

снование исследования по разработке системы прогнозирования исходов дентальной имплантации. Аналитический обзор литературы. *Вестник ВГМУ*. 2014; 13 (1): 6–12. [Pokhoden'ko-Chudakova I.O., Karsyuk Yu.V. Basis for researches on the development of the system for dental implantation outcomes prognostication. Analytical literature review. *Vestnik VGMU*. 2014; 13 (1): 6–12. (In Russ.)]

6. *Biomechanics of dental implants: handbook for researchers*. Ed. Murat Cehreli. N.Y.: Nova Science Publishers. 2012; 365 p.

7. Bhardwaj S.K., Prabhujji M.L. Comparative volumetric and clinical evaluation of peri-implant sulcular fluid and gingival crevicular fluid. *J. Periodontal. Implant. Sci.* 2013; 43 (5): 233–242. DOI: 10.5051/jpis.2013.43.5.233.

8. Millen C., Brägger U., Wittneben J.G. Influence of prosthesis type and retention mechanism on complications with fixed implant-supported prostheses: a 149 systematic review applying multivariate analyses. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2015; 30 (1): 110–124. DOI: 10.11607/jomi.3607.

9. Wautier P. Implant endo osseux et prothese adjointe maxillaire. *Chir. Dent. Fr.* 1991; 61 (559): 43–47. PMID: 2070670.

10. Гараев З.И., Джавадов Р.А., Насирова Х.Б. Снижение риска развития осложнений дентальной имплантации. *Соврем. стоматол.* 2014; (2): 74–76. [Garaev Z.I., Dzhabadov R.A., Nasirova Kh.B. Reduction of the risk of complication at the dental implantation. *Sovremennaya stomatologiya*. 2014; (2): 74–76. (In Russ.)]

11. Зекий А.О. Анализ маркеров воспаления и остеорезорбции в ротовой жидкости для оценки

адаптации к дентальным имплантатам. *Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та*. 2015; (4): 63–66. [Zekiy A.O. Analysis of inflammatory markers and osteorezorbtsii in oral fluid for assessing adaptation to dental implants. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; (4): 63–66. (In Russ.)]

12. Король Д.М., Кайдашев И.П., Шинкевич В.И., Рябенко В.В. Характеристика состояния локального иммунитета слизистой оболочки десны при установленном дентальном имплантате. *Соврем. стоматол.* 2003; (1): 80. [Korol' D.M., Kaydashev I.P., Shinkevich V.I., Ryabenko V.V. characteristics of local immunity state of gingival mucosa in case of placed dental implant. *Sovremennaya stomatologiya*. 2003; (1): 80. (In Russ.)]

13. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004; 3 (2): 16–21. [Simbirtsev A.S. Cytokines: classification and biologic functions. *Tsitokiny i vospalenie*. 2004; 3 (2): 16–21. (In Russ.)]

14. Yamamoto M., Yoshizfki K., Kishimoto T., Ito H. IL-6 is required for the development of Th-1 cell-mediated murine colitis. *J. Immunol.* 2000; 164: 4878–4882. DOI: 10.4049/jimmunol.164.9.4878.

15. Югай Ю.В., Толмачёв В.Е., Маркелова Е.В., Голицына А.А. Оценка цитокинового профиля у пациентов до и после дентальной имплантации. *Тихоокеанский мед. ж.* 2013; (1): 31–33. [Yugay Yu.V., Tolmachev V.E., Markelova E.V., Golitsyna A.A. Research of cytokine profile before and after dental implantation. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; (1): 31–33. (In Russ.)]

УДК 616.611-002.2-053.2: 577.112

© 2017 Бегляров Р.О.

ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Рауф Орудж оглы Бегляров*

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Поступила 25.09.2017; принята в печать 10.11.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-943

Цель. Изучение уровня про- и противовоспалительных цитокинов, их соотношения и изменений в зависимости от активности различных вариантов хронического гломерулонефрита у детей.

Методы. Обследованы 104 ребёнка с нефротической формой хронического гломерулонефрита (первая группа), 9 детей с гематурической формой (вторая группа) и 88 детей со смешанной формой (третья группа). Средний возраст детей составил 10,63±3,88 года. Фаза ремиссии отмечена у 130 (45,1%), фаза обострения — у 158 (54,9%) пациентов. Концентрацию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1β и -8, фактора некроза опухоли α, интерферона γ) и противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов-10 и -4) определяли в крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Выявлено статистически значимое повышение уровней интерлейкинов-1β и -8, фактора некроза опухоли α, интерферона γ. Индекс цитокинов при нефротическом и смешанном варианте составил 2,6 усл.ед., при гематурической форме — 2,5 усл.ед. Более выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов выявлен при нефротической и смешанной формах хронического гломерулонефрита. Независимо от формы отмечено повышение индекса соотношения интерлейкин-1β/интерлейкин-4 (p < 0,05), фактор некроза опухоли α/интерлейкин-4 и фактор некроза опухоли α/интерлейкин-10 (p < 0,01).

Вывод. У детей с различными клиническими вариантами хронического гломерулонефрита отмечен дисбаланс цитокинов в сторону преобладания провоспалительных цитокинов; наиболее существенные различия выявлены в содержании интерлейкина-1β и фактора некроза опухоли α, и в фазе обострения, и в фазе ремиссии индекс цитокинов имеет значение выше 1, что указывает на наличие активного воспалительного процесса.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, дети, провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN CHILDREN WITH VARIOUS CLINICAL FORMS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

R.O. Beglyarov

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Aim. Study of the level of pro- and anti-inflammatory cytokines, their relationship and changes, depending on the activity of various variants of chronic glomerulonephritis in children.

Methods. 104 children with nephrotic form of chronic glomerulonephritis (group 1), 9 children with hematuric form (group 2) and 88 children with mixed form (group 3) were examined. The average age of children was 10.63 ± 3.88 years. The remission was observed in 130 (45.1%), exacerbation — in 158 (54.9%) patients. The concentration of proinflammatory (interleukin-1 β , -8, tumor necrosis factor α , interferon γ) and anti-inflammatory cytokines (interleukin-10 and -4) was determined in the blood by ELISA.

Results. A significant increase in the levels of interleukin-1 β and -8, tumor necrosis factor α , interferon γ was revealed. The index of cytokines in nephrotic and mixed variant was 2.6 standard units, in hematuric form — 2.5 standard units. More pronounced imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines was revealed in nephrotic and mixed forms of chronic glomerulonephritis. Regardless of the form, an increase was revealed in the ratio of interleukin-1 β /interleukin-4 ($p < 0.05$), tumor necrosis factor α /interleukin-4 and tumor necrosis factor α /interleukin-10 ($p < 0.01$).

Conclusion. Children with different clinical variants of chronic glomerulonephritis were found to have imbalance of cytokines with the shift towards predominance of proinflammatory cytokines; the most pronounced differences were observed in the content of interleukin-1 β and tumor necrosis factor α ; both in exacerbation and remission phases cytokine index is higher than 1 which is indicative of active inflammatory process.

Keywords: chronic glomerulonephritis, children, pro- and anti-inflammatory cytokines.

Изучение патогенеза гломерулонефрита продолжается, так как существующие методы терапии не обладают желаемой эффективностью [1, 2]. Доказана связь гломерулонефрита с изменением равновесия синтеза цитокинов, связанных с механизмами иммунного ответа [2–4].

Установлено, что цитокины принимают участие в регуляции пролиферативных процессов, дифференцировки, роста, деятельности клеток [5, 6]. Цитокины позволяют регулировать характер и продолжительность иммунного ответа и воспаления. Количественное содержание цитокинов и их соотношение отражают динамику патологического процесса, коррелируют с активностью заболевания, что позволяет судить об эффективности проводимой терапии и прогнозировать исход заболевания [5–7].

Однако степень участия цитокинов в развитии заболеваний почек, в том числе гломерулонефрита, изучена недостаточно. Сообщения об исследовании цитокиновых взаимодействий при гломерулопатиях, особенно у детей, немногочисленны, их результаты противоречивы. Исходя из высокой значимости гломерулонефрита и существенного значения в патогенезе этого заболевания иммунной системы, изучение особенностей цитокинового профиля при иммунном воспалении в почке остаётся актуальным и перспективным направлением.

Принимая во внимание изложенное, целью настоящего исследования было изучение уровня про- и противовоспалительных цитокинов, их соотношения и изменений в зависимости от различных вариантов хронического гломерулонефрита (ХГН) у детей.

В исследование были включены 288 детей

с ХГН: 186 (64,6%) мальчиков и 102 (35,4%) девочки. Возраст детей варьировал от 5 до 16 лет (средний возраст $10,6 \pm 3,9$ года). Фаза ремиссии отмечена у 130 (45,1%), обострения — у 158 (54,9%) пациентов. По форме ХГН больные дети были разделены на три группы: первая группа — 104 (36,1%) ребёнка с нефротической формой, вторая группа — 96 (33,3%) детей с гематурической формой, третья группа — 88 (30,6%) детей со смешанной формой гломерулонефрита.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей того же возраста (средний возраст $10,7 \pm 5,11$ года).

Концентрацию провоспалительных цитокинов [интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 β и ИЛ-8, фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерферона γ (ИФН γ)] и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10 и ИЛ-4) определяли в крови методом иммуноферментного анализа с помощью соответствующих иммуноферментных тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск).

Рассчитаны индексы интерлейкинов и индекс цитокинов (ИЦ), а также коэффициент соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, результаты которых выражали в условных единицах. ИЦ определяли по формуле $ИЦ = И1 + (И2 - 1)$, где И1 — средний арифметический показатель индексов провоспалительных ИЛ; И2 — средний арифметический показатель индексов противовоспалительных ИЛ. Индексы ИЛ рассчитывали путём отношения величин цитокинов к контрольным значениям. Оценку проводили, исходя из того, что ИЦ ≤ 1 означает оптимальный баланс цитокинов, ИЦ > 1 — дисбаланс цитокинов [8].

Статистическую обработку результатов

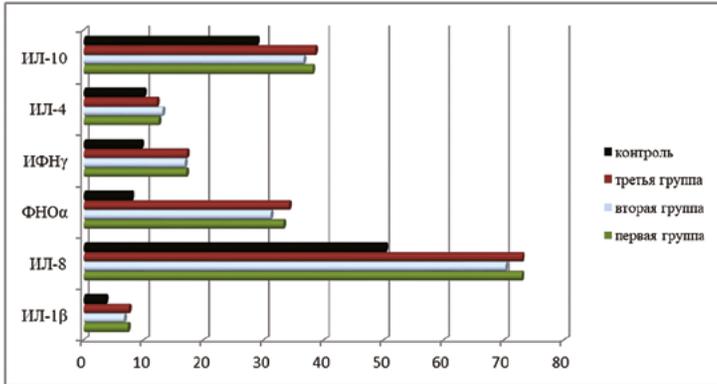


Рис. 1. Показатели цитокинов (пг/мл) у детей с хроническим гломерулонефритом; ИЛ — интерлейкин; ИФН — интерферон; ФНО — фактор некроза опухоли

Таблица 1

Уровень цитокинов в различные фазы активности хронического гломерулонефрита у детей

Группы	Фазы активности	Цитокины, пг/мл					
		ИЛ-1β	ИЛ-8	ФНОα	ИФНγ	ИЛ-4	ИЛ-10
Первая группа (n=104)	Ремиссия (n=48)	7,92±1,27*	71,88±3,14*	31,44±1,88*	16,78±1,05*	12,20±2,33	38,52±2,06
	Обострение (n=56)	33,14±1,89***	79,46±2,88*	39,17±3,56*	17,72±3,04*	13,77±2,16*	40,11±2,77*
Вторая группа (n=96)	Ремиссия (n=53)	6,31±2,02*	70,11±2,67*	30,62±3,48*	16,44±1,37*	13,02±1,34	36,28±2,49
	Обострение (n=43)	22,17±3,15***	73,38±2,54*	35,06±1,52*	17,21±2,10*	14,20±1,07*	37,20±2,22
Третья группа (n=88)	Ремиссия (n=29)	7,53±1,08*	72,17±1,82*	33,18±1,40*	17,0±1,48*	12,11±1,14	38,40±1,77
	Обострение (n=59)	34,07±3,16***	79,88±2,17*	40,29±2,16*	18,11±3,26*	13,90±2,18*	41,13±2,46*
Контрольная группа (n=30)		3,67±0,94	50,24±2,13	7,93±1,06	9,58±0,78	10,0±0,67	28,83±2,15

Примечание: *статистическая значимость различий с группой контроля (p < 0,05); **статистическая значимость различий между фазами хронического гломерулонефрита (p < 0,05); ИЛ — интерлейкин; ФНО — фактор некроза опухоли; ИФН — интерферон.

осуществляли с использованием программы Statistica 6.0, критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при p < 0,05.

В ходе исследования были получены данные, свидетельствующие об изменениях цитокинового статуса у детей с ХГН в сравнении с контролем (рис. 1).

Выявлено значительное повышение концентрации ФНОα у всех групп детей с ХГН. У пациентов с гематурической формой ХГН содержание этого цитокина в сыворотке крови превышало контрольное в 3,9 раза (p < 0,01), с нефротической и смешанной формами — в 4,2 (p < 0,01) и 4,3 раза (p < 0,01) соответственно. Уровень ИЛ-1β и ИЛ-8 относительно контрольных величин был выше при всех формах гломерулонефрита (p < 0,05). Сравнительная оценка содержания ИФНγ показала, что у детей с ХГН независимо от его клинической формы ве-

личина этого показателя также превышала уровень контрольной группы (p < 0,05).

Как видно из рис. 1, концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 при ХГН также были повышены, но в сравнении с контрольными величинами статистически значимых различий не отмечено.

Учитывая то обстоятельство, что цитокины образуют единую транзиттерную сеть, где имеет значение не только уровень, но и соотношение цитокинов, которое может служить дополнительной информацией для оценки состояния пациентов, нами были рассчитаны цитокиновые индексы. ИЦ у пациентов с нефротическим и смешанным вариантами ХГН составил 2,6 усл.ед., у детей с гематурической формой заболевания — 2,5 усл.ед.

При исследовании цитокинового статуса наиболее выраженные изменения иммунологической реактивности зарегистрированы в фазе обострения (табл. 1).

Индексы соотношения про- и противовоспалительных цитокинов (усл.ед.) в крови у детей с различными вариантами и фазами активности хронического гломерулонефрита

Индексы	Контроль	Первая группа		Вторая группа		Третья группа	
		ремиссия	обострение	ремиссия	обострение	ремиссия	обострение
ИЛ-1β/ИЛ-4	0,37	0,65*	2,41***	0,48	1,56***	0,62*	2,45***
ИЛ-1β/ИЛ-10	0,13	0,2	0,83***	0,17	0,60***	0,2	0,83***
ИЛ-8/ИЛ-4	5	5,9	5,77	5,38	5,17	5,96	5,75
ИЛ-8/ИЛ-10	1,74	1,9	1,98	1,93	1,97	1,88	1,94
ФНОα/ИЛ-4	0,79	2,58*	2,84*	2,35*	2,47*	2,74*	2,90*
ФНОα/ИЛ-10	0,28	0,82*	0,98*	0,84*	0,94*	0,86*	0,98*
ИФНγ/ИЛ-4	0,96	1,38*	1,29	1,26	1,21	1,40*	1,3
ИФНγ/ИЛ-10	0,33	0,44	0,44	0,45	0,46*	0,44	0,44

Примечание: *статистическая достоверность различий с группой контроля; **между фазами хронического гломерулонефрита ($p < 0,05-0,001$); ИЛ — интерлейкин; ФНО — фактор некроза опухоли; ИФН — интерферон.

В период обострения особенно выраженные сдвиги выявлены в содержании ИЛ-1β. У детей с нефротической формой ХГН в фазе обострения уровень ИЛ-1β был выше его величины в периоде ремиссии в 4,2 раза ($p < 0,01$), у детей с гематурической формой ХГН — в 3,5 раза ($p < 0,01$), со смешанной формой ХГН — в 4,5 раза ($p < 0,01$). При этом уровень ИЛ-1β как в фазе обострения, так и в период ремиссии был достоверно выше контрольного: в первой группе — в 2,1 ($p < 0,05$) и 9,0 раз ($p < 0,001$), во второй группе — в 3,0 ($p < 0,01$) и 6,0 раз ($p < 0,001$), в третьей группе — в 2,0 ($p < 0,05$) и 9,3 раза ($p < 0,001$) соответственно.

У обследованных пациентов уровни ИЛ-8, ФНОα и ИФНγ в период ремиссии и обострения также статистически значимо отличались от контрольных. Содержание этих показателей возрастало в фазе обострения, но статистически значимых различий с величиной их в фазе ремиссии не было. Во всех трёх группах уровни ИЛ-8 в период обострения и вне его статистически значимо превышали показатели контроля. Содержание ФНОα в крови у детей первой группы в фазе обострения превышало контрольное в 4,9 раза ($p < 0,01$), в фазе ремиссии — в 4,0 раза ($p < 0,01$), у пациентов второй группы — в 4,4 и в 3,9 раза ($p < 0,01$), в третьей группе — 5,1 и 4,2 раза ($p < 0,001$) соответственно. Сравнительный анализ уровня ИФНγ с контрольной величиной у обследованных первой и второй групп в фазе обострения и ремиссии выявил его повышение в 1,8 и 1,7 раза ($p < 0,05$), третьей группы — в 1,9 и 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Содержание ИЛ-4 в крови у детей с различными вариантами ХГН в периоде обострения статистически значимо превышало показатель контрольной группы ($p < 0,05$),

а уровень ИЛ-10 был выше контрольного у пациентов с нефротическим и смешанным вариантами ХГН ($p < 0,05$). Проведённый анализ показал, что у всех обследованных пациентов уровни ИЛ-4 и ИЛ-10 превышали показатели контрольной группы ($p < 0,05$). В целом наиболее существенные различия выявлены в содержании ИЛ-1β и ФНОα.

Оценка ИЦ у пациентов с различными вариантами ХГН показала, что при нефротическом варианте заболевания этот показатель в фазе обострения (4,7 усл.ед.) был выше ИЦ в фазе ремиссии (2,6 усл.ед.; $p < 0,05$); при гематурическом варианте — при обострении ИЦ составил 3,7 усл.ед., при ремиссии — 2,6 усл.ед. ($p < 0,05$); при смешанном варианте при обострении ИЦ составил 4,9 усл.ед., при ремиссии — 2,6 усл.ед. ($p < 0,05$).

Определение парного соотношения цитокинов выявило доминирование провоспалительных цитокинов (табл. 2).

У детей с ХГН независимо от клинической формы отмечено статистически значимое повышение индексов соотношения ИЛ-1β/ИЛ-4 ($p < 0,05$), ФНОα/ИЛ-4 и ФНОα/ИЛ-10 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Помимо этого, повышение коэффициента ИФНγ/ИЛ-4 выявлено у пациентов с нефротическим и смешанным вариантами ХГН ($p < 0,05$), а также индекса соотношения ИФНγ/ИЛ-10 у детей с нефротическим и гематурическим вариантами ХГН.

Коэффициент соотношения ИЛ-1β/ИЛ-4 в период ремиссии в сравнении с контрольным был достоверно высоким у пациентов с нефротической (в 1,8 раза, $p < 0,05$) и смешанной (в 1,7 раза, $p < 0,05$) формами. В период обострения повышение индекса соотношения ИЛ-1β/ИЛ-4 относительно контроля и величины в период ремиссии

выявлено при всех клинических вариантах заболевания. У детей первой группы разница с контрольным коэффициентом составила 6,5 раза ($p < 0,001$), между фазами — 3,7 раза ($p < 0,01$), второй группы — 4,2 и 3,2 раза ($p < 0,01$), в третьей группе — 6,6 раза ($p < 0,001$) и 3,9 раза ($p < 0,01$) соответственно.

Коэффициент соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-10 был статистически значимо высоким у пациентов всех групп в период обострения. Коэффициенты соотношения ФНО α /ИЛ-4 и ФНО α /ИЛ-10 статистически значимо превышали контрольный показатель в фазах ремиссии и обострения.

Таким образом, полученные результаты указывают на наличие дисбаланса цитокинов, что может оказывать существенное воздействие на изменение реактивности иммунной системы.

Согласно полученным результатам, выявлено повышенное содержание провоспалительных цитокинов, но наиболее высокий уровень имели ИЛ-1 β и ФНО α — основные медиаторы воспалительных процессов и клеточного иммунитета. Установлено, что ИЛ-1 β и ФНО α стимулируют синтез моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1, который обеспечивает формирование воспалительного инфильтрата, а иммунное воспаление в патогенезе гломерулонефрита играет важную роль. Это нашло своё отражение и в исследованиях последних лет [9, 10]. Авторы отмечают превалирование провоспалительных реакций.

Об усилении воспалительных процессов у детей с различными вариантами ХГН свидетельствовал ИЦ, который при всех фазах активности, то есть в период ремиссии и обострения, был выше 1, что указывало на наличие активного воспалительного процесса, причём в фазе обострения активность усиливалась почти двукратно.

Доля ФНО α среди других цитокинов у пациентов с нефротической, смешанной и гематурической формами ХГН превысила контрольные показатели в 2,3; 2,2 и 2,3 раза ($p < 0,05$) соответственно. Вместе с тем, доля противовоспалительного ИЛ-4 при ХГН была относительно контрольной снижена в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Выявленный у пациентов с различными клиническими вариантами ХГН статистически значимо высокий коэффициент соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4 свидетельствовал о доминировании общей воспалительной реакции над дифференцировкой и про-

лиферацией Т-лимфоцитов. Соотношение ИЛ-1 β /ИЛ-10, которое статистически значимо повышалось в период обострения при всех клинических формах ХГН, указывало на степень подавления ИЛ-10 воспалительной реакции, создаваемой ИЛ-1 β . Достоверное повышение индексов соотношения ФНО α /ИЛ-4 и ФНО α /ИЛ-10 у детей с ХГН с различными формами и фазами активности свидетельствовало об активации цитотоксических процессов.

Наши результаты согласуются с литературными данными [11, 12]. На основании полученных результатов следует отметить более выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов при нефротической и смешанной формах ХГН, и хотя преобладал Th1-иммунный ответ, в период обострения возрастала интенсивность Th2-иммунного ответа, что выражалось достоверным повышением содержания ИЛ-4 и ИЛ-10. Всё это свидетельствовало об активном воспалении и усилении иммунного ответа.

ВЫВОДЫ

1. У детей с различными клиническими вариантами хронического гломерулонефрита отмечен дисбаланс цитокинов в сторону преобладания провоспалительных цитокинов.
2. Наиболее существенные различия выявлены в содержании интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли α .
3. И в фазе обострения, и в фазе ремиссии индекс цитокинов имеет значение выше 1, что указывает на наличие активного воспалительного процесса.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Детская нефрология*. Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой. Изд. 3-е, перераб. и доп. М.: МИА. 2011; 696 с. [*Detskaya nefrologiya*. (Pediatric nephrology.) Ed. by M.S. Ignatova. 3rd ed. Moscow: MIA. 2011; 696 p. (In Russ.)]
2. Imig J.D., Ryan M.J. Immune and inflammatory role in renal disease. *Compr. Physiol.* 2013; 3 (2): 957–976. DOI: 10.1002/cphy.c120028.
3. Жизневская И.И., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С. и др. Иммунные предикторы хронического течения гломерулонефрита у детей. *Фундаментал. исслед.* 2015; (1–6): 1161–1165. [Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G., Razin'kova N.S. et al. Immune predictors of chronic glomerulonephritis in children. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015; (1–6): 1161–1165. (In Russ.)]
4. Kurts Ch., Panzer U., Anders H.-J., Rees A.J. The immune system and kidney disease: basic concepts and

- clinical implications. *Nature Rev. Immunol.* 2013; 13: 738–753. DOI: 10.1038/nri3523.
5. Ifuku M., Miyake K., Watanebe M. et al. Various roles of Th cytokine mRNA expression in different forms of glomerulonephritis. *Amer. J. Nephrol.* 2013; 38 (2): 115–123. DOI: 10.1159/000353102.
6. Suárez-Fueyo A., Bradley S.J., Klatzmann D., Tsokos G.C. T-cells and autoimmune kidney disease. *Nature Rev. Nephrol.* 2017; 13: 329–343. DOI: 10.1038/nrneph.2017.34.
7. Орадова А.Ш., Устенова Г.О., Стабаева Г.С. Методы исследования цитокинов (обзорная статья). *Medicine.* 2014; (10): 84–87. [Oradova A.Sh., Ustenova G.O., Stabaeva G.S. Methods of cytokine research (review article). *Medicine.* 2014; (10): 84–87. (In Russ.)]
8. Юдина Т.В., Сааркоппель Л.М., Крючкова Е.Н. и др. Способ диагностики нарушения цитокинового баланса организма человека. Патент на изобретение №2463609. Бюлл. №28 от 10.10.2012. [Yudina T.V., Saarkoppel' L.M., Kryuchkova E.N. et al. A method for diagnosing a violation of the cytokine balance of the human body. Patent for invention № 2463609. Bulletin №28 issued at 10.10.2012. (In Russ.)]
9. Карзакова Л.М., Автономова О.И., Степанова И.М. и др. Особенности цитокинового статуса при различных вариантах гломерулонефрита. *Клин. лаб. диагностика.* 2015; (6): 33–36. [Karzakova L.M., Avtonomova O.I., Stepanova I.M. et al. Features of cytokine status in various variants of glomerulonephritis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2015; (6): 33–36. (In Russ.)]
10. Stangou M., Bantis C., Skoularopoulou M. et al. Th1, Th2 and Treg/T17 cytokines in two types of proliferative glomerulonephritis. *Indian J. Nephrol.* 2016; 26 (3): 159–166. DOI: 10.4103/0971-4065.159303.
11. Жизневская И.И., Хмелевская И.Г. Особенности цитокинового профиля при гломерулопатиях у детей. *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье».* 2013; (1): 62–66. [Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G. Peculiarities of the cytokine profile in glomerulopathy in children. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'ye».* 2013; (1): 62–66. (In Russ.)]
12. Zwiech R. Predictive value of conjointly examined IL-1ra, TNF-RI, TNF-RII, and RANTES in patients with primary glomerulonephritis. *J. Korean Med Sci.* 2013; 28 (2): 261–267. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.2.261.