионе с развитой цементной индустрией (12 детей с гломерулонефритом и 21 ребенок с обструк-

тивным пиелонефритом); группу сравнения составили 46 детей (17 с гломерулонефритом и 29 с обструктивным пиелонефритом) из г. Москвы. В качестве контрольной группы использовались показатели цитокинов и адгезивных молекул, полученные у 26 практически здоровых детей в условиях прохождения диспансеризации в консультативно-диагностическом центре НЦЗД РАМН г. Москвы (дир. — А.А. Баранов).

Иммунологические исследования по содержанию в сыворотке крови уровней sCD4, IL-2, IL-6, IL-10, sICAM-1, TNF α проведены на базе вирусологической лаборатории НЦЗД РАМН (зав. — Т.Б. Синцова) с использованием метода твердофазного энзим-связного иммуносорбентного анализа (ELISA — enzyme-linked immunosorbent assay) с применением коммерческих наборов: «Human TNF α EIA Kit», «IL-6 EIA Kit», «TGF- β_1 ELISA» («DRG International» USA), «IL-10 EIA Kit» («PerSeptive Biosystems», USA), «human IL-2» (R&D System, USA), «sICAM-1» («Endogen», USA) [2, 3, 8, 12]. Результаты считывались на абсорбциометре MR-600 «Dynatech» (Германия). Забор крови осуществлялся утром, натощак из локтевой вены с последующим центрифугированием в течение 15 минут при 2000 об./мин. Сыворотки хранились при -70 °C до проведения анализа с дальнейшей транспортировкой в термодомейнерах.

Статистическая обработка результатов исследований проведена с использованием методов, изложенных Л.С. Каминским [7], Е.В. Гублер [4].

IBM-PC в программе «Statistica 5.0» с помощью метода вариационной статистики, t-теста для независимых переменных, t-теста для зависимых переменных и корреляционного анализа.

Полученные результаты были подвергнуты вариационному анализу с вычислением среднего арифметического (M), среднего квадратичного отклонения (σ) и ошибки средней арифметической (m) для каждой группы детей. Различия средних величин оценивались с помощью параметрического критерия Стьюдента (t). При оценке различий показателей между группами взят порог доверительной вероятности не менее 0,95 с уровнем значимости p не более 0,05.

Результаты

Как показало проведенное исследование (табл. 1), уровень TNF α у детей с гломерулонефритом

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ TNF α (pg/ml) И IL-6 (pg/ml) У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК ИЗ РЕГИОНА С РАЗВИТОЙ ЦЕМЕНТНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТЬЮ, В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ (МОСКВА) И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Группы	Регионы	TNF α	IL-6
1. Гломерулонефрит (основная группа, n = 12)	г. Вольск (цементная промышленность), n = 12	16,8 \pm 1,3**	5,7 \pm 0,35* **
2. Обструктивный пиелонефрит (основная группа, n = 21)	г. Вольск (цементная промышленность), n = 21	22,7 \pm 1,8* **	4,45 \pm 0,28* **
3. Гломерулонефрит (группа сравнения, n = 17)	Москва, n = 17	21,0 \pm 0,89**	15,94 \pm 1,1**
4. Обструктивный пиелонефрит (группа сравнения, n = 29)	Москва, n = 29	7,6 \pm 0,61**	12,3 \pm 1,6**
5. Здоровые дети (контрольная группа, n = 26)	Москва, n = 26	3,03 \pm 1,13	32,3 \pm 0,47

Примечание. * – данные статистически достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с детьми московской популяции (группа сравнения); ** – данные статистически достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

в г. Вольске – регионе с развитой цементной индустрией, по сравнению со здоровыми детьми ($3,03\pm 1,13$ pg/ml) значительно увеличен до $16,8\pm 1,3$ pg/ml. В группе сравнения (Москва) также выявлено достоверное превышение TNF α (до $21,0\pm 0,89$, $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. По-видимому, воздействие экопатогенов приводило к активации макрофагально-моноцитарной составляющей фагоцитарной реакции, которая фиксировалась в гиперпродукции данного цитокина. Сравнительный анализ показал, что у детей с гломерулонефритом, проживающих в регионе с неблагоприятным экологическим фоном с развитой цементной индустрией, содержание TNF α было ниже, нежели в группе сравнения у детей московской популяции. Возможно, негативное влияние цементной промышленности с выбросом в окружающую атмосферу ионов тяжелых металлов негативно влияло на функционирование данного звена иммунной системы, что проявлялось в гипопродукции TNF α . Наличие экологического неблагополучия в данных регионах способствовало снижению активности макрофагально-моноцитарной составляющей иммунной системы у детей с гломерулонефритом. Иная картина была выявлена в динамике изменений со стороны IL-6. Как известно, IL-6 отражает дифференцировку В-клеток, а также белково-синтетические процессы гепатоцитов. При уровне IL-6 $32,3\pm 0,47$ pg/ml у здоровых детей в контрольной группе (Москва), у детей с гломерулонефритом из экологически неблагоприятного региона отмечалось уменьшение его концентрации: г. Вольск до $5,7\pm 0,35$ pg/ml, в сравнительной группе детей с гломерулонефритом московской популяции уровень IL-6 составил $15,94\pm 1,1$ pg/ml. Следовательно, у детей с гломерулонефритом, проживающих в регионе с экологическим неблагополучием, отмечалась ингибция в продукции цитокинов, характери-

зующих макрофагальное и гуморальное звено иммунитета.

При анализе данных, полученных у детей с обструктивным пиелонефритом выявлено увеличение синтеза TNF α у детей московской популяции до $7,6\pm 0,61$ pg/ml ($p < 0,05$), что может воспалительный процесс в почках. Обращает на себя внимание тот факт, что увеличение этого показателя у детей, проживающих в экологически загрязненном регионе, превышало в 3 раза по сравнению с группой сравнения московской популяции и в 7,4 раза по сравнению с контрольной группой ($3,03\pm 1,13$ pg/ml): г. Вольск до $22,7\pm 1,8$ pg/ml. Напротив, уровень IL-6 у детей с обструктивным пиелонефритом в регионах с техногенными воздействиями был в 2 и более раз ниже: г. Вольск – $4,45\pm 0,28$ pg/ml по сравнению с московской популяцией: $12,3\pm 1,6$ pg/ml ($p < 0,05$) и в 7,4 раза ниже в сравнении с контрольной группой ($32,3\pm 0,47$ pg/ml) ($p < 0,05$). Следовательно, негативное воздействие вредных экологических факторов прежде всего оказывало влияние на гуморальные иммунные факторы иммунитета у детей с заболеваниями почек. Однако при гломерулонефрите у детей относительную недостаточность функционирования моноцитарно-макрофагальной составляющей фагоцитарных реакций нельзя оценивать однозначно. Можно предположить, что не столь выраженная их активация по сравнению с московской популяцией в какой-то мере более «благоприятно» влияет на течение основного заболевания. В нашем исследовании доказано преобладание иммунного воспаления за счет гиперпродукции TNF α и IL-6.

С целью изучения ингибирующего влияния экопатогенов на функциональное состояние факторов клеточного иммунитета было проведено исследование содержания sCD4 и IL-2 у детей с заболеваниями почек московской

популяции, в контрольной группе и у детей, проживающих в регионе с развитой цементной индустрией (табл. 2). У детей с гломерулонефритом в группе сравнения московской популяции отмечалось увеличение содержания sCD4 до $1,31 \pm 0,11$ pg/ml, по сравнению с контрольной группой ($0,38 \pm 0,01$ pg/ml, $p < 0,05$). У проживающих в экологически неблагоприятном регионе концентрации sCD4 превышали данные, полученные в контрольной группе ($p < 0,05$) и в московской популяции ($p < 0,05$): уровень sCD4 в регионе с цементной промышленностью составил $5,08 \pm 0,4$ pg/ml. Активизирующее влияние техногенных факторов на показатели клеточного иммунитета у детей с гломерулонефритом можно оценивать как негативное, так как они увеличивают функционирование клеточных механизмов при воздействии нефритогенного антигена. Аналогичная закономерность прослеживалась у детей с обструктивным пиелонефритом, проживающих в г. Вольске, где отмечено значительное увеличение содержания уровня sCD4 до $11,45 \pm 1,6$ pg/ml по сравнению с группой сравнения детей с обструктивным пиелонефритом Москвы ($1,01 \pm 0,09$ pg/ml, $p < 0,05$) и по сравнению с группой здоровых детей ($0,38 \pm 0,01$ pg/ml, $p < 0,05$).

Следовательно, экологические факторы, которые имеют место в регионе с цементной промышленностью, воздействуя на организм больного ребенка, приводили к активизации хелперной составляющей клеточного иммунитета.

Исследования содержания в сыворотке крови у детей уровня IL-2 подтверждают эту гипотезу, так как этот цитокин характеризует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, а также активацию цитотоксических лимфоцитов и макрофагов.

Как показало проведенное исследование, у детей с гломерулонефритом в московской популяции выявленное содержание IL-2 $72,7 \pm 5,08$ pg/ml

более чем в 2 раза превышало уровень показателя ($33,4 \pm 0,31$ pg/ml), полученного в контрольной группе ($p < 0,05$). Напротив, у детей с гломерулонефритом, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, концентрация IL-2 была значительно снижена по сравнению с детьми московской популяции: у детей г. Вольска до $31,5 \pm 0,42$ pg/ml и не имело достоверных различий с содержанием IL-2 в сыворотке здоровых детей (контрольная группа): $33,4 \pm 0,31$ pg/ml. Следовательно, вредные техногенные воздействия, с одной стороны, приводили к увеличению клеточных (хелперов) иммунных факторов, но, с другой стороны, их функциональная активность недостаточна.

У детей с обструктивным пиелонефритом основной группы уровень IL-2 (г. Вольск – $32,4 \pm 2,1$ pg/ml) также не отличался от данных в контрольной группе: $33,4 \pm 0,31$ pg/ml (здоровые дети). Таким образом, у детей с заболеваниями почек в регионах с установленными ксенобиотиками выявлено ингибирующее влияние экотоксигенов на функциональное состояние факторов клеточного иммунитета.

Исследования по ингибирующему влиянию IL-10 характеристике хемотаксиса sICAM-1 представлены в таблице 3.

У детей с гломерулонефритом в московской популяции отмечено снижение IL-10 до $7,82 \pm 2,5$ pg/ml по сравнению с контрольной группой (здоровые дети), где в сыворотке крови содержание уровня IL-10 соответствовало $19,01 \pm 1,21$ pg/ml ($p < 0,05$). Полученные результаты подтверждают гипотезу о преобладающем влиянии противовоспалительных цитокинов при развитии гломерулонефрита, что согласуется с исследованиями других авторов. В сыворотке крови детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе (г. Вольск), были зафиксированы минимальные концентрации

ТАБЛИЦА 2. sCD4 (pg/ml) И IL-2 (pg/ml) У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК ИЗ РЕГИОНА С РАЗВИТОЙ ЦЕМЕНТНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТЬЮ, В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ (МОСКВА) И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Группы	Регионы	sCD4	IL-2
1. Гломерулонефрит (основная группа, n = 12)	г. Вольск (цементная промышленность), n = 12	$5,08 \pm 0,4^{* **}$	$31,5 \pm 0,42^{*}$
2. Обструктивный пиелонефрит (основная группа, n = 21)	г. Вольск (цементная промышленность), n = 21	$11,45 \pm 1,6^{* **}$	$32,4 \pm 2,1^{*}$
3. Гломерулонефрит (группа сравнения, n = 17)	Москва, n = 17	$1,31 \pm 0,11^{**}$	$72,7 \pm 5,08^{**}$
4. Обструктивный пиелонефрит (группа сравнения, n = 29)	Москва, n = 29	$1,01 \pm 0,09^{**}$	$17,4 \pm 1,82^{**}$
5. Здоровые дети (контрольная группа, n = 26)	Москва, n = 26	$0,38 \pm 0,01$	$33,4 \pm 0,31$

Примечание. * – данные статистически достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с детьми московской популяции (группа сравнения); ** – данные статистически достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ sICAM-1 (pg/ml) И IL-10 (pg/ml) У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК ИЗ РЕГИОНА С РАЗВИТОЙ ЦЕМЕНТНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТЬЮ, В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ (МОСКВА) И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Группы	Регионы	sICAM-1	IL-10
1. Гломерулонефрит (основная группа, n = 12)	г. Вольск (цементная промышленность), n = 12	15,8±1,01* **	0,85±0,7* **
2. Обструктивный пиелонефрит (основная группа, n = 21)	г. Вольск (цементная промышленность), n = 21	11,6±0,87**	10,7±0,85* **
3. Гломерулонефрит (группа сравнения, n = 17)	Москва, n = 17	21,5±1,17**	7,82±2,5**
4. Обструктивный пиелонефрит (группа сравнения, n = 29)	Москва, n = 29	12,3±1,1**	0,2±0,01**
5. Здоровые дети (контрольная группа, n = 26)	Москва, n = 26	4,28±1,07	19,01±1,21

Примечание. * – данные статистически достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с детьми московской популяции (группа сравнения); ** – данные статистически достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

IL-10 $0,85 \pm 0,7$ pg/ml почти в 22,4 раза меньше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и в 9,2 раза меньше по сравнению с группой сравнения московской популяции ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность была выявлена и у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом. При уровне концентрации IL-10 $0,2 \pm 0,01$ pg/ml у детей с обструктивным пиелонефритом Москвы, его содержание в сыворотке крови у детей из экологически неблагоприятного региона составляло: г. Вольск $10,7 \pm 0,85$ pg/ml, что ниже его уровня у здоровых детей в контрольной группе $19,01 \pm 1,21$ pg/ml ($p < 0,05$).

Таким образом, ингибирующее влияние вредных экологических факторов на синтез цитокинов вообще и в частности на синтез IL-10 усугубляло имеющиеся иммунные нарушения у детей с заболеваниями почек.

Подавление экспрессии sICAM-1 наблюдалось также при гломерулонефрите у детей, проживающих в регионах с экологически вредным фоном. Если у детей с гломерулонефритом в московской популяции имело место увеличение синтеза sICAM-1 до $21,5 \pm 1,17$ pg/ml, что позволяло иммунным факторам за счет хемотаксиса проникать в ткань почек, то у детей г. Вольска их концентрация увеличилась не в должной мере ($15,8 \pm 1,01$, $p < 0,05$). Такая же закономерность прослеживалась и в отношении детей с обструктивным пиелонефритом. По сравнению с контрольной группой ($4,28 \pm 1,07$ pg/ml) у детей с обструктивным пиелонефритом в сравнительной группе г. Москвы содержание sICAM-1 значительно превышало и достигало $12,3 \pm 1,1$ pg/ml ($p < 0,05$). У детей же из экологически неблагоприятного региона уровень sICAM-1 в сыворотке крови составил: г. Вольск $11,6 \pm 0,87$ pg/ml, то есть соответствовал уровню sICAM-1 в группе сравнения Москвы.

Таким образом, ингибирующее влияние вредных в экологическом отношении веществ и факторов на синтез цитокинов и в частности на IL-10 в условиях гипермикрэлементозов приводило к снижению синтеза как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, что усугубляет имеющиеся иммунные нарушения у детей с заболеваниями почек. Негативное влияние антропогенных загрязнителей у детей, проживающих в районах цементной промышленности, распространяется также на факторы гуморального и клеточного иммунитета, а также экспрессию адгезивных молекул, что приводит к увеличению функционирования клеточных механизмов и к активизации хелперной составляющей клеточного иммунитета.

Установленные закономерности функционирования различных звеньев иммунной системы усугубляли иммунорегуляторные нарушения при болезнях почек у детей. В нашем исследовании доказано преобладание иммунного воспаления за счет гиперпродукции TNF α и IL-6 и активации хелперов sCD4.

Благодарности

Выражаем благодарность заведующей лабораторией НЦЗД РАМН профессору Т.Б. Синцовой за предоставленное для исследований оборудование, а также медицинскому персоналу лаборатории за помощь в выполнении исследований.

Список литературы

1. Алексеев С.В., Пивоваров Ю.П., Янушаец О. И. Экология человека. – М.: Икар, 2002. – 219 с.
2. Ахмедова З.А. Развитие почечной патологии у детей с первых месяцев жизни и особенности кариотипа больных с нефропатиями из региона с повышенным уровнем тяжелых металлов: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – М., 2001. – 22 с.

3. Барышников А.Ю., Тоневицкий А.Г. Моноклональные тела в лаборатории и клинике. – М., 1997. – 212 с.
4. Гублер В.А., Диккер В.Е. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 319 с.
5. Дворянинов Л.Н., Лукашик Н.К., Сачек В.Н. Влияние соединений хрома и других химических компонентов, содержащихся в цементной и клинкерной пыли, на показатели метаболической реакции лимфоидных органов крыс // Медицина труда и промышленная экология. – 1993. – № 1. – С. 17-20.
6. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. – Л.: Медицина, 1989. – 455 с.
7. Каминский Л.С. Медицинская и демографическая статистика. – М.: Статистика, 1974. – 331 с.
8. Маянский А.Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 4, № 4, – С. 3-9.
9. Настушева Т.Л. Достижения нефрологии в рамках Всемирного конгресса по нефрологии // Нефрология и диализ – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 88-90.
10. Перепелкина Н.Ф., Вялкова А.А., Естеев В.М. Медицинская помощь детям с заболеваниями органов мочевой системы: проблемы и решения в условиях реформированного здравоохранения. Нефропатология // Нефрология и диализ. – 2002, – Т. 2, № 2. – С. 260-263.
11. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений. – Новосибирск, 2003. – 104 с.
12. Чердеев А.Н., Скрыбина Э.Г., Снисарь Н.А., Ковальчук А.В., Панфилов К.С. Состояние иммунной системы у детей школьного возраста в регионе промышленного загрязнения // Загрязнение окружающей среды. Проблемы токсикологии и эпидемиологии, 1993 г.: Тез. докл. мед. конф. – Москва-Пермь, 1993. – С. 253-254.
13. Jalanko H. Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin. // *Pediatr. Nephrol.* – 2003. – N 18, – P. 487-491.
14. Middleton J., Patterson A.M., Gardner L., Shalaby M. Leukocyte extravasation: chemokine transport and presentation by the endothelium // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 3853-3860.
15. Nebert D., Koe A., Dieter M., Brisch G. Role of the aromatic hydrocarbon receptor and (Ah) gene battery in the oxidative stress response, cell cycle control, and apoptosis // *Biochemical Pharmacol.* – 2000. – Vol. 59. – P. 65-85.
16. O'Neill L. A. J. Toll-like receptor signal transduction and tailoring of innate immunity: a role for Mal? // *Trends Immunol.* 2002. – Vol. 23. – P. 296-300.
17. Rice R.H. Biological effects of toxic compounds. Syllabus. – California: University of California, Davis – 2002. – P. 150
18. Whiteside T.L. Cytokine measurements and interpretation of cytokine assays in human disease // *J. Clin. Immunol.* – 1994. – Vol. 14, N 6. – P. 327-339.

поступила в редакцию 20.05.2008

отправлена на доработку 10.06.2008

принята к печати 18.06.2009