

© Т.В.Абрамова, Е.Г.Рыбакина, И.Г.Каюков, И.И.Трофименко, 2003  
УДК 616.611-002:[54-128.4:616.155.34+611.84/.88]

*Т.В. Абрамова, Е.Г. Рыбакина, И.Г. Каюков, И.И. Трофименко*

## КОЛИЧЕСТВО КАТИОННЫХ БЕЛКОВ НЕЙТРОФИЛОВ И ЭКСПРЕССИЯ НА ИХ МЕМБРАНЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ, КОМПЛЕМЕНТАРНЫХ И Fcγ-РЕЦЕПТОРОВ ПРИ МЕМБРАНОЗНО-ПРОЛИФЕРАТИВНОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ 1 ТИПА

*T.V. Abramova, E.G. Rybakina, I.G. Kayukov, I.I. Trofimenko*

## THE AMOUNT OF CATIONIC PROTEINS OF NEUTROPHILS AND EXPRESSION ON THEIR MEMBRANE OF ERYTHROCYTE, COMPLEMENT AND Fcγ-RECEPTORS IN TYPE I MEMBRANOUS-PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

Отдел патологии и патофизиологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН, Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Изучить степень корреляции количественных и функциональных показателей активности нейтрофильных гранулоцитов с функциональным состоянием почек и биохимическим составом крови при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите 1 типа (МПГН 1 т) у человека. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследование проведено на 20 больных МПГН 1 т. Содержание катионных белков нейтрофилов изучали с помощью лизосомально-катионного теста (ЛКТ). Экспрессию эритроцитарных, комплементарных и Fcγ-рецепторов на мембране нейтрофилов исследовали методом розеткообразования. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Величина цитохимического показателя ЛКТ связана положительной корреляцией с уровнем лейкоцитурии и отрицательной - со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и суточной протеинурией. Интенсивность экспрессии E-рецептора на мембранах НГ коррелятивно связана с концентрацией сывороточного креатинина. Активность экспрессии C3b-рецептора на мембране НГ коррелятивно связана с изменениями СКФ. Функциональные изменения НГ коррелируют с СКФ, интенсивностью лейкоцитурии и концентрацией сывороточного креатинина, зафиксированных спустя 0,5 – 2 мес. после исследования НГ. По-видимому, изменения СКФ, уровня лейкоцитурии и концентрации сывороточного креатинина были отсрочены во времени, исследовали изменения активности НГ периферической крови, а не инфильтрата почечной ткани, в которой развивается патологическая реакция. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Представленные в работе данные дают возможность предположить участие нейтрофильных гранулоцитов в механизмах повреждения почечной ткани при МПГН 1 т. Обнаружение сочетанных изменений активности экспрессии E-рецепторов на НГ и величин цитохимического показателя ЛКТ может служить прогностическим признаком при данной форме заболевания, свидетельствуя о возможном последующем ухудшении функции почек.

**Ключевые слова:** МПГН 1 т, нейтрофил, катионные белки, E-рецептор, C3b-рецептор.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the investigation was to study the degree of correlation of quantitative and functional indices of neutrophil granulocytes (NG) with the functional state of kidneys and biochemical composition of blood in I type membranous-proliferative glomerulonephritis (MPGN) in man. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation was performed in 20 I type MPGN patients. The content of cationic protein neutrophils was studied by the lysosomal-cationic test (LCT). Expression of erythrocyte, complement and Fcγ-receptors on the neutrophil membrane was studied by the rosette-formation method. **RESULTS.** The value of the cytochemical LCT index positively correlates with the level of leukocyturia and negatively - with the glomerular filtration rate (GFR) and circadian proteinuria. Intensity of the E-receptor expression on NG membranes has a correlative association with the concentration of serum creatinine. C3b-receptor expression activity on the NG membrane is correlative associated with the changes in GFR. The functional changes in NG correlate with GFR, intensity of leukocyturia and concentration of serum creatinine revealed 0.5-2 months after the investigation of NG. The changes of GFR, levels of leukocyturia and concentration of serum creatinine appeared to be delayed in time, since the changes of NG activity in peripheral blood were investigated rather than renal tissue infiltrate where the pathological reaction developed. **CONCLUSION.** The data presented allow a suggestion of the participation of NG in the mechanisms of lesions of the renal tissue in patients with I type MPGN. The revealed combined changes of activity of E-receptor expression on NG and the values of the cytochemical LCT index can be considered a prognostic sign in this disease warning about the following aggravation of renal functions.

**Key words:** I type membranous-proliferative glomerulonephritis, neutrophil, cationic proteins, E-receptor, C3b-receptor.

### ВВЕДЕНИЕ

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит 1 типа (МПГН 1т.) – самый распространенный в группе заболеваний, исторически

объединенных общим названием «Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит». Морфологическая картина данного заболевания характеризуется мезангиальной и эндокапиллярной

пролиферацией, удвоением контура базальных мембран и субэндотелиальными электронно-плотными депозитами. Известно, что нарушения системы комплемента особенно тесно связаны с патогенезом этой формы хронического гломерулонефрита, так как течение МПГН 1 т. сопровождается гипокомплементемией и значительными отложениями С3с-депозитов вдоль стенок периферических капилляров клубочков [1,2].

Отложения компонентов комплемента в составе иммунных комплексов в почечной ткани привлекают в ткань нейтрофильные гранулоциты (НГ). На экспериментальной модели иммунокомплексного гломерулонефрита было показано, что миграция НГ в почечную ткань является комплементзависимой, в отличие от перемещения мононуклеаров. Возможна существенная роль молекул адгезии в этом процессе, таких как  $\alpha$ M- $\beta$ 2 и  $\alpha$ 11b- $\beta$ 3. Предполагают, что роль этих интегринов в активации миграции НГ в ткань значительнее, чем Р-селектинов [3]. Nyang X.R. и соавт.[4] выявили, что снижение внутриклубочковой активации комплемента уменьшает приток НГ в почечную ткань, но не изменяет приток Т-лимфоцитов в ткань почки при экспериментальном анти-GBM гломерулонефрите. Эти авторы обратили внимание на то, что снижение нейтрофильной инфильтрации приводит соответственно и к снижению протеинурии при моделировании этой формы экспериментального гломерулонефрита. На экспериментальной модели анти-GBM гломерулонефрита, вызванного у С3- и С4-дефицитных мышей, было показано, что в привлечении НГ в клубочек особую роль играют отложения С3-компонента комплемента, но не С4. Гломерулярные повреждения и клинические проявления анти-GBN гломерулонефрита, вызванные НГ, были более выражены у С4-дефицитных мышей [5]. В современной литературе имеются данные об особой роли НГ в удалении из почечной ткани именно субэндотелиальных комплексов [6]. Обильные субэндотелиальные отложения иммунных комплексов при МПГН 1 т. дают основание предполагать возможность функциональных нарушений нейтрофильных гранулоцитов у этой категории больных.

В то же время, реализуя защитную функцию и очищая ткань от иммунных комплексов, НГ могут поражать инфильтрируемую ткань, так как в нейтрофильных гранулах содержатся различные гидролитические ферменты и антимикробные полипептиды, которые могут вызывать повреждение стенки сосудов и другие ткани. Например, катионные белки (КБ), выделяемые из лизосомальных гранул НГ, повышают проницаемость стенки сосудов *in vivo*. Протеазы НГ, являясь

медиаторами тканевой деструкции, могут разрушать важные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (эластины, протеогликаны и гликопротеины) [7]. Ферменты нейтрофильных гранул могут разрушать и различные ключевые протеины плазмы крови (иммуноглобулины, белки комплемента, факторы свертывания крови)[8,9]. Активность протеаз регулируется большим количеством антипротеаз, содержащихся в плазме крови и интерстициальной жидкости [10]. В патогенезе повреждения почечной ткани участвуют и фосфолипазные продукты НГ [11,12].

Таким образом, при МПГН 1 т. нейтрофилы могут участвовать в развитии заболевания. Следует подчеркнуть, что в начальный период обострения при пролиферативных формах хронического гломерулонефрита в почечную ткань первыми привлекаются именно нейтрофилы, а затем лимфоциты, моноциты и тромбоциты [13].

Однако роль НГ при МПГН 1 т. до сих пор остается недостаточно ясной.

Цель настоящей работы заключается в изучении возможных корреляций количественных и функциональных показателей нейтрофильно-гранулоцитарных клеток при МПГН 1 т. у человека с функциональным состоянием почек и биохимическим составом крови.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на группе больных МПГН 1 т., состоящей из 20 человек. Все пациенты проходили обследование и лечение в нефрологических отделениях №1 и №2 клиники пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова. У всех обследованных больных функция почек была сохранена. Обследование проводилось до начала патогенетической терапии. Всем пациентам для установления диагноза была проведена прижизненная нефробиопсия. Морфологическое исследование ткани нефробиоптата выполняли с помощью световой, электронной и иммунофлюоресцентной микроскопий. Иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптата было проведено в лаборатории клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Анализ срезов ткани почки на световом уровне выполняла с.н.с. И.К. Клемина. Электронно-микроскопическое изучение ткани почки провела с.н.с. В.А.Титова. Изучение НГ было осуществлено на базе Отдела общей патологии и патофизиологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН. Забор крови для исследования НГ производили из локтевой вены в стандартных условиях (утром, натощак). Суммар-

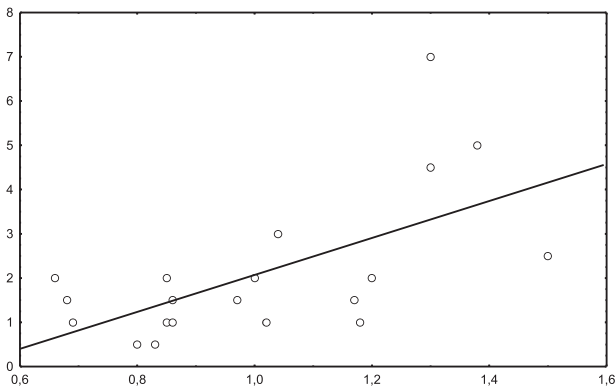


Рис. 1. Корреляционная зависимость между показателями ЛКТ (ось абсцисс) и уровнем лейкоцитурии (ось ординат) через месяц после исследования ЛКТ ( $r=0,621$   $p=0,003$ ).

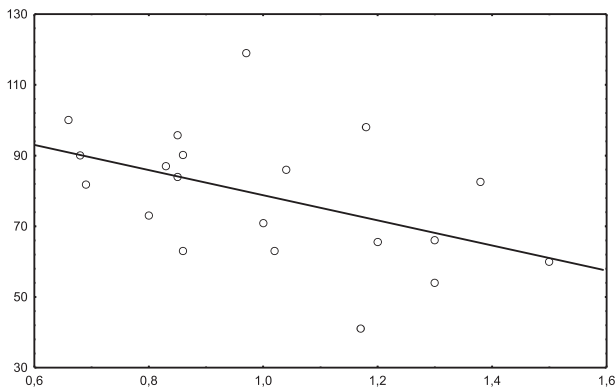


Рис. 2. Корреляционная зависимость между содержанием катионных белков в НГ (ось абсцисс) и уровнем СКФ (мл/мин) (ось ординат) спустя два месяца после исследования ЛКТ НГ.

ное содержание катионных белков в НГ периферической крови определяли по методу В.Е.Пигаревского лизосомально-катионным тестом (ЛКТ) [14] с последующим вычислением цитохимического показателя. Изучение экспрессии рецепторов на мембране НГ проводили методом розеткообразования. НГ выделяли из гепаринизированной периферической крови в желатиновом градиенте. Для определения уровня экспрессии рецепторов к эритроцитам барана (Е) на мембране НГ использовали бараньи эритроциты, сохранявшиеся в консерванте Олсвера при  $t = 4^{\circ}\text{C}$  до 10 дней, после трехкратного отмывания 0,9% NaCl и разведенных средой 199 до 0,5% концентрации. Для определения комплементарных (С3b) рецепторов на мембране НГ использовали метод розеткообразования с эритроцитами барана, сенсibilизированными антителами в присутствии мышинового компонента. В качестве гемолитической сыворотки использовали сыворотку кроликов, иммунизированных эритроцитами барана [15]. Для выявления Fc $\gamma$ -рецепторов на мембране НГ использовали человеческие эритроциты резус-отрицательной АВ (4) группы крови, фиксированные в 6% растворе формалина и обработанные IgG-антитела-

ми [16]. Подсчитывали процент клеток, образующих розетки, по отношению к общему количеству лейкоцитов.

Наряду с изучением НГ у обследованных пациентов проводили клинические исследования: общий анализ мочи, с определением уровня эритроцитурии и протеинурии. У больных определяли суточную экскрецию белка с мочой (суточная протеинурия – СП). В целях определения функций почек исследовали скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которую оценивали по клиренсу эндогенного креатинина. В сыворотке крови измеряли концентрацию общего белка (ОБС), альбумина, мочевины и холестерина. Клинические исследования повторяли через 2 недели, 1 мес. и 2 мес. после исследования НГ.

При статистической обработке данных вычисляли коэффициенты линейной корреляции Пирсона ( $r$ ) и непараметрические коэффициенты Спирмена ( $R$ ). Вычисляли средние значения и их стандартные ошибки. Для сравнения средних использовали  $t$ -критерий Стьюдента. За достоверные принимались значения, при которых  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Значения цитохимического показателя ЛКТ у пациентов с МППН 1 т. были ниже нормы и не коррелировали с уровнем лейкоцитурии, зафиксированной в день исследования НГ. Но через месяц после изучения НГ определялась прямая корреляция величины ЛКТ с количеством лейкоцитов в моче (рис.1).

Обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между цитохимическим показателем ЛКТ и скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по эндогенному креатинину ( $r=-0,473$ ,  $p=0,035$ ) и зафиксированной спустя два месяца после исследования ЛКТ (рис.2). На графике видно, что при исходных показателях ЛКТ ниже 1,00 через два месяца после определения ЛКТ уровень СКФ у пациентов выше, чем у пациентов, исходная величина ЛКТ-теста которых более 1,00, то есть именно у последних наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации. Для подтверждения правильности этого наблюдения пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты с цитохимическим показателем ЛКТ менее 1,00 ( $n=10$ ); 2-я – с цитохимическим показателем более 1,00 ( $n=10$ ). В каждой группе были вычислены средние уровни СКФ на день исследования нейтрофильных гранулоцитов и спустя два месяца после изучения функции НГ. Различий уровня СКФ в день исследования у пациентов обеих групп не было выявлено. Но спустя два месяца констати-

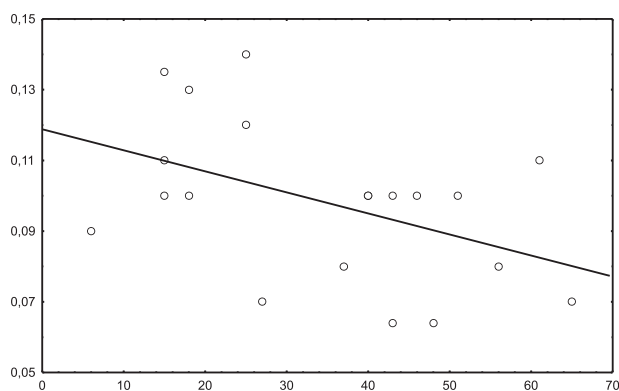


Рис. 3. Взаимосвязь уровня экспрессии E-рецепторов, % (ось абсцисс) на мембране НГ и концентрацией креатинина в сыворотке крови, ммоль/л (ось ординат) оцененной через два месяца после исследования НГ ( $r=-0,457$   $p=0,043$ ).

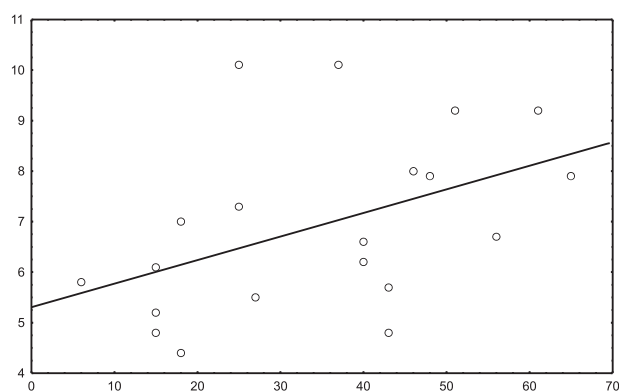


Рис. 4. Корреляционная зависимость уровня экспрессии E-рецепторов на мембране НГ (%) (ось абсцисс) и концентрации мочевины в сыворотке крови (ось ординат) ( $r=0,4586$   $p=0,042$ ).

рованы достоверные различия у пациентов 1-й и 2-й групп (табл.1).

Выявлена отрицательная непараметрическая зависимость между содержанием КБ в НГ и уровнем суточной протеинурии, измеренной через два месяца после исследования НГ ( $R=-0,468$ ;  $p=0,037$ ).

Среднее значение относительного количества НГ периферической крови, способного образовывать розетки с эритроцитами барана, у больных МПГН 1 типа было в пределах нормы. Этот показатель связан отрицательной зависимостью с уровнем сывороточного креатинина, определенным спустя два месяца после исследования НГ (рис.3).

Из представленного графика видно, что по уровню экспрессии на мембране НГ эритроцитарных рецепторов пациентов с МПГН 1 т. можно разделить также на две группы. Первая – пациенты, у которых в периферическом русле менее 26% НГ, экспрессирующих E-рецепторы, и вторая – пациенты, в

периферической крови которых содержатся более 26% НГ, экспрессирующих E-рецепторы. В табл. 2 представлены данные, демонстрирующие, что у пациентов второй группы концентрация креатинина в сыворотке не изменяется в течение этих двух месяцев, а у пациентов первой группы через два месяца после исследования НГ уровень сывороточного креатинина повышается. Однако, средние значения уровня сывороточного креатинина на момент исследования у пациентов обеих групп не различались (см. табл. 2).

На рис. 4 представлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем экспрессии E-рецептора на мембране НГ и концентрацией мочевины в сыворотке крови, которая была выявлена в день исследования НГ.

Интенсивность экспрессии C3b-рецепторов на мембране НГ коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по клиренсу эндогенного креатинина, измеренной спустя две недели после исследования НГ ( $R=0,587$ ;  $p=0,065$ ).

Корреляционные зависимости между относительным содержанием НГ, несущих на своих мембранах Fcγ-рецепторы, и исследованными нами клиническими и функциональными показателями не выявлены.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация полученных данных весьма затруднительна, так как в литературе практически отсутствуют работы, посвященные исследованию роли НГ в патогенезе МПГН 1 т.

Прямая корреляционная связь величин цитохимического показателя ЛКТ с количеством лейкоцитов в моче, возможно, отражает свойства катионных белков увеличивать сосудистую проницаемость, которая приводит к усилению проникновения лейкоцитов через стенку клубочкового капилляра в просвет мочевого пространства [7]. Появление корреляции между величиной ЛКТ и уровнем скорости клубочковой фильтрации, вероятно, связано с повреждающим воздействием катионных белков на сосудистую стенку [17,18].

Таблица 1

### Средний уровень СКФ ( $\bar{X} \pm m$ ) у больных МПГН 1 типа при различных величинах цитохимического показателя ЛКТ

СКФ, мл/мин	Величина цитохимического коэффициента ЛКТ у больных МПГН 1 типа		Уровень достоверности
	менее 1,00 (n=10)	более 1,00 (n=10)	
В день определения ЛКТ	85,64 ± 9,04	75,02 ± 5,38	$p > 0,05$
Через два месяца после определения ЛКТ	88,37 ± 4,8	68,64 ± 5,21	$p < 0,002$

Таблица 2

**Концентрация креатинина в сыворотке крови ( $\bar{X} \pm m$ ) у пациентов с МПГН 1 типа при различной интенсивности экспрессии E-рецепторов на мембране НГ**

Концентрация креатинина в сыворотке крови, ммоль/л	Интенсивность экспрессии E-рецепторов на мембране нейтрофильных гранулоцитов у больных МПГН 1 типа		Уровень достоверности
	менее 26% (n=8)	более 26% (n=12)	
В день определения интенсивности экспрессии E-рецептора на мембране НГ	0,108 ± 0,004	0,094 ± 0,007	p > 0,05 p < 0,01
Через два месяца после определения интенсивности экспрессии E-рецептора на мембране НГ	0,116 ± 0,007	0,086 ± 0,005	

ходит быстрое увеличение числа молекул рецептора на плазматической мембране. Этот процесс приводит к выходу содержимого матрикса нейтрофильных гранул. Возможно, эти механизмы и обусловили появ-

Объяснения феномена спонтанного розеткообразования НГ человека с эритроцитами барана в литературе не представлено. Функции рецептора, присоединяющего эритроциты барана к мембране НГ, не известны. Достоверная положительная корреляция между показателями интенсивности экспрессии E-рецептора и концентрацией мочевины в сыворотке крови, измеренными в один и тот же день, могут свидетельствовать о прямой или опосредованной активации НГ мочевиной. Снижение экспрессии E-рецептора на мембране НГ может служить прогностическим признаком ухудшения функции почек, поскольку у больных МПГН 1 т. с низкой экспрессией этого рецептора через два месяца после обнаружения этого феномена отмечается повышение уровня сывороточного креатинина.

Интенсивность экспрессии C3b-рецептора коррелирует с изменением скорости клубочковой фильтрации, измеренной через две недели после исследования НГ. Считается, что C3b-рецептор или Mac-1 относится к подклассу интегринов и характеризует степень активности НГ в реакции с эндотелиальными клетками кровеносных сосудов, в результате которой открывается доступ клеткам иммунной системы в паравазальное пространство, что и является одним из механизмов, инициирующих формирования в ткани почки инфильтрата, содержащего полиморфноядерные и мононуклеарные клетки. Показано, что лейкоцитарный инфильтрат при МПГН 1 т. формируется за счет Mac-1 – комплементарного взаимодействия и лейкоциты, инфильтрирующие почечную ткань, положительны по CD15, то есть являются нейтрофилами [19]. Как было отмечено выше, скорость клубочковой фильтрации корреляционно связана и с содержанием катионных белков в НГ. Катионные белки содержатся в нейтрофильных гранулах. В составе мембран этих гранул находятся C3b-рецепторы, что делает их недоступными для взаимодействия с экстрацеллюлярными лигандами [20]. Однако при инкубации с хемотаксическими пептидами проис-

ходит обратная зависимость скорости клубочковой фильтрации с уровнем экспрессии C3b-рецепторов на мембране НГ и содержанием КБ в НГ.

Функциональные изменения НГ коррелируют с СКФ, лейкоцитурией и уровнем сывороточного креатинина, зафиксированных спустя 0,5 – 2 мес. после исследования НГ. По-видимому, поскольку исследовали НГ периферической крови, а не инфильтрата почечной ткани, в которой развивается патологическая реакция, то изменения СКФ, уровня лейкоцитурии и концентрации сывороточного креатинина были отсрочены во времени.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представленные в работе данные дают возможность предположить участие нейтрофильных гранулоцитов в механизмах повреждения почечной ткани при МПГН 1 т. Обнаружение сочетанных изменений уровня экспрессии E-рецепторов на НГ и цитохимического показателя ЛКТ может служить прогностическим признаком при данной форме заболевания, свидетельствуя о возможном ухудшении функции почек.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Cameron JS, Turner DR, Heaton J et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983; 74: 175-192
2. Peters DK, Martin A, Weinstein A et al. Complement studies in membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 1972; 11: 311-320
3. Lefkowitz JB. Leukocyte migration in immune complex glomerulonephritis: role of adhesion receptors. *Kidney Inter* 1997; 51(5): 1469-1475
4. Huang XR, Holdsworth S.R., Tipping P.G. Th2 responses induce humorally mediated injury in experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (7):1101-1108
5. Sheerin NS, Springall T, Carrol MC et al. Protection against anti-glomerular basement membrane (GBM) – mediated nephritis in C3- and C4-deficient mice. *Clin Exp Immunol* 1997; 3: 403-409
6. Fujigaki Y, Nagase M, Kojima K et al. Glomerular handling of immune complex in the acute phase of active in situ immune

complex glomerulonephritis employing cationized ferritin in rats. Ultrastructural localization of immune complex, complements and inflammatory cells. *Virchow's Archiv* 1997; 431(1): 53-61

7. Matzner Y., Bar N.M., Yahalom J et al. Degradation of heparan sulfate in the subendothelial extracellular matrix by a readily released heparanase from human neutrophils: Possible role in invasion through basement membranes. *J Clin Invest* 1985; 76:1306-1313

8. Janoff A. Neutrophil proteases in inflammation. *Ann Rev Medicine* 1972; 23:177- 190

9. Janoff A. Elastase in tissue injury. *Ann Rev Medicine* 1985; 36: 207-216

10. Travis J, Savesen GS. Human plasma proteinase inhibitors. *Ann Rev Biochem* 1983; 52: 655 – 709

11. McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Leukotrienes C4 and D4 stimulate human endothelial cells to synthesize platelet-activating factor and bind neutrophils. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 2204 – 2208

12. Yared A, Albrightson WC, Griswold D et al. Functional significance of leukotriene B4 in normal and glomerulonephritic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 45-56

13. Тареева ИЕ. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. *Тер арх* 1996; 6: 5-11

14. Пигаревский ВЕ. Лизосомально-катионный тест. В:

Пигаревский ВЕ, ред. *Клиническая морфология нейтрофильных гранулоцитов*. Л.; 1988: 87-102

15. Петрова ИВ, Шкурко ВИ, Арапова ОЮ, Васильева ЛП. *Определение розеткообразующих клеток, комплемента и комплементфиксирующих антител в клинике аутоиммунных и иммунодефицитных заболеваний. Методические рекомендации*. НИИ травматологии и искусственных органов МЗ СССР. М., 1980

16. Новиков ДН. *Справочник по клинической иммунологии и аллергологии*. Беларусь Минск; 1987

17. Harlan JM. Neutrophil-mediated vascular injury. *Acta Med Scand Suppl* 1987; 751: 123-129

18. Lehrer RL, Lichtenstein AK, Ganz T. Defensins: Antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells. *Annu Rev Immunol* 1993; 11:105-128

19. Soma J, Saito T, Ootaka T et al. Differences in glomerular leukocyte infiltration between IgA nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 608-616

20. Bainton DF. Developmental biology of neutrophils and eosinophils. In: Gallin JL, Snyderman R, ed. *Inflammation: basic principles and clinical correlates, 3 rd*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 1999; 13-34

Поступила в редакцию 12.09.2003 г.