

# СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Поляков Д.С.<sup>1</sup>, Домашенко О.М.<sup>2</sup>, Белобородов П.В.<sup>2</sup>,  
Сысоев К.А.<sup>3</sup>, Шавловский М.М.<sup>1</sup>, Тотолян Арег А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера

**Резюме.** Больные с терминальной стадией хронической почечной недостаточности нуждаются в замещении утраченных функций почек. Наиболее распространенным методом заместительной терапии таких больных является хронический гемодиализ – процедура, продлевающая жизнь таким пациентам на годы.

Хронический гемодиализ сопровождается осложнением, которое известно как  $\beta$ 2-микроглобулиновый амилоидоз. При этом в костях, связках и суставах откладывается амилоид, состоящий из белка  $\beta$ 2-микроглобулина. Причины развития данного амилоидоза до сих пор окончательно не установлены. С целью выяснения роли воспалительных реакций в патогенезе  $\beta$ 2-микроглобулинового амилоидоза было определено содержание IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  в плазме крови больных на хроническом гемодиализе. Обнаружено, что концентрация всех исследованных цитокинов у больных на гемодиализе достоверно выше содержания цитокинов в контрольной группе практически здоровых людей. Группа больных, получающих процедуру стандартного гемодиализа, отличалась от группы на гемодиализации только по уровню GM-CSF ( $p < 0,04$ ). По остальным цитокинам статистически значимых различий между группами не выявлено.

С увеличением срока, в течение которого больные подвергались процедуре хронического диализа, уровень IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  увеличивался или, по крайней мере, не уменьшался. При этом содержание IL-10 было понижено после трех лет диализа до уровня, статистически не различающегося с нормой. В плазме крови больных на гемодиализации с увеличением срока диализа уровень IL-2, IL-4, IL-8, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  не уменьшался. Содержание же IL-6 и IL-10 снижалось после трех лет диализа практически до нормального уровня.

Полученные результаты, на наш взгляд, позволяют предложить IL-10 и IL-6 для дальнейшего изучения в качестве потенциальных маркеров-кандидатов  $\beta$ 2-микроглобулинового амилоидоза.

*Ключевые слова:* цитокины, гемодиализ, воспаление,  $\beta$ 2-микроглобулин, амилоидоз.

*Polyakov D.S., Domashenko O.M., Beloborodov P.V., Syssoev K.A., Shavlovsky M.M., Totolian Areg A.*

## PLASMA CYTOKINES LEVELS IN PATIENTS UNDERGOING LONG-TERM HAEMODIALYSIS

**Abstract.** Patients with end-stage renal disease need their kidney functions to be replaced. Chronic haemodialysis represents a most common method of such substitution treatment. This procedure results in successful survival of such patients for years.

Chronic haemodialysis is accompanied by a complication which is known as  $\beta$ 2-microglobulin amyloidosis. In this case, amyloid substance consisting of  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2-MG) accumulates in bones, ligaments and joints. Biological causes of  $\beta$ 2-MG amyloidosis are still not established. To elucidate the role of inflammation in the pathogenesis of  $\beta$ 2-MG amyloidosis, the levels of IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  were quantified in plasma of patients undergoing

### Адрес для переписки:

Поляков Дмитрий Степанович

Тел.: (812) 234-33-56.

E-mail: dipol@mail.org

long-term haemodialysis. Mean amounts of all the mentioned cytokines in haemodialysis patients proved to be significantly higher than in control group consisting of healthy subjects. When comparing a group receiving standard dialysis procedure versus a subgroup receiving haemodiafiltration, a single reliable difference was revealed for GM-CSF levels ( $p < 0.04$ ), without any differences shown for other cytokines.

With increasing terms of chronic haemodialysis, the levels of IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  were increased, or, at least, they did not decrease. After three years of dialysis, IL-10 concentrations were statistically indistinguishable from normal levels. In patients undergoing haemodiafiltration, plasma levels of IL-2, IL-4, IL-8, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  did not drop with increasing terms of dialysis. The levels of IL-6 and IL-10 decreased after three years of dialysis, to near-normal levels.

In general, these results suggest that IL-10 and IL-6 may be regarded as candidates for further studies as potential markers of  $\beta$ 2-microglobulin amyloidosis. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 2-3, pp 211-218)

*Keywords: cytokines, haemodialysis, inflammation,  $\beta$ 2-microglobulin, amyloidosis.*

## Введение

Терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН) — тяжелое состояние, требующее замещения утраченной почечной функции по жизненным показаниям. Методами, позволяющими продлить жизнь таким больным, являются гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки. Одним из осложнений хронического диализа является амилоидоз (гемодиализный амилоидоз), характеризующийся отложением фибрилл  $\beta$ 2-микроглобулина ( $\beta$ 2M) в суставах, костях и связках.  $\beta$ 2M в норме элиминируется здоровыми почками, но накапливается при почечной недостаточности, что и является условием развития  $\beta$ 2-микроглобулинового амилоидоза (А $\beta$ 2M) у больных, находящихся на хроническом диализе. Клинически А $\beta$ 2M проявляется главным образом симптомами поражения соединительнотканых образований. Наиболее часто отмечается синдром запястного канала, скапулофemorальный периартроз, деструктивная спондилоартропатия, протекающая в ряде случаев с миелокомпрессией, атлантаксиальная артропатия, бурситы, костные кисты, патологические переломы и др. [29, 31]. С развитием болезни системное отложение может встречаться также в стенке желудка и в сердце [6, 10].

С точки зрения морфологии, диализный амилоидоз фактически отождествляется с отложением в различных органах фибрилл  $\beta$ 2M. Однако у многих больных значимые клинические проявления данного амилоидоза часто отсутствуют. Кроме того, симптомы обычно неспецифичны и легко принимаются за суставные нарушения другой этиологии. «Золотым стандартом» диагностики является биопсия с положительным окрашиванием тканей Конго красным и выявление  $\beta$ 2M при иммуногистохимическом исследовании [18]. Однако прижизненная морфологическая оценка затруднена, так как обычные методы получения материала для гистологического исследования, применяемые при других

формах амилоидоза, такие как аспирация подкожного жира, биопсия прямой кишки или десны, в данном случае неинформативны. Обычно исследуется материал, полученный в ходе операции на запястном канале и при артроскопии или пункции пораженного сустава [4]. Еще одним достоверным способом диагностики А $\beta$ 2M является сцинтиграфия костей скелета после введения  $\beta$ 2M, меченного  $^{111}\text{In}$ . С помощью этого метода визуализируется характерное накопление изотопа в зоне крупных суставов, мелких суставов и позвонков, что позволяет оценить степень их поражения амилоидными массами [14]. Однако биопсия сустава является весьма инвазивной процедурой, а вместе с последующим иммуногистохимическим исследованием — еще и трудозатратной, а сцинтиграфия малодоступна большинству больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности.

Из представленного выше понятно, что способ малоинвазивной лабораторной диагностики А $\beta$ 2M может быть весьма востребован. Одним из направлений нашей работы по поиску такого способа является попытка обнаружить цитокиновые маркеры возможного начала отложения фибрилл  $\beta$ 2M. Кроме того, теоретически не до конца ясна роль иммунных реакций в патогенезе как А $\beta$ 2M, так и других амилоидозов. **Целью нашего исследования**, представленного в данной статье, являлась оценка содержания цитокинов в плазме крови пациентов на различных сроках хронического гемодиализа.

## Материалы и методы

В исследование было включено 86 пациентов с терминальной стадией ХПН, получающих постоянное лечение в отделении диализа ГОУДПО СПбМАПО. Все больные получали диализ или гемодиофильтрацию на высокопоточных либо высокоэффективных диализаторах с синтетической мембраной полисульфон. Процедура диализа осуществлялась трижды в неделю (два раза через день и один раз через два дня).

Образцы венозной крови брали у всех больных не ранее, чем через двое суток после последней процедуры гемодиализа. Взятие крови осуществлялось в стерильную пробирку с  $K_3$ -EDTA, центрифугировали 10 минут при 5000 g, полученную плазму хранили при  $-20^{\circ}C$  до проведения анализа.

Контрольную группу составили практически здоровые лица ( $n = 13$ ).

Во всех образцах определяли IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  при помощи X-MAP-технологии методом мультиплексного анализа белков на анализаторе BioPlex-100 (BioRad, США) с использованием коммерческой тест-системы. Анализ проводили в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическое исследование проводили методами непараметрической статистики с помощью критерия Манна–Уитни для независимых признаков (сравнение групп между собой) и критерия Спирмана для выявления корреляции между различными признаками с применением компьютерных программ Statistica и MS Excel.

## Результаты

Содержание всех исследованных цитокинов в плазме крови больных находившихся на хроническом гемодиализе (табл. 1) было достоверно повышено по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,03$  для IL-10 и  $p < 0,01$  для IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ).

При оценке корреляции между уровнем IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и длительностью хронического гемодиализа была обнаружена статистически значимая ( $p < 0,03$ )

обратная корреляция между уровнем IL-10 и продолжительностью диализа. При этом для остальных цитокинов подобной зависимости выявлено не было.

В дальнейшем все обследованные пациенты были разделены на группы в зависимости от длительности диализа. При разделении больных на группы «до 3 лет диализа» и «более 3 лет диализа», было обнаружено статистически значимое различие этих групп по уровню IL-10 в крови ( $p = 0,04$ ) (рис. 1). По содержанию всех исследованных цитокинов группа «до 3 лет диализа» статистически значимо отличалась от контрольной группы ( $p < 0,03$  для IL-10 и  $p < 0,01$  для IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ). Аналогичная ситуация наблюдалась при сравнении группы «более 3 лет диализа» и группы здоровых доноров для всех исследованных цитокинов, кроме IL-10. Достоверных различий по IL-10 в последних двух группах не обнаружено ( $p > 0,14$ ).

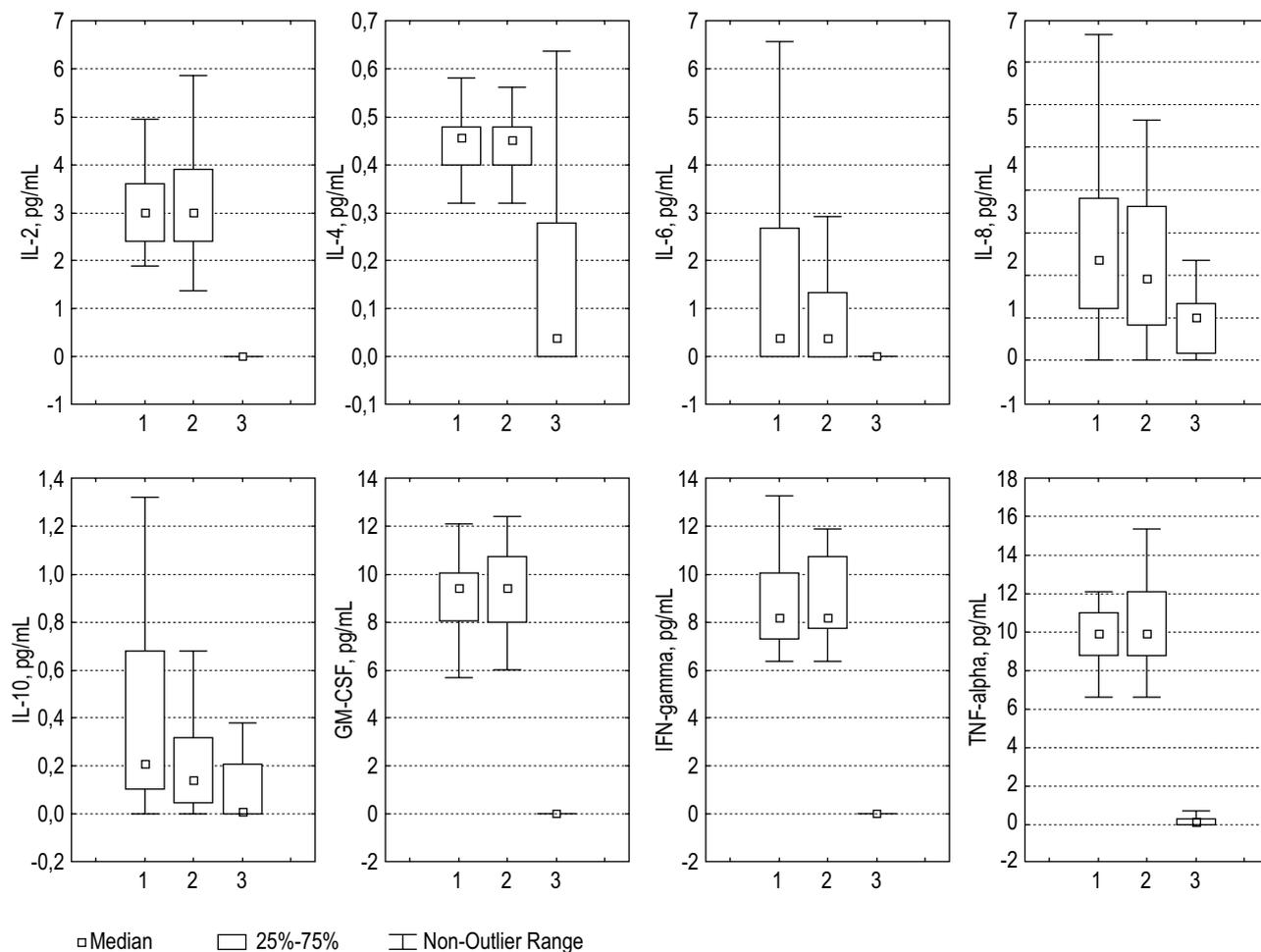
Таким образом, у обследованных больных на гемодиализе уровень цитокинов существенно превышал норму. При этом с увеличением срока, в течение которого больные подвергались процедуре хронического диализа, уровень IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  увеличивался или, по крайней мере, не уменьшался. Содержание же IL-10 снижалось после трех лет диализа до уровня, статистически не различающегося с нормой (рис. 1).

Следует отметить, что среди обследованных пациентов около половины получали гемодиализ, а остальные – процедуру гемодиализации. Мы решили выяснить, существуют ли различия между этими группами по уровню иссле-

**ТАБЛИЦА 1. СРАВНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ ПРОЦЕДУРУ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОДИАЛИЗА, И ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

Цитокины	Содержание цитокинов в плазме крови (медиана; первый квартиль – третий квартиль)		Достоверность различий больных и контрольной группы ( $p$ )
	Больные на хроническом гемодиализе ( $n = 86$ )	Контрольная группа (практически здоровые) ( $n = 13$ )	
IL-2, пг/мл	3,075 (2,4-3,6)	0 (0-0)	0,000*
IL-4, пг/мл	0,46 (0,4-0,48)	0,04 (0-0,28)	0,001*
IL-6, пг/мл	0,26 (1-1,9)	0 (0-0)	0,002*
IL-8, пг/мл	1,98 (1,11-3,82)	1,003 (0,146-1,35)	0,001*
IL-10, пг/мл	0,19 (0,06-0,39)	0,013 (0-0,207)	0,034*
GM-CSF, пг/мл	9,39 (8,04-10,385)	0 (0-0)	0,000*
IFN $\gamma$ , пг/мл	20,52 (18,24-23,94)	0 (0-0)	0,000*
TNF $\alpha$ , пг/мл	9,9 (8,8-11,55)	0,09 (0-0,3)	0,000*

**Примечание.** \* – достоверность различий между сравниваемыми группами  $p < 0,05$ .



**Рисунок 1. Сравнение содержания цитокинов в сыворотке крови больных на хроническом гемодиализе более 3 лет, менее 3 лет и у практически здоровых**

**Примечание.** 1 – до 3 лет хронического гемодиализа, 2 – более 3 лет хронического гемодиализа, 3 – практически здоровые люди.

дованных цитокинов. Группа больных на гемодиализе отличалась от группы на гемодиализации только по уровню GM-CSF ( $p < 0,04$ ). По всем остальным цитокинам статистически значимых различий между группами не было выявлено. Кроме того, не выявлено различий и по такому параметру, как длительность диализа. Эти результаты сами по себе интересны, так как исследования по сравнению цитокинового статуса у больных на гемодиализе и гемодиализации малочисленны (табл. 2).

После разделения пациентов на группы «гемодиализ» и «гемодиализация» каждая группа в отдельности была проанализирована на предмет корреляций между уровнями IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и длительностью хронического гемодиализа. У больных, получавших процедуру гемодиализации, была обнаружена статистически значимая ( $p < 0,02$ ) обратная корреляция между уровнем IL-6 и продолжительностью диализа. При этом остальные цитокины такой корреляции не показали.

У больных получавших стандартный гемодиализ никаких статистически значимых корреляций между уровнем цитокинов и продолжительностью диализа не было выявлено.

При дальнейшем разделении больных, получавших процедуру гемодиализации, на группы «до 3 лет диализа» ( $n = 23$ ) и «более 3 лет диализа» ( $n = 25$ ), было обнаружено различие между этими группами по уровню IL-6 в плазме крови ( $p = 0,02$ ) (рис. 2). По содержанию всех исследованных цитокинов группа «до 3 лет гемодиализации» статистически значимо отличалась от контрольной группы ( $p = 0,05$  для IL-10 и  $p < 0,005$  для IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ). Группа «после 3 лет гемодиализации» значимо отличалась от группы практически здоровых по содержанию в плазме крови IL-2, IL-4, IL-8, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  ( $p < 0,005$ ). При этом статистически достоверно эти две группы не различались по IL-6 ( $p = 0,3$ ) и IL-10 ( $p = 0,16$ ) (рис. 2).

ТАБЛИЦА 2. СРАВНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ ПРОЦЕДУРУ СТАНДАРТНОГО ГЕМОДИАЛИЗА И ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ

Цитокины	Содержание цитокинов в плазме крови (медиана; первый квартиль – третий квартиль)		Достоверность различий больных и контрольной группы (p)
	Больные на стандартном гемодиализе (n = 31)	Больные на гемодиафильтрации (n = 49)	
IL-2, пг/мл	2,775 (2,175-3,3)	3,075 (2,475-3,6)	0,153
IL-4, пг/мл	0,44 (0,4-0,48)	0,46 (0,44-0,48)	0,159
IL-6, пг/мл	0,34 (0-1,905)	0,11 (0-1,15)	0,335
IL-8, пг/мл	1,98 (1,16-3,715)	1,88 (0,84-3,82)	0,659
IL-10, пг/мл	0,21 (0,05-0,375)	0,17 (0,08-0,39)	0,953
GM-CSF, пг/мл	9,045 (7,37-9,548)	10,05 (8,04-11,39)	0,039*
IFN $\gamma$ , пг/мл	20,52 (18,24-22,8)	20,52 (18,24-23,94)	0,420
TNF $\alpha$ , пг/мл	9,9 (8,8-11,275)	9,9 (8,8-11,55)	0,977

Примечание. \* – достоверность различий между сравниваемыми группами  $p < 0,05$ .

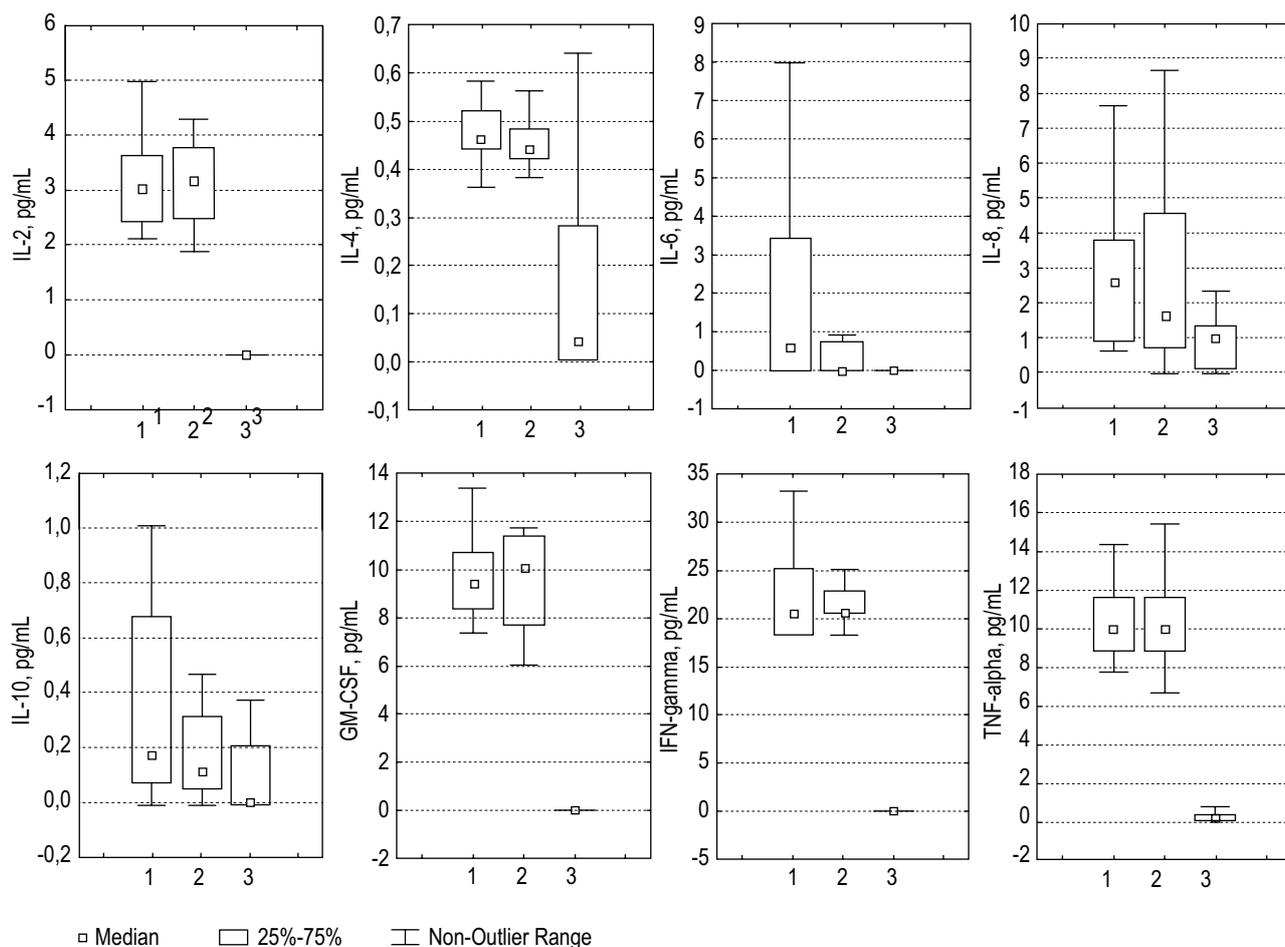


Рисунок 2. Сравнение содержания цитокинов в сыворотке крови больных на гемодиафильтрации более 3 лет, менее 3 лет и у практически здоровых

Примечание. 1 – до 3 лет гемодиафильтрации, 2 – более 3 лет гемодиафильтрации, 3 – практически здоровые люди.

Таким образом, у больных, получавших гемодиализацию, содержание всех исследованных цитокинов в плазме крови было существенно выше нормы. При этом с увеличением срока, в течение которого больные подвергались данной процедуре, уровень IL-2, IL-4, IL-8, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  не уменьшался. Содержание же IL-6 и IL-10 снижалось после трех лет диализа до уровня, статистически не отличающегося от нормы (рис. 2).

## Обсуждение

Известно, что A $\beta$ 2M проявляется у больных спустя несколько лет после начала гемодиализа. В редких случаях данный амилоидоз наблюдается у больных после непродолжительной гемодиализной терапии или даже до ее начала [5, 8, 21, 31].

Ранее, в предыдущих наших исследованиях, были сделаны определенные шаги в направлении *in vitro* моделирования A $\beta$ 2M, что для его детального изучения, а также для выяснения факторов, способствующих и препятствующих фибриллогенезу. С этой целью был разработан способ препаративного выделения  $\beta$ 2M из ультрафильтрата плазмы крови больных на хроническом гемодиализе [2], создали генетическую конструкцию, позволяющую получить рекомбинантный  $\beta$ 2M человека в культуре клеток *E.coli* [1]. Также был получен рекомбинантный белок слияния  $\beta$ 2M с зеленым флуоресцентным белком, обладающий антигенными детерминантами, свойственными нативному  $\beta$ 2M. Было показано, что он способен формировать при определенных условиях амилоидные фибриллы *in vitro*. Настоящая работа продолжает наши исследования по поиску лабораторных маркеров амилоидозов, как молекулярно-генетических [3], так и иммунологических.

Любые инвазивные способы терапии в той или иной степени сопряжены с ответной реакцией организма, которая имеет много общего с обычным воспалительным процессом. Так как при воспалении задействована система цитокинов, которые либо усиливают, либо ослабляют течение процесса, то изучение цитокинового ответа при инвазивной терапии может способствовать выбору правильной тактики лечебных мероприятий. Гемодиализ — пример инвазивной терапии. Так как эта процедура проводится у больных с почечной недостаточностью, то необходимо четко представлять вклад основного заболевания и проводимых лечебных мероприятий в развитие ответных реакций со стороны цитокинов. Для нас наибольший интерес представляют условия развития гемодиализного амилоидоза, и на этот процесс могут существенно влиять отдель-

ные цитокины. Поэтому весьма актуально было выяснить характер изменения некоторых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных с почечной недостаточностью и влияние гемодиализа на эти показатели.

Клинические проявления A $\beta$ 2M появляются постепенно через 2-10 лет после начала диализа у значительной части больных. В большом, часто цитируемом проспективном посмертном исследовании [12] выявлены значимые отличия в диагностической ценности различных способов обнаружения A $\beta$ 2M. В исследованной группе заболеваемость A $\beta$ 2M, определяемая по наличию клинических признаков синдрома запястного канала, составляла 2% больных, по рентгенологическим изменениям в костях — 4% больных, по гистологическому обнаружению амилоидных отложений в аутопсийном материале — 48% пациентов. В этом исследовании частота выявления амилоидных отложений  $\beta$ 2M варьировала от 28% у больных в первые 2 года гемодиализа до 100% у пациентов, находящихся на хроническом диализе более 13 лет. В исследовании Ohashi и соавторов [24] 90% больных через 5 лет диализа имели гистологически обнаруживаемые проявления A $\beta$ 2M. Таким образом, понятно, что заболеваемость A $\beta$ 2M коррелирует с длительностью хронического диализа (от единичных случаев на первом году гемодиализа до 90-100% через 5-13 лет хронического диализа). Нами обнаружены корреляции между содержанием IL-10 в плазме крови и длительностью диализа у больных как на гемодиализе, так и на гемодиализации. Обнаружена корреляция между содержанием IL-6 в плазме крови и длительностью диализа у больных на гемодиализации. Показано, что при разделении пациентов на группы «до 3 лет диализа» и «более 3 лет диализа», такие группы будут различаться по содержанию IL-10 и IL-6 в плазме крови. Эти результаты, на наш взгляд, позволяют предложить IL-10 и IL-6 (но IL-6 только у больных на гемодиализации) для дальнейших исследований в качестве маркеров-кандидатов A $\beta$ 2M.

В ходе нашей работы обнаружено значительное увеличение содержания цитокинов у больных, получающих процедуру гемодиализа, по сравнению с контрольной группой. Также обращает на себя внимание отсутствие существенных различий по содержанию исследованных цитокинов в плазме крови пациентов, получавших процедуру стандартного гемодиализа, и получающих гемодиализацию. Существует несколько объяснений высокого уровня цитокинов в обследованной группе пациентов.

Почечная недостаточность сама по себе может вносить вклад в воспалительный ответ. В не-

которых исследованиях сывороточные концентрации IL-6, IL-1 и TNF $\alpha$  были значимо увеличены у пациентов с почечной недостаточностью, причем не наблюдалось различий между пациентами на диализе и пациентами с претерминальными стадиями почечной недостаточности [11, 26]. Однако в других исследованиях [7, 16, 27] было обнаружено увеличение маркеров воспаления в основном у пациентов на диализе. В исследовании [9] было показано, что концентрация цитокинов увеличена у больных с уремическим синдромом, вне зависимости от того, находятся ли больные на пре-диализной стадии, на гемодиализе или на перитонеальном диализе. Аналогичные изменения были продемонстрированы для цитокинов в работах [13, 15].

К факторам, вызывающим воспаление у больных ХПН, можно отнести следующие: оксидативный стресс [20, 17], накопление продуктов карбонильного стресса [19] и патологически модифицированных белков, например, гликированных белков [23] вследствие сниженного почечного клиренса. Также воспалению может способствовать инфицирование сосудистого доступа [28, 25] и перитонеальный диализ [22]. Купрофановые и другие немодифицированные целлюлозные диализные мембраны активируют систему комплемента, что ведет к продукции и высвобождению цитокинов [30]. Кроме того, индукцию лейкоцитов вызывают некоторые компоненты диализата, например, липополисахариды и их фрагменты [27].

Таким образом, полученные результаты, на наш взгляд, указывают на важную роль, которую могут играть IL-10 и IL-6 в развитии  $\beta$ 2-микроглобулинового амилоидоза, и позволяють рассматривать эти цитокины в качестве потенциальных биомаркеров данного патологического процесса.

## Список литературы

1. Поляков Д.С., Грудинина Н.А., Соловьев К.В., Егоров В.В., Сироткин А.К., Алейникова Т.Д., Тотолян Арег А., Шавловский М.М. Бета-2-микроглобулиновый амилоидоз: фибриллогенез природного и рекомбинантных бета-2-микроглобулинов человека // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10, № 2. – С. 40-49.
2. Поляков Д.С., Тотолян Арег А., Шавловский М.М. Получение природного бета-2-микроглобулина человека // Молекулярная медицина. – 2010. – № 6. – С. 39-43.
3. Соловьев К.В., Грудинина Н.А., Семернин Е.Н., Морозова В., Смирнова С.А., Поляков Д.С., Алейникова Т.Д., Шляхто Е.В., Гудкова А.Я., Шавловский М.М. Мутации V30M,

H90N и del9 в гене транстриетина у больных с кардиомиопатиями в Санкт-Петербурге // Генетика. – 2011. – Т. 47, № 2. – С. 1-7.

4. Шило В. Позднее осложнение программного гемодиализа: бета 2-микроглобулиновый амилоидоз. В. Шило, А. Денисов // Врач: Ежемесячный научно-практический и публицистический журнал. – 2002. – № 6. – С. 7-12.

5. Benz R.L., Siegfried J.W., Teehan B.P. Carpal tunnel syndrome in dialysis patients: Comparison between continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis populations // Am. J. Kidney Dis. – 1988. – N 11. – P. 473-476.

6. Campistol J.M., Sole M., Munoz-Gomez J., Lopez-Pedret J., Revert L. Systemic involvement of dialysis-amyloidosis // Am. J. Nephrol. – 1990. – N 10. – P. 389-396.

7. Cavaillon J.M., Poignet J.L., Fitting C., Delons S. Serum interleukin-6 in long-term hemodialyzed patients // Nephron. – 1992. – 60. – P. 307-313.

8. Cornelis F., Bardin T., Faller B. et al. Rheumatic syndromes and beta 2-microglobulin amyloidosis in patients receiving long-term peritoneal dialysis // Arthritis Rheum. – 1989. – N 32. – P. 785-788.

9. Descamps-Latscha B., Herbelin A., Nguyen A.T. et al. Balance between IL-1 beta, TNF- $\alpha$ , and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes // J. Immunol. – 1995. – 154. – P. 882-892.

10. Gal R., Korzets A., Schwartz A., Rath-Wolfson L., Gafer U. Systemic distribution of beta 2-microglobulin-derived amyloidosis in patients who undergo long-term hemodialysis. Report of seven cases and review of the literature // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1994. – N 118. – P. 718-721.

11. Herbelin A., Urena P., Nguyen A.T., Zingraff J., Descamps-Latscha B. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure // Kidney Int. – 1991. – 39. – P. 954-960.

12. Jadoul M., Garbar C., Noël H., Sennesael J., Vanholder R., Bernaert P., Rorive G., Hanique G., van Ypersele, de Strihou C. Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study // Kidney Int. – 1997. – Jun; 51 (6). – P. 1928-1932.

13. Kaizu Y., Kimura M., Yoneyama T. et al. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients // Am. J. Kidney Dis. – 1998. – 31. – P. 93-100.

14. Ketteler M., Koch K.M., Floege J. Imaging techniques in the diagnosis of dialysis-related amyloidosis // Semin Dial. – 2001. – Mar-Apr; 14 (2). – P. 90-3.

15. Kimmel P.L., Phillips T.M., Simmens S.J. et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients // *Kidney Int.* – 1998. – 54. – P. 236-244.
16. Libetta C., De Nicola L., Rampino T., De Simone W., Memoli B. Inflammatory effects of peritoneal dialysis: evidence of systemic monocyte activation // *Kidney Int.* – 1996. – 49. – P. 506-511.
17. Loughrey C.M., Young I.S., Lightbody J.H., McMaster D., McNamee P.T., Trimble E.R. Oxidative stress in haemodialysis // *QJM87.* – 1994. – P. 679-683.
18. Massry S.G., Coburn J.W. Guideline 10.  $\beta$ 2-microglobulin amyloidosis // *Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease / American Journal of Kidney Diseases.* – 2003. – Vol. 42, Suppl 3. – P. 1-202.
19. Miyata T., van Ypersele de Strihou C., Kurokawa K., Baynes J.W. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of “carbonyl stress” in long-term uremic complications // *Kidney Int.* – 1999. – 55. – P. 389-399.
20. McGrath L.T., Douglas A.F., McClean E., Brown J.H., Doherty C.C., Johnston G.D., Archbold G.P. Oxidative stress and erythrocyte membrane fluidity in patients undergoing regular dialysis // *Clin. Chim. Acta.* – 1995. – N 235. – P. 179-188.
21. Moriniere P., Marie A., el Esper N., Fardellone P., Deramond H., Remond A., Sebert J.L., Fournier A. Destructive spondyloarthropathy with beta 2-microglobulin amyloid deposits in a uremic patient before chronic hemodialysis // *Nephron.* – 1991. – N 59. – P. 654-657.
22. Naugle K., Darby M.L., Bauman D.B., Lineberger L.T., Powers R. The oral health status of individuals on renal dialysis // *Ann Periodontol.* – 1998. – N 3. – P. 197-205.
23. Odetti P., Cosso L., Pronzato M.A., Dapino D., Gurreri G. Plasma advanced glycosylation end-products in maintenance haemodialysis patients // *Nephrol Dial Transplant.* – 1995. – Nov. 10 (11). – P. 2110-2113.
24. Ohashi K., Hara M., Kawai R., Ogura Y., Honda K., Nihei H., Mimura N. Cervical discs are most susceptible to beta 2-microglobulin amyloid deposition in the vertebral column // *Kidney Int.* – 1992. – N 41. – P. 1646-1652.
25. Palestro C.J., Vega A., Kim C.K., Vallabhajosula S., Goldsmith S.J. Indium-111-labeled leukocyte scintigraphy in hemodialysis access-site infection // *J. Nucl Med.* – 1990. – N 31. – P. 319-324.
26. Pereira B.J., Shapiro L., King A.J., Falagas M.E., Strom J.A., Dinarello C.A. Plasma levels of IL-1 beta, TNF- and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients // *Kidney Int.* – 1994. – N 45. – P. 890-896.
27. Pereira B.J., Snodgrass B.R., Hogan P.J., King A.J. Diffusive and convective transfer of cytokine-inducing bacterial products across hemodialysis membranes // *Kidney Int.* – 1995. – N 47. – P. 603-610.
28. Sheikh-Hamad D., Ayus J.C. The patient with a clotted PTFE graft developing fever // *Nephrol Dial Transplant.* – 1998. – N 13. – P. 2392-2393.
29. Sprague S.M., Moe S.M. Clinical manifestations and pathogenesis of dialysis-related amyloidosis // *Semin Dial.* – 1996. – N 9. – P. 360-369.
30. Varela M.P., Kimmel P.L., Phillips T.M. et al. Biocompatibility of hemodialysis membranes: interrelations between plasma complement and cytokine levels // *Blood Purif.* – 2001. – N 19. – P. 370-379.
31. Zingraff J.J., Noel L.H., Bardin T., Atienza C., Zins B., Druke T.B., Kuntz D. Beta 2-microglobulin amyloidosis in chronic renal failure // *N. Engl J. Med.* – 1990. – N 323. – P. 1070-1071.

поступила в редакцию 05.02.2011  
принята к печати 14.03.2011