© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.611-002-036.12-037:612.112.94

С.И.Рябов, И.А.Ракитянская, И.И.Трофименко, И.Г.Каюков, Ю.А.Ермаков

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ TDT+-КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА. СООБЩЕНИЕ I

S.I.Ryabov, I.A.Rakityanskaya, I.I.Trofimenko, I.G.Kayukov, Yu.A.Ermakov

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE AMOUNT OF TDT+ CELLS IN THE PERIPHERAL BLOOD FOR PROGRESSING CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS. COMMUNICATION I

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Обследованы 68 больных с активным течением ХГН (при разных морфологических формах), наблюдавшихся в клинике в течение более 10 лет. В этой группе больных было проведено сопоставление клинико-лабораторных признаков обострения с содержанием в периферической крови TdT-позитивных лимфоидных предшественников и абсолютных значений ИС в РБТ на митоген ФГА. Установлено, что содержание TdT+-клеток снижалось за 2,47—2,7 года до появления признаков рецидива ХГН (увеличение суточной протеинурии и повышение креатинина сыворотки крови). Раннее снижение содержания TdT+-клеток в крови, которое является следствием неполноценной продукции их в костном мозге, требует своевременной коррекции системы раннего лимфопоэза. Высказывается предположение, что снижение молодых лимфоидных элементов, обладающих трофической функцией, участвуя в процессах регенерации почечной ткани, обуславливает развитие необратимых изменений в нефроне, следствием чего и являются указанные клинические проявления.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, прогрессирование, TdT+-клетки, индекс стимуляции.

ABSTRACT

The investigation was performed in 68 patients with active course of chronic glomerulonephritis (with different morphological forms) observed in the clinic during more than 10 years. Clinico-laboratory signs of exacerbation were analyzed in comparison with the amount of TdT positive lymphoid precursors and absolute values of stimulation index in BTR to FGA mitogen. It was found that the amount of TdT+ cells had decreased 2.47—2.7 years before the appearance of symptoms of recurrent chronic glomerulonephritis (increased diurnal proteinuria and elevated blood serum creatinin). Early reduction of the amount of TdT+ cells in the blood due to inferior production of them in the bone marrow requires timely correction of the system of early lymphopoiesis. It is supposed that the lowered amount of young lymphoid elements having the trophic function participating in the process of the renal tissue regeneration is responsible for the development of irreversible alterations in the nephron resulting in the clinical symptoms in question.

Key words: chronic glomerulonephritis, progressing, TdT+ cells, stimulation index.

ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени до конца не ясны факторы, определяющие прогрессирование хронического гломерулонефрита (ХГН). Высказывается мнение о значимости иммунных, гемодинамических и метаболических механизмов. Данная работа посвящена изучению иммунных нарушений, играющих наибольшую роль в патогенетических механизмах, а точнее поражению в системе лимфопоэза. Определяющей субпопуляцией лимфоидного ростка являются ранние, недифференцированные клетки, несущие маркерный фермент — терминальную дезоксинуклеотидилтрансферазу — TdT+-клетки и оцениваемые как стволовые клетки лимфопоэза. Интерес к этой клетке обусловлен тем, что нами совместно с А.Г.Бабаевой и соавт. в экспериментальной работе [1] была показана способность TdT+-клеток приобретать трофическую и морфогенетическую функции и участвовать в процессах поддержания физиологической и регенераторной репарации ткани.

Впервые о трофической и морфогенетической функции лимфоцитов в нашей стране сообщил в своих работах Г.К. Хрущов в 1945 г., выдвинув концепцию стимулирующей функции лейкоцитов в восстановительном процессе на основе полученных экспериментальных данных. Таким образом, была обоснована принципиально другая роль мононуклеаров в регенераторных процессах, протекающих в тканях, и объяснено присутствие большого количества этих клеток в интенсивно обновляющихся органах [2]. Такое представление о роли лимфоцитов дало возможность объяснить восстановление эпителиальных структур фильтрующего аппарата почки и большой значимости состояния микроокружения в этом процессе.

В соответствии с этой концепцией ранние лимфоидные элементы не только стимулируют физиологическую пролиферацию в норме, но и компенсируют рабочую снашиваемость клеточных элементов. Активность самого фермента TdT составляет доли процента от запаса его активности внутри ядра клетки. Высокий уровень реутилизации продуктов катаболизма нуклеиновых кислот в ткани тимуса, по данным D.McPhee и соавт. [12], составляет не менее 60%. Выявленная нами [3, 5, 8] недостаточная продукция удельной активности TdT-фермента на уровне костно-мозгового кроветворения, а также низкое относительное и абсолютное содержание TdT+-клеток в периферическом русле у больных с ХГН послужили основанием предположить наличие депрессии гена, кодирующего TdT-фермент на этапе дифференцировки раннего лимфопоэза.

P.C.Kung и соавт. [11] показали, что фермент TdT способен дифференцированно вести концевое включение определенного субстрата, так же как и отдавать предпочтение затравкам с определенным нуклеотидным составом, т. е. это и означает его способность направленно изменять соотношение нуклеотидов в общем фонде. Последнее при определенных условиях может либо способствовать прохождению матричных синтезов, либо их ограничивать. Это также говорит о причастности TdT-фермента к обеспечению матричного синтеза ДНК как в условиях физиологической пролиферации клеток, так и в условиях патологии, т. е. способности фермента восстанавливать утраченные клеточные структуры органа и его метаболизм. Выходя во внеклеточное пространство, TdT-фермент способен осуществлять синтез олигомерных дезоксирибонуклеотидных фрагментов, усиливая синтез ДНК. На модели культуры мононуклеаров периферической крови при добавлении экзогенного TdT-фермента нам удалось показать обратно пропорциональное усиление синтеза ДНК по отношению к предсуществующему уровню данного процесса. На основании этой экспериментальной работы, группа авторов [10] в 1983 г. сделали вывод о том, что лимфоциты реутилизируют пластический материал при интенсивном синтезе ДНК, а TdT-фермент относится к факторам трофического обеспечения синтеза лимфоидных клеток. Обычно стимуляция синтеза ДНК и усиление пролиферации лимфоцитов является результатом активации наиболее общего и неспецифического механизма, включающего в себя умеренную деструкцию части лимфоидных элементов.

Существует неразрывная связь между содержанием удельной активности фермента, TdT+-клетками и пролиферативной активностью лимфоцитов in vitro (как спонтанной, так и в присутствии неспецифических митогенов). Эта связь нарушается или даже полностью разрывается при прогрессировании ХГН и развитии хронической почечной недостаточности (ХПН). Пролиферативная активность лимфоцитов in vitro оценивается в реакции бласттрансформации (РБТ), которая рассматривается как идеальная модель пролиферативных процессов в организме. РБТ лимфоцитов является стереотипной неспецифической реакцией лимфоидной ткани в ответ на различные стимуляторы. При этом наблюдается увеличение в клетках активности фермента нематричной полимеризации дезоксинуклеотидов — терминальной TdT [10].

Ранее нами показано [5], что фермент не обладает самостоятельным стимулирующим свойством, но способствует более полному протеканию РБТ, в том случае, когда имеет место его дефицит, т. е. недостаточное содержание TdT+-клеток в крови у больных с ХГН.

Все сказанное выше и наши собственные результаты, указывающие на недостаток продукции этих клеток (TdT+) в костном мозге у больных с ХГН, дальнейшее их уменьшение в крови по мере прогрессирования заболевания, связь количества этих лимфоцитов с обеспечением процессов утилизации ^{3}H-тимидина в синтез ДНК в РБТ, послужило причиной проведения данной работы.

Целью работы явилось выявление диагностической и прогностической значимости уменьшения в крови TdT+-клеток, вплоть до их исчезновения при прогрессировании заболевания, и параллельная оценка диагностической и прогностической значимости пролиферативной активности лимфоцитов в РБТ при прогрессировании ХГН и развитии начальной ХПН. При этом мы попытались сопоставить эти данные во времени, на протяжении длительного (до 13 лет и более) срока наблюдения за больными. Важно было получить ответ на самый главный воп-

рос — что меняется во времени раньше: иммунологические показатели (TdT+-клетки и индекс стимуляции в РБТ лимфоцитов) или клинико-лабораторные, характеризующие обострение ХГН и развитие ХПН (суточная потеря белка — СПБ, концентрация креатинина в сыворотке крови, артериальная гипертензия)?

Получить ответ на этот вопрос можно только методом временного статистического анализа, проведя наблюдение за этими показателями у больных с ХГН в течение нескольких лет.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено у 68 больных с ХГН с разной морфологической формой; в данной группе у каждого пациента клинико-лабораторные исследования выполнялись не менее 8 раз в различные сроки, максимальный срок наблюдения составил более 20 лет (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-морфологическая характеристика больных

Признак	Количество больных
МезПГН	14
МПГН	25
МГН	16
ФСГС	11
ГМИ	2
Всего	68
Мужчины	48
Женщины	20
Максимальный срок наблюдения, дни/годы	8125/22

Примечание. МезПГН — мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит; МПГН — мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит; МГН — мембранозный гломерулонефрит; ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз; ГМИ — гломерулонефрит с минимальными изменениями.

Обострение ХГН оценивалось по трем наиболее четким критериям: 1) суточной протеинурии; 2) артериальной гипертензии; 3) нарастанию креатинина сыворотки крови.

При этом учитывалось, что наиболее неблагоприятным признаком течения ХГН являются не столько абсолютные значения протеинурии, сколько резкие (более, чем в 3 раза) перепады уровня суточной потери белка. С точки зрения статистического анализа, перечисленные клинические критерии можно учесть, оценивая средние значения суточной протеинурии за весь период наблюдения и ее дисперсию (как основной показатель изменчивости). Соответственно, для каждого исследуемого больного рассчитывали среднее значение и вариабельность (дисперсия), оцениваемую по уровню стандартного квадратичного отклонения, суточной протеинурии. При этом высокая величина вариабельности, отражая высокие колебания протеинурии за время наблюдения, являлась показателем (признаком) частых переходов от обострений к ремиссиям. В исследуемой группе больных средняя протеинурия и дисперсия составили 3,88 г/сут и 2,40 г/сут, соответственно.

Для динамического анализа формировались временные серии, т.е. для каждого дня от начала заболевания вычислялось среднее арифметическое из клинико-иммунологических показателей для исследуемых больных. Подобным образом рассчитывалась соответствующая дисперсия.

Данные временных серий подвергались экспоненциальному сглаживанию. При этом максимальная ошибка сглаживания не превышала 10%.

Интерполяция полученных данных проводилась методом наименьших квадратов. Полученные графики подвергались визуальному анализу. Кроме того, между клинико-лабораторными данными и результатами иммунологического исследования рассчитывалась множественная регрессия во времени. Там, где множественная регрессия оказывалась достоверна, т. е. имелась достоверная статистическая связь между временем, клиническим или лабораторным и иммунологическим показателями, методом кусочно-линейной регрессии рассчитывалась точка перелома для клинико-лабораторных и иммунологических показателей. При этом, согласно правилам математической статистики, предполагалось, что если все точки множественной регрессии связаны между собой во времени, то связаны между собой и точки перелома кусочно-линейной регрессии [9].

Характеристика областей перелома двух связанных в множественной регрессии показателей позволяет оценить их пространственно-временное воздействие (опережение, запаздывание, синхронность).

Исследование содержания в периферической крови TdT+-клеток проводилось с помощью моноклональных антител фирмы «Дако», меченных Fitc.

Пролиферативная активность лимфоцитов оценивалась по способности к утилизации ^{3}H-тимидина в синтез ДНК пролиферирующих клеток в реакции бласттрансформации (РБТ) лимфоцитов по методу C.Schutt и соавт. с использованием митогена фитогемагглютинина-Р (ФГА-Р, «Sigma»), добавляемого в количестве 15 мкл на стандартное количество лимфоцитов 2×10^5 в 200 мкл культуральной среды (среда Игла) и 20% аутоплазмы. ^{3}H-тимидин добавляли в количестве 37 кБк на последние 24 ч. Результаты оценивали на β-спектрометре.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении анализа полученных клинико-лабораторных данных в исследуемой группе с активным течением заболевания показано, что после периода относительно стабильных цифр среднего артериального давления (САД) (133 мм рт. ст.) до 2000-го дня болезни, имеется неуклонное появление некорригируемой артериальной гипертензии с нарастанием САД, вплоть до конца наблюдения (7200 дней), с достижением максимальных цифр — 165 мм рт. ст.

Отсутствие статистически достоверных точек перелома для изменения САД свидетельствует о монотонном характере изменения САД по мере прогрессирования заболевания. Последнее подтверждается высоким значением достоверности линейной регрессии между артериальным давлением и сроком заболевания ($r=0,248$, $p<0,001$, $n=896$).

Методом кусочно-множественной регрессии в группе с активным течением ХГН выявлена область перелома изменения суточной протеинурии во времени на сроке 2300,0±5,4 дня ($p<0,001$) при среднем уровне суточной потери белка 7,28±0,02 г/сут ($p<0,001$).

Уровень креатинина сыворотки крови колебался за время наблюдения в пределах 0,1—0,15 ммоль/л с тенденцией к повышению до верхнего значения этих колебаний в конце периода наблюдения, что соответствовало условиям отбора больных (доазотемическая стадия).

Область перелома протеинурии отмечается на сроке 2131,4±12 дней ($p<0,001$) при концентрации креатинина сыворотки крови 0,1590±0,0004 ммоль/л ($p<0,001$).

Далее был проведен анализ взаимосвязи во времени клинико-лабораторных показателей и содержания в периферической крови ранних лимфоидных элементов (TdT+-клеток) и абсолютных значений величины индекса стимуляции (ИС) в РБТ лимфоцитов в присутствии митогена ФГА.

Результаты полученных данных представлены в табл. 2.

При анализе изменения содержания в периферической крови TdT+-клеток, полученного с помощью метода наименьших квадратов у больных при исходно низких цифрах (не выше 3,2%), обращает на себя внимание существенное снижение этого показателя до 0,7% к 1900-му дню от начала заболевания с последующей его стабилизацией на уровне, не превышающем 0,5—0,6% в течение всего дальнейшего периода наблюдения (до 4100-го дня от начала заболевания), при этом у большей части больных отмечается полное отсутствие выхода в периферическое русло TdT+-клеток, т. е. глубокая депрессия раннего лимфопоэза на уровне костно-мозгового кроветворения.

Таблица 2

Результаты множественного регрессионного анализа между клинико-иммунологическими показателями и сроком (дни) от начала заболевания в группе с активным течением ХГН

Клинико-иммунологические показатели	p
СПБ, TdT	p<0,001
САД, TdT	p<0,001
Cr-p , TdT	p<0,001
СПБ, ИС	p<0,001
САД, ИС	p<0,001
Cr-p, ИС	p<0,001

При анализе множественной пошаговой регрессии у больных с активным течением ХГН выявлена достоверная взаимозависимость между:

1) сроком от начала заболевания, уровнем суточной протеинурии и содержанием в крови TdT+-клеток ($p<0,001$);

2) сроком от начала заболевания, средним артериальным давлением и содержанием в крови TdT+-клеток ($p<0,001$);

3) сроком от начала заболевания, уровнем креатинина сыворотки крови и содержанием в крови TdT+-клеток ($p<0,001$).

При анализе точек перелома методом кусочно-линейной регрессии отмечается достоверное опережение времени критических изменений содержания TdT+-клеток в периферической крови (1226±6,6 дня) ($p<0,001$) по сравнению со сроком изменения уровня суточной протеинурии (2300±5,4 дня) ($p<0,001$; рис. 1) и уровня креатинина сыворотки крови (2131±5,4 дня) ($p<0,001$) (рис. 2). Подобные взаимоотношения точек перелома во времени могут свидетельствовать об опережающем изменении содержания TdT+ клеток в крови по отношению к изменению связанных с ними клинических и лабораторных показателей.

При этом критическим уровнем содержания падения TdT+-позитивных клеток в периферической крови является 1,686±0,003% ($p<0,001$).

Анализ динамики изменения абсолютных значений ИС в РБТ лимфоцитов показал постепенное снижение значений ИС при прогрессировании заболевания с 15 до 2 ед. за время наблюдения (2700 дней).

Метод множественной пошаговой регрессии выявил достоверную зависимость между:

1) сроком заболевания, суточной протеинурией и абсолютными значениями ИС в РБТ лимфоцитов крови ($P<0,001$);

2) сроком заболевания, средним артериальным давлением и абсолютными значениями ИС в РБТ лимфоцитов крови ($p<0,001$);

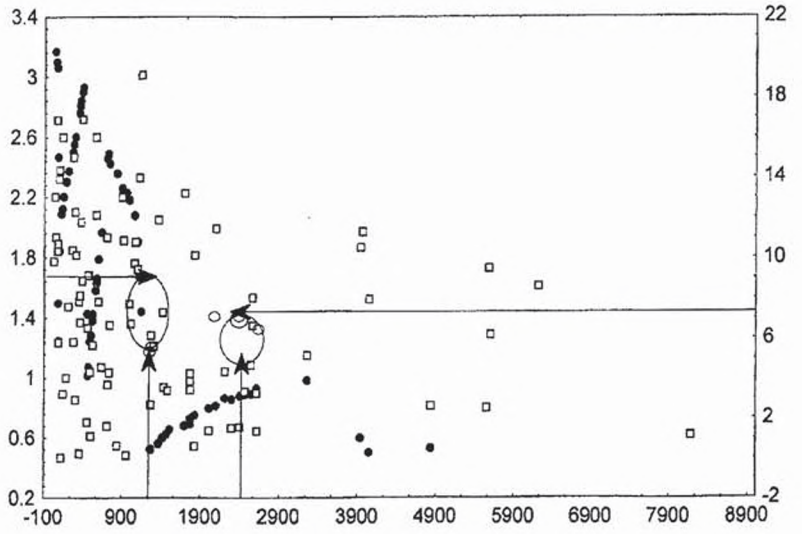

Рис. 1. Динамика изменений во времени (выравнивание по методу наименьших квадратов) содержания ТдТ+-клеток в периферической крови (темные кружки) и суточной протеинурии (светлые квадраты) у больных с активным течением ХГН.

По оси абсцисс — время от начала заболевания (сут); по оси ординат: справа — суточная протеинурия (г/сут), слева — ТдТ+-клетки (%). Стрелками обозначены области перелома эмпирических функций, определенные с помощью кусочно-линейной регрессии. Различие между временем перелома функций достоверно ($p<0,001$).

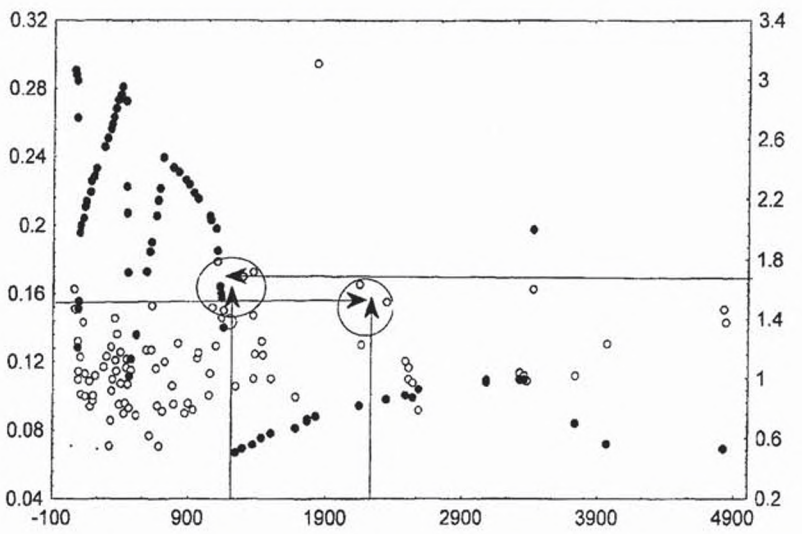

Рис. 2. Динамика изменений во времени (выравнивание по методу наименьших квадратов) содержания ТдТ+-клеток в периферической крови (темные кружки) и концентрации креатинина сыворотки крови (светлые кружки) у больных с активным течением ХГН.

По оси абсцисс — время от начала заболевания (сут); по оси ординат: справа — ТдТ+-клетки (%), слева — концентрация креатинина сыворотки крови (ммоль/л). Остальные обозначения те же, что на рис. 1. Различие между временем перелома функций достоверно ($p<0.001$).

3) сроком заболевания, уровнем креатинина сыворотки крови и абсолютными значениями ИС в РБТ лимфоцитов крови ($p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных вопросов является определение причин и времени наступления обострения. Как правило, удается говорить об обострении только в момент появления клинических и лабораторных признаков ухудшения заболевания. Между тем, наличие возможности предсказывать начало развития обострения способствовало бы своевременному началу терапии и могло бы привести к увеличению времени ремиссии и отодвинуло бы сроки появления почечной недостаточности. Среди возможных факторов, определяющих начало рецидива ХГН, можно указать на иммунологические. Среди них в последние годы наибольшее внимание уделяется изучению клеточного иммунитета, а точнее системе лимфопоэза. Это было подтверждено и в проводимых нами ранее исследованиях [4, 6–8]. Из данных этих работ следует, что наибольшее значение в процессах поддержания физиологической регенерации ткани нефрона играют ранние недифференцированные лимфоидные элементы — TdT+-клетки, способные приобретать и осуществлять трофическую функцию.

За последние 20 лет стало очевидным, что иммунная система, в частности, лимфоидный ряд клеток, осуществляет в организме не только защитную, но прежде всего общерегуляторную функцию. Именно одним из проявлений этой функции и является морфогенетическая активность лимфоидных клеток. В экспериментальной работе, которая была проведена нами совместно с А.Г.Бабаевой и соавт.[1], установлено, что именно TdT+-клетки, а также хелперная фракция лимфоцитов участвуют в процессе регенерации пораженной почечной ткани. В связи с этим крайне интересными являются данные, указывающие на падение содержания в крови TdT+-клеток за 2,7 года (1074 дня) до резкого нарастания суточной протеинурии и за 2,47 года (905 дней) до первого повышения креатинина сыворотки крови. Учитывая способность ранних недифференцированных TdT+-элементов к участию в процессах регенерации ткани нефрона, можно думать о том, что при

их длительном снижении в периферической крови нарушается не только физиологическая регенерация нефрона, но и регенераторная репарация пораженных участков ткани нефрона (в частности, зона базальной мембраны), вследствие этого развивается рецидив ХГН, а при более глубоких изменениях повышается концентрация креатинина сыворотки крови. Поэтому, проводя систематическое исследование субпопуляционного состава периферической крови, можно своевременно выявить момент для проведения иммуностимулирующей терапии, направленной на попытку восстановления раннего лимфопоэза и увеличение выхода в кровь лимфоидных предшественников.

Особое внимание обращает на себя поведение показателя ИС в реакции бласттрансформации лимфоцитов на митоген ФГА. Если вспомнить, что абсолютные значения ИС прямо зависят от количества в периферической крови содержания недифференцированных лимфоидных предшественников с маркером TdT (ρ=0,58) [7], становится ясно, что поведение этих двух показателей — содержание в крови TdT+-клеток и ИС в РБТ лимфоцитов крови на ФГА абсолютно похожи. Известно, что способность лимфоцитов к утилизации ^{3}H-тимидина в синтезе ДНК имеет тенденцию к разбросу — с размахом амплитуды колебаний по типу синусоиды, и абсолютные значения ИС меняются по данным литературы [7, 13] от 3 до 87 ед. Колебания показателя следует считать характерными как для здоровых, так и для больных, с одним исключением — по мере длительности заболевания и прогрессирования ХГН амплитуда размаха колебаний показателя ИС уменьшается, так как снижается и содержание ранних лимфоидных элементов, которые обеспечивают протекание этой реакции. Об этом мы писали ранее [3, 5, 7, 9]. На рис. 3—5 приведены данные показателя ИС, которые имеют асинхронный характер изменений по

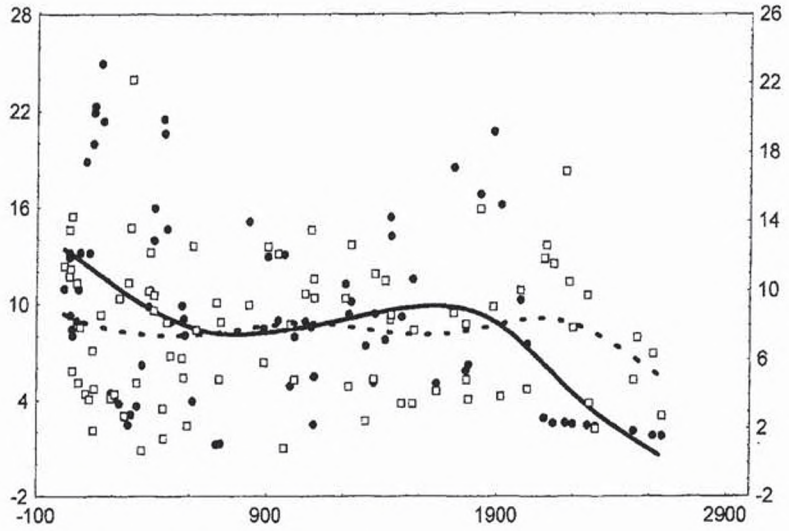

Рис. 3. Динамика изменений во времени абсолютных значений ИС в РБТ лимфоцитов крови (темные кружки, сплошная линия) и суточной протеинурии (светлые квадраты, прерывистая линия) у больных с активным течением ХГН (выравнивание по методу наименьших квадратов).

По оси абсцисс — время от начала заболевания (сут); по оси ординат: справа — суточная протеинурия (г/сут), слева — ИС РБТ(ед.).

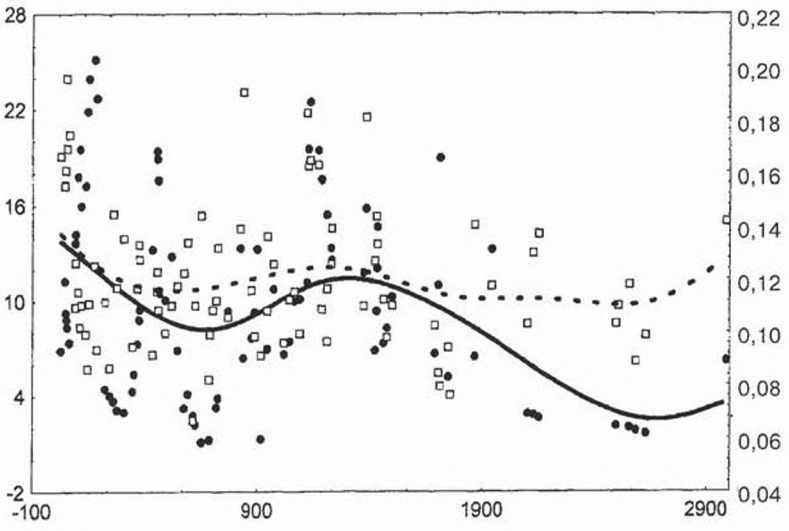

Рис. 4. Динамика изменений во времени абсолютных значений ИС в РБТ лимфоцитов крови (темные кружки, сплошная кривая) и концентрации креатинина сыворотки крови (светлые квадраты, прерывистая кривая) у больных с активным течением ХГН (выравнивание по методу наименьших квадратов).

По оси абсцисс — время от начала заболевания (сут).; по оси ординат: справа — концентрация креатинина сыворотки крови (ммоль/л), слева — ИС РБТ (ед.).

отношению к увеличению суточной протеинурии, креатинина сыворотки крови и артериального давления. Как видно из этих графиков, при прогрессивном увеличении креатинина сыворотки крови, суточной потери белка и появлении стойкой артериальной гипертензии амплитуда колебаний ИС лимфоцитов стойко снижается.

Полученные данные указывают на необходимость регулярного изучения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови в процессе наблюдения за больным. При отсутствии возможности этого анализа можно

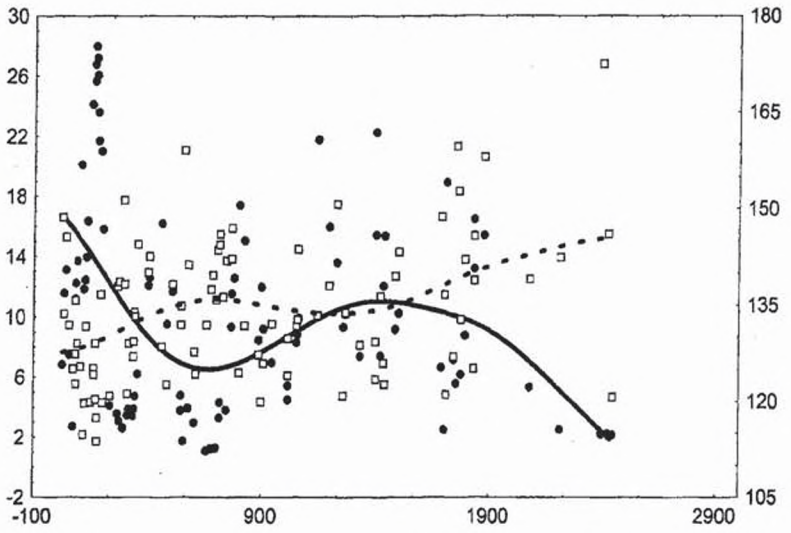

Рис. 5. Динамика изменений во времени абсолютных значений ИС в РБТ лимфоцитов крови (темные кружки, сплошная линия) и среднего артериального давления (светлые квадраты, прерывистая линия) у больных с активным течением ХГН (аппроксимация линейной регрессией).

По оси абсцисс — время от начала заболевания (сут); по оси ординат: справа — среднее артериальное давление (мм рт. ст.), слева — ИС РБТ (ед.).

рекомендовать систематическое исследование РБТ лимфоцитов на ФГА, хотя этот показатель менее чувствителен (так как зависит и от целого ряда других факторов). В случае обнаружения указанных изменений можно рекомендовать иммуномодулирующую терапию, направленную на усиление продукции молодых лимфоидных элементов на уровне костно-мозгового кроветворения. Проведение курсов адекватной иммунокоррекции может позволить предотвратить развитие обострения заболевания, а значит отодвинуть время развития почечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении сопоставления клинико-лабораторных признаков обострения с содержанием в периферической крови TdT-позитивных лимфоидных предшественников и абсолютных значений ИС в РБТ на митоген ФГА у больных с активным течением ХГН, наблюдавшихся в клинике в течение более 10 лет, установлено, что содержание TdT+-клеток снижалось за 2,47—2,7 года до появления признаков рецидива ХГН (увеличение суточной протеинурии и повышение креатинина сыворотки крови). Раннее снижение содержания TdT+-клеток в крови, которое является следствием неполноценной продукции их в костном мозге, требует своевременной коррекции системы раннего лимфопоэза. Высказывается предположение, что снижение молодых лимфоидных элементов, обладающих трофической функцией, участвуя в процессах регенерации почечной ткани, обуславливает развитие необратимых изменений в нефроне, следствием чего и являются указанные клинические проявления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Г., Шутко А.И., Ракитянская И.А. Кинетика субпопуляции лимфоидных клеток в селезенке мышей в ранние сроки после односторонней нефрэктомии // Арх. пат.—1993.—Т. 55, № 1.—С. 62—64.

2. Бабаева А.Г. Прошлое, настоящее и будущее проблемы лимфоидной регуляции пролиферации нелимфоидных клеток // Бюл. экспер. биол.—1995.—№ 9.—С. 230—234.

3. Ракитянская И.А., Шатинина Н.Н., Шутко А.Н., Лубоцкая Л.С. О роли некоторых субпопуляций лимфоцитов крови в развитии гломерулонефрита // Тер. арх.—1983.—Т. 55, № 6.—С. 35—38.

4. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных с хроническим гломерулонефритом. Сообщение II. Роль интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-10) и пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток нефрона в прогрессировании мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 1.—С. 37—42.

5. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н., Шатинина Н.Н. Индекс стимуляции лимфоцитов периферической крови у больных хроническим гломерулонефритом // Клин. мед.—1986.—Т. 14, № 2.—С. 106—110.

6. Рябов С.И., Ракитянская И.А. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 45—52.

7. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н. Почки и иммунная система.—Л.: Наука, 1989.—147 с.

8. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Никитина Н.А. Новое о патогенезе хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1994.—Т. 66, № 12.—С. 33—36.

9. Уилкс С. Математическая статистика.—М.: Наука, 1967.—632 с.

10. Шутко А.Н., Шатинина Н.Н., Ракитянская И.А. Роль концевой дезоксинуклеотидилтрансферазы в стимуляции синтеза ДНК лимфоцитов под влиянием ФГА // Цитология.—1983.—Т. 25, № 10.—С. 1212—1215.

11. Kung P.C., Silvestroune A.E., McCaffrey R.P., Baltimoro D. Terminal deoxynucleotidil transferase: Cellular distribution and response to cortisone // J. Exp. Med.—1975.—Vol. 141, № 4.—P. 855—865.

12. McPhee D., Pye J., Shortman K. The differentiation of T lymphocytes evidence for introthymic death of most thymocytes // Thymus.—1979.—Vol. 1.—P. 151—162.

13. Mecori T., Segal R., Bartal A., Robinson E. Lymphocyte transformation in complement and in immunodepressed individuals. 3 ways of results presentation // Acta Haematol.—1981.—Vol. 66, № 2.—P. 73—80.

Поступила в редакцию 01.10.98 г.