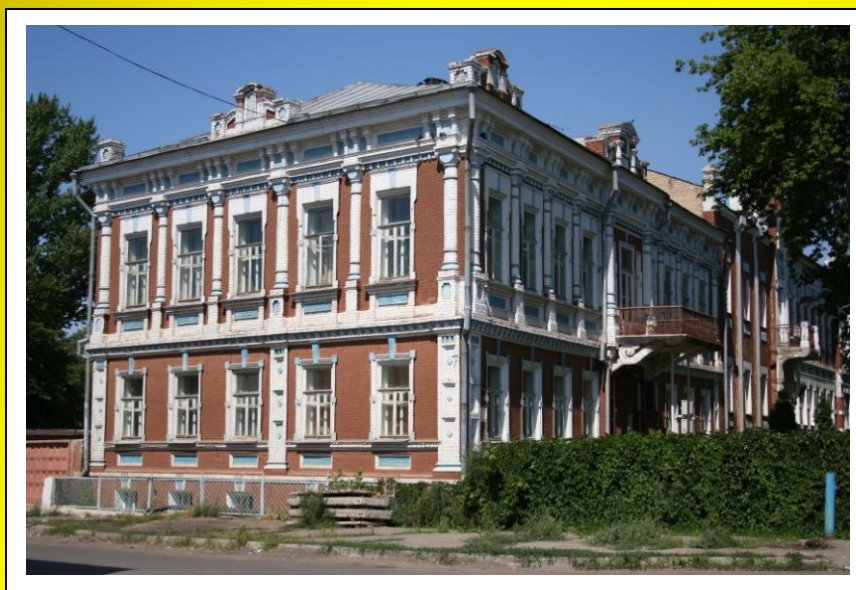


ISSN 2304-9081

Учредители:
Уральское отделение РАН
Оренбургский научный центр УрО РАН

Бюллетень
Оренбургского научного центра
УрО РАН
(электронный журнал)



2013 * № 4

On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

© А.А. Вялкова, И.В. Зорин, 2013

УДК 612.017.11

А.А. Вялкова¹, И.В. Зорин¹,

РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- β В ФОРМИРОВАНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У ДЕТЕЙ С ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ

¹ Оренбургская государственная медицинская академия, Оренбург, Россия

² Городская клиническая больница № 6, Оренбург, Россия

Цель исследования – установить значение трансформирующего фактора роста- β в прогрессировании интерстициального фиброза у детей с рефлюкс-нефропатией. Обследовано 158 детей с тубуло-интерстициальным поражением почек на разных стадиях формирования нефросклероза и 40 пациентов с ПМР без признаков интерстициального фиброза. Контрольную группу составили 30 детей без органической патологии почек. Всем детям после проведения нефро-урологического обследования (экскреторная урография, цистография), нефросцинтиграфии, УЗИ почек с доплерографией сосудов выполнено определение в суточном объеме мочи методом трансформирующего фактора роста- β . При формировании и прогрессировании нефросклероза происходит увеличение продукции и экскреции с мочой трансформирующего фактора роста- β .

Ключевые слова: рефлюкс-нефропатия, прогрессирование, интерстициальный фиброз, клеточно-молекулярные механизмы, интерлейкины, пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

A.A. Vyalkova¹, I.V. Zorin^{1,2}

THE ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β IN FORMATION AND PROGRESSION OF INTERSTITIAL FIBROSIS IN CHILDREN WITH VESICO URETERIC REFLUX

¹ Orenburg State Medical Academy, Orenburg, Russia

² Municipal City Clinical Hospital № 6, Orenburg, Russia

The aim of the study was to establish participation of transforming growth factor- β (TGF- β) in renal scarring in children with reflux nephropathy. We examined 158 children with reflux nephropathy (RN) in different stages of renal scarring and 40 patients with VUR without interstitial fibrosis. Control group consisted of 30 children without organic kidney damage. Patients underwent ultrasound examination of the kidneys, including color Doppler, DMSA scan, excretory urography, 24 hours blood pressure monitoring, examination of TGF- β by ELISA in urine excreted in 24 hours. We established increase of production and excretion of TGF- β in patients with VUR without renal scars and children with RN in different stages of renal scarring.

Key words: reflux nephropathy, progression, interstitial fibrosis, cellular and molecular mechanisms, interleukins, vesico ureteric reflux.

У детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) прогрессирование поражения почек с формированием нефросклероза вплоть до развития

хронической почечной недостаточности (ХПН), требующей проведения заместительной терапии, а в последующем трансплантации почек, является одной из актуальных проблем нефрологии [6, 10, 14, 23, 24, 45].

Механизмы прогрессирования – это факторы (или группа факторов), приводящие к развитию нефросклероза, который может рассматриваться как патологический ответ организма на альтерацию тканей иммунной или неиммунной природы [2, 4, 20, 28, 31, 34]. В последнее десятилетие пристальное внимание в механизмах прогрессирования заболеваний почек уделяется факторам роста [7, 16, 21, 27, 32, 35].

Факторы роста – это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие коротко-дистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий [5]. Факторы роста определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток [29]. Факторы роста – гормоноподобные молекулы, действие которых на клетку-мишень опосредуется высокоспецифичными высокоаффинными мембранными рецепторами. В отличие от классических гормонов большинство факторы роста является молекулами локального (паракринного) действия. Они продуцируются и утилизируются клетками, находящимися в тесной близости. Возможно и аутокринное действие факторы роста, то есть действие на ту же клетку, которая секретировала данный цитокин.

К системе цитокинов и факторов роста в настоящее время относят около 200 индивидуальных полипептидных веществ [25]. Классификация факторов роста может проводиться по их биохимическим и биологическим свойствам, а также по типам рецепторов, посредством которых они осуществляют свои биологические функции.

В настоящее время 37 интерлейкинов имеют цифровые обозначения (ИЛ-1 – ИЛ-37), остальные цитокины буквенные: CSF (колониестимулирующие факторы), OSM (онкостатин M), LIF (фактор, ингибирующий лейкозные клетки), NGF (фактор роста нервов), CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), TNF (фактор некроза опухолей), интерфероны (INF) и др. Цитокины иммунной системы (ИС) можно условно подразделить на 4 следующие группы: гемопоэтические факторы (CSF-G,-M,-GM, ИЛ-3 и ИЛ-7, эритропоэтин) – стимуляторы роста и созревания незрелых кроветворных клеток; регуляторы естественного иммунитета – провоспалительные цитокины (IFN- α , IFN- β ,

ИЛ-1 и ИЛ-6, TNF- α , хемокины - ИЛ-8, MCP-1, RANTES и др.), участвующие в неспецифической защите организма от бактериальных и вирусных инфекций, основными мишенями которых являются клетки-фагоциты – макрофаги и гранулоциты; цитокины, регулирующие специфические иммунные реакции (ИЛ-2 и ИЛ-4, трансформирующий фактор роста (TGF- β) и др.), участвующие в активации, росте и дифференцировке зрелых лимфоцитов; цитокины, регулирующие воспалительные реакции, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа (INF- γ , лимфотоксин, ИЛ-5, ИЛ-10 и др.), основной функцией которых является активация неспецифических эффекторных клеток – цитотоксических макрофагов и естественных киллеров [51].

К склерозирующим факторам роста относится трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β). Он обладает хемотаксической активностью для моноцитов, Т-лимфоцитов, нейтрофилов и фибробластов; подавляет продукцию ИЛ-2, зависимую пролиферацию Т-лимфоцитов и экспрессию рецептора для ИЛ-2; подавляет продукцию иммуноглобулинов (за исключением – IgA; повышается); стимулирует продукцию цитокинов моноцитами и подавление активности клеток по мере их созревания; подавляет пролиферацию эпителиоцитов, эндотелиоцитов, фибробластов, Т и В лимфоцитов; оказывает двойственное действие на мезангиоциты (в низких концентрациях – митогенное, в высоких – подавляющее), способствует синтезу и метаболизму внеклеточного матрикса; повышает продукцию белков матрикса (коллагена и протеогликанов), снижает резорбцию матрикса, повышает продукцию интегринов, необходимых для взаимодействия клеток и матрикса [17].

Поскольку факторы роста являются локальными медиаторами, более целесообразно измерять их уровни в соответствующих тканях после экстракции тканевых протеинов или в естественных жидкостях, например, в слезе, смывах из полостей, моче, спинномозговой жидкости и др. Уровни цитокинов в сыворотке или других биологических жидкостях отражают текущее состояние работы иммунной системы, то есть синтез цитокинов клетками организма *in vivo*.

С.С. Пауновой показано влияние дисбаланса продукции цитокинов и факторов роста на формирование инфильтративно-склеротических изменений в почках у больных с ПМР [15, 17, 18]. Однако работ, посвященных значению ТФР- β в прогрессировании нефросклероза у пациентов с рефлюкс-нефропатией, нам не встретилось. Вот почему изучение вопросов роли ТФР- β

в прогрессировании склеротических изменений в почках у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом является актуальным [8, 40, 41, 47, 54, 57].

Материалы и методы обследования.

Нами проведено полное нефро-урологическое обследование 158 детей с тубуло-интерстициальным поражением почек на разных стадиях формирования нефросклероза и 40 пациентов с ПМР без признаков интерстициального фиброза. Контрольную группу составили 30 детей без органической патологии почек. Возраст обследованных детей варьировал от 1 года до 17 лет (средний возраст $10,05 \pm 2,14$ лет).

Диагноз РН верифицировался на основании критериев, предложенных J.M. Smellie, включающих клиничко-anamnestические и параклинические (рентгено-урологические, радиологические, эхографические, функциональные, лабораторные) данные [39, 55].

Верификация ПМР проводилась в соответствии с критериями, разработанными Комитетом по интернациональному изучению пузырно-мочеточникового рефлюкса в 1981 г. Степень ПМР диагностировалась на основании степени заброса контрастного вещества и дилатации чашечно-лоханочной системы почек при проведении микционной цистографии.

В результате проведенного обследования были выделены следующие группы клинического наблюдения:

1. дети с ПМР без признаков интерстициального фиброза (n=40);
2. дети с рефлюкс-нефропатией А (n=30);
3. дети с рефлюкс-нефропатией В (n=30);
4. дети с рефлюкс-нефропатией С (n=30);
5. дети с рефлюкс-нефропатией D (n=28).

Контрольную группу составили дети (n=30) без органической патологии почек.

Всем детям, включенным в исследование, проводилось полное нефро-урологическое клиничко-параклиническое обследование с использованием современных методов диагностики. Лабораторно верифицировался мочево́й синдром (лейкоцитурия, протеинурия, в том числе микроальбуминурия, бактериурия, микрогематурия). Функциональное состояние почек оценивалось пробами Реберга с поправкой по формуле Шварца, Зимницкого, определением показателей экскреции титруемых кислот, аммиака в суточном объеме мочи [1]. Пациентам проводились ультразвуковое исследование почек, в том

числе с определением показателей внутривисочечной гемодинамики по данным доплерографии ренальных сосудов (измерение систолических и диастолических скоростей кровотока, индексов резистивности), а также режиме центрального доплеровского картирования; нефросцинтиграфия с определением участков нефросклероза, показателей ангиографии и экскреторной функции почек [3, 11, 12, 13, 22, 30]. Синдром ренальной артериальной гипертензии диагностировался на основании проведенного по показаниям суточного мониторинга артериального давления [9].

Клинико-параклиническое обследование детей и проспективное наблюдение за ними проводились на базе Регионального детского нефроурологического центра (научный руководитель – зав. кафедрой факультетской педиатрии, д.м.н., профессор А.А. Вялкова) в Городской клинической больнице № 6 г. Оренбурга (главный врач – к.м.н. А.И. Карпов).

Всем детям проводилось определение в моче, экскретируемой за 24 часа, цитокинов ТФР- β [52]. Сбор мочи проводился на общем режиме в течение суток; отбор образцов мочи, по 15 мл каждый, осуществляется из общего объема после измерения суточного диуреза. Материал хранился при -20°C до проведения анализа. Для измерения уровней изучаемых цитокинов и факторов роста использовались наборы для иммуноферментного анализа: “The BioSource Human TGF- β ELISA”, (BIOSOURCE, США). Применение их основано на “сэндвич”-методе твердофазного энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay), принцип которого заключается в качественном и количественном определении изучаемого антигена путем его послойного связывания со специфичными к нему моноклональными антителами, фиксированными на поверхности лунок 96-местной планшеты. При добавлении к ним изучаемых образцов или стандартов исследуемый антиген связывается с иммобилизованными антителами. После удаления методом отмывания не связавшихся протеинов в лунки добавляются поликлональные антитела, связанные с энзимом. Они наслаиваются на иммобилизованный в ходе первой инкубации антиген по принципу “сэндвича”. После этого их излишек отмывается и в лунки добавляется раствор хромогенного субстрата, который, прореагировав с энзимом, дает характерное окрашивание. По интенсивности последнего оценивается содержание в пробе исследуемого антигена. Выполнение исследований методом ИФА проводилось на многофункциональном анализаторе «Clima» (Финляндия).

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере Pentium П-233 в операционной среде Windows 98 с помощью прикладного комплекта программ Microsoft Office с использованием электронных таблиц Excel.

Результаты и их обсуждение.

При сравнении результатов суточной экскреции с мочой ТФР- β больных с ПМР без признаков нефросклероза, детей с рефлюкс-нефропатией (РН) на разных стадиях нефросклероза установлены существенные различия продукции и выделения ТФР- β у пациентов всех сравниваемых групп.

Нами установлены различия ($p < 0,001$) суточной экскреции с мочой трансформирующего фактора роста- β у детей с ПМР без признаков нефросклероза и пациентов с рефлюкс-нефропатией А. При формировании склеротических изменений в почках у детей с ПМР происходит увеличение продукции ТФР- β , что доказывается результатами суточной экскреции с мочой этого фактора роста у детей с ПМР ($7,62 \pm 0,25$ пг/мл) и рефлюкс-нефропатией А ($8,57 \pm 0,34$ пг/мл). По мере прогрессирования интерстициального фиброза доказано увеличение продукции ТФР- β у пациентов с рефлюкс-нефропатией (табл.).

Таблица. Показатели суточной экскреции с мочой ТФР- β у пациентов с ПМР и рефлюкс-нефропатией ($M \pm m$)

Показатели	ПМР (n=40)	Степень тяжести РН			
		А ст. (n=30)	В ст. (n=30)	С ст. (n=30)	Д ст. (n=28)
ТФР- β , пг/мл	$7,62 \pm 0,25$	$8,57 \pm 0,34$	$9,84 \pm 0,26$	$12,45 \pm 0,21$	$16,18 \pm 0,38$

Таким образом, как при формировании нефросклероза, так и по мере его прогрессирования у детей с ПМР и рефлюкс-нефропатией отмечается увеличение продукции и экскреции в суточном объеме мочи ТФР- β .

Полученные результаты суточной экскреции с мочой ТФР- β отражают процессы фиброгенеза в почках у детей с ПМР при формировании и прогрессировании рефлюкс-нефропатии, зависящие от стадии нефросклероза. Сле-

довательно, прогрессирование рефлюкс-нефропатии протекает по законам воспаления с преобладанием его пролиферативной стадии.

Превалирование процессов фиброгенеза над процессами резорбции и утилизации экстрацеллюлярного матрикса приводит к нарушению ремодулирования соединительной ткани и прогрессированию нефросклероза у детей с рефлюкс-нефропатией [42, 50].

Изучение процессов прогрессирования интерстициального фиброза открывает перспективу создания препаратов для патогенетической терапии рефлюкс-нефропатии, а также профилактики прогрессирования нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [19, 36].

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев А.П., Перевезенцева Ю.Б., Румянцева И.В. Методы функциональной диагностики вторично-сморщенной почки. Актуальные проблемы педиатрии и детской нефрологии. СПб., 2001: 200-203.
2. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек. Нефрология. 1999. 3 (4): 23-26.
3. Головачева Е.И. Клинико-гемодинамическая характеристика рефлюкс-нефропатии у детей: автореф. дис. ...канд.мед.наук. Оренбург, 2002. 23 с.
4. Гриценко В.А., Бухарин О.В., Вялкова А.А. Факторы риска развития пиелонефрита у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1999. 6: 18-24.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. СПб.: «ЭлбиСПб», 1999. 618 с.
6. Игнатова М.С. Распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2000. 45 (1): 24-29.
7. Картамышева Н.Н. Тубулоинтерстициальные изменения при хронических заболеваниях почек у детей. Дисс. ...канд. мед. Наук. М., 2002. 166 с.
8. Кучеренко А.Г., Паунова С.С., Смирнов И.Е., Хворостов И.Н. Цитокины при некоторых формах обструктивных уропатий у детей. Вопросы современной педиатрии. 2004. 3 (2): 82-83.
9. Ледяев М.Я. Суточное мониторирование артериального давления в педиатрии (методические рекомендации) / Под ред. В.И. Петрова. Волгоград, 1998. 20 с.
10. Николаев Ю.Я. Хроническая почечная недостаточность: клиника, диагностика и лечение. РМЖ. 2000. 8 (3): 138-142.
11. Ольхова Е.Б. Эхографическая оценка почек при рефлюкс-нефропатии у детей. Детская хирургия. 1999. 5: 27-31.
12. Ольхова Е.Б. Эхографические аспекты нефросклероза детей. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. 2000. 2: 136-142.
13. Ольхова Е.Б., Крылова Е.М., Ефремова И.И. Возможности ультразвуковой оценки состояния почек при рефлюкс-нефропатии у детей. Эхография. 2001. 2 (1): 61-67.
14. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб, 1997: 529-546.
15. Паунова С.С. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей : автореф. дис. ...докт. мед.наук. М., 2004. 25 с.
16. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Ольхова Е.Б. Интерлейкины и фактор некроза опухоли у детей с рефлюкс-нефропатией. Вопросы современной педиатрии. 2003. 2 (1): 267-268.
17. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е. и др. Цитокины в формировании реф-

- люкс-нефропатии у детей. Нефрология и диализ. 2003. 5 (3): 207-211.
18. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е. и др. Факторы роста при рефлюкс-нефропатии у детей. Вопросы современной педиатрии. 2004. 3 (2): 85.
 19. Маковецкая Г.А., Русакова Н.В., Мазур Л.И. Перспективы развития профилактического направления в нефрологии. Росс. вестн. перинатол. и педиатр. 2003. 3: 43-45.
 20. Ранняя диагностика рефлюкс-нефропатии у детей: Информационно-методическое письмо / Под ред. А.А. Вялковой. Оренбург, 2002. 18 с.
 21. Ратнер М.Я. Современные представления о значении медиаторов в патогенезе фиброза почечного интерстиция. Тер.архив. 1997. 12: 87-88.
 22. Рентгенодиагностика в медицине: Руководство для врачей в 2-х томах / Под ред. В.Ф. Босина и М.А. Филиппкина. М.: Медицина, 1998. Т.2: 13-46.
 23. Вербицкий В.И., Мачехина Л.Ю., Чугунова О.Л. и др. Рефлюкс-нефропатия у детей раннего возраста. Матер. II съезда педиатров-нефрологов России. М., 2000: 89-93.
 24. Аксенова М.Е., Турпитко О.Ю., Гусарова Т.Н. и др. Роль инфекции мочевой системы в формировании рефлюкс-нефропатии у детей. Нефрология и диализ. 2001. 2: 296-297.
 25. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. СПб.: Лань, 1997. 304 с.
 26. Соматические болезни у детей: Руководство для врачей / Под ред. М.С. Игнатовой. Москва-Оренбург, 2002. 669 с.
 27. Тареева И.Е. Тубулоинтерстициальные нефропатии. Русский медицинский журнал. 1997. 6: 22-26.
 28. Томилина Н.А. Механизмы прогрессирования почечной недостаточности. Матер. междунар. нефрологического симпозиума. М., 1998: 7-13.
 29. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 429с.
 30. Хрущева Н.А. Ультразвуковое доплеровское исследование почек в диагностике рефлюкс-нефропатии у детей. Матер. IV Росс. Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2005: 236.
 31. Шейман Д.А. Патофизиология почки. СПб: БИНОМ; Невский диалект, 1999: 64-79.
 32. Шубин М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса. Арх. патол. 1997. 59 (2): 3-9.
 33. Armstrong L., Jordan N., Millar A. Interleukin 10 (IL-10) regulation of tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes. Thorax. 1996. 51: 143-149.
 34. Bohle A., Muller G.A., Weirmann M. et al. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial nephritis. Kidney Int. 1996. 54: 52 -59.
 35. Brenner B.M., Levine S.A. Approaches to remission and regression of chronic renal diseases. J. Nephrol. 1999. 3: 81-83.
 36. Charles P., Elliott M., Davis D. et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors and acute - phase proteins following anty TNF-alfa therapy of rheumatoid arthritis. J.Immunol. 1999. 163: 1521-28.
 37. Chernoff A.E., Granowitz E.V., Shapiro L. et al. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. Inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. J. Immunol. 1995. 154: 5492-5499.
 38. Clarke C.J., Hales A., Hunt A., Foxwell B.M. IL-10-mediated suppression of TNF-alpha production is independent of its ability to inhibit NF kappa B activity. Eur J Immunol. 1998. 28: 1719-1726.
 39. Dillon M., Chulananda G. Reflux Nephropathy. JASN. 1998. 9: 2377-83.
 40. Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. Kidney Int. 1996. 49: 578-597.
 41. El Nahas A.M. Progression of chronic renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J, eds./ Comprehensive Clinical Nephrology. New York: Mosby Harcourt. 2000: 67-1-67-10.
 42. Fukui N., McAlinden A., Zhu Y. et al. Processing of type II procollagen amino propeptide by matrix metalloproteinases. J Biol Chem. 2002. 277 (3): 2193-2201.

43. Georgescu L., Vakkalanka R.K., Elkon K.B., Crow M.K. Interleukin-10 promotes activation-induced cell death of SLE lymphocytes mediated by Fas ligand. *J Clin Invest.* 1997. 100: 2622-2633.
44. Goldman M., Stordeur P. Interleukin-10 as a anti-stress cytokine. *European Cytokine Network.* 1997. 8 (3): 301-302.
45. Hari P., Singla I.K., Mantan M. et al. Chronic renal failure in children. *Indian Pediatr.* 2003. 40 (1): 1035-1042.
46. Kitching A.R., Katerolos M., Mudge S.J. et al. Interleukin-10 inhibits experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol.* 2002. 128 (1): 36-43.
47. Klahr S., Morrissey J.J. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease. *Kidney Int Suppl.* 2000. 75: S7-14.
48. Leon L.R., Kozak W., Kluger M.J. Role of IL-10 in inflammation. Studies using cytokine knockout mice. *Ann N Y Acad Sci.* 1998. 856: 69-75.
49. Lonnemann G., Shapiro L., Engler-Blum G. et al. Cytokines in human renal interstitial fibrosis. I. Interleukin-1 is a paracrine growth factor for cultured fibrosis-derived kidney fibroblasts. *Kidney Int.* 1995. 47 (3): 837-844.
50. Menu P., Polci R., Festucci F. Mechanisms of repair after kidney injury. *Journ Nephrol.* 2003. 16 (2): 186-195.
51. Mezzano S., Droguett M.A., Burgos M.E. et al. Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokines and myofibroblasts in human membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2000. 57: 147-158.
52. Ninan G.K., Jutley R.S., Eremin O. Urinary cytokines as markers of reflux nephropathy. *J Urol.* 1999. 162 (5): 1739-1742.
53. Remuzzi G., Ruggenenti P., Begnini A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int.* 1997. 51: 2-15.
54. Rovin B. Chemokines as therapeutic targets in renal inflammation. *Am J Kidney Dis.* 1999. 34 (4): 761-767.
55. Smellie J.M. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *J. Pediatr. Nephrol.* 1998. 12: 727-736.
56. Vicioso M-A., Garaud J-J., Reglier-Poupet H. et al. Moderate inhibitory effect of interleukin-10 on human neutrophil and monocyte chemotaxis in vitro. *European Cytokine Network.* 1998. 9 (3): 247-254.
57. Wong W., Singh A.K. Urinary cytokines: clinically useful markers of chronic renal disease progression? *Current Opinion in nephrology and hypertension.* 2001. 6: 807-811.

Поступила 29.10.2013

(Контактная информация: Зорин Игорь Владимирович - к.м.н., доцент Оренбургской государственной медицинской академии; E-mail: zorin2000@yandex.ru)