

Л.Р. Кальметьева, Р.М. Хайруллина, Т.А. Сираева
**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
 ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ У ДЕТЕЙ**
ГУЗ Республиканская детская клиническая больница, г. Уфа

Работа посвящена изучению особенностей мочевой экскреции MCP-1 у детей с различными клиническими вариантами хронических гломерулонефритов у детей, определению характера взаимодействия и степени взаимосвязей клинико-лабораторных показателей при прогрессировании заболеваний почек. Обследованы 25 здоровых детей и 41 ребенок с нефротической и гематурической формами хронического гломерулонефрита. Наряду с традиционными методами проводилось иммунологическое обследование, включавшее определение концентрации сывороточных антител (А,М,G₁); уровня циркулирующих иммунных комплексов; комплемента; иммунофенотипирование лимфоцитов. По данным ДНК-цитометрии периферической крови оценивались плоидность и кинетика клеточного цикла. Уровень MCP-1 в моче определялся методом иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител (ЗАО «Вектор-Бест» г.Новосибирск). Установлено, что в остром периоде при всех нозологических формах патологии почек отмечается повышение уровня MCP-1 в моче. В результате корреляционного анализа выявлены зависимости, раскрывающие этиопатогенетические механизмы прогрессирования заболевания. Выделены критерии, позволяющие мониторировать активность процесса, определять прогноз, тактику лечения и оценивать эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: хронические гломерулонефриты, моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1, маркеры активности, дети.

L.R. Kalmetyeva, R.M. Khairullina, T.A. Sirayeva
**CLINICAL-LABORATORY MARKERS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS
 PROGRESSION IN CHILDREN**

The present investigation is dedicated to the study of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) urinous excretion peculiarities in pediatric population with various clinical types of chronic glomerulonephritis, as well as determining the character of interaction and the degree of interrelation between the clinical-laboratory measures in cases of renal disease progression. We examined 25 normal children and 41 pediatric patients with nephrotic or hematuric forms of chronic glomerulonephritis. Alongside with the conventional methods, an immunoassay examination was undertaken, which included serum concentrations of A.M.G. antibodies assessment; circulating immune complexes level evaluation; complement amount measurement; leukocyte immunophenotyping count. Peripheral blood DNA-cytometry was employed for ploidy and cell cycle kinetics assessment. The level of urinous monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) was calculated by means of enzyme multiplied immunoassay with the use of mono- and polyclonal antibodies (CJSC «Vektor-Brest», Novosibirsk). It has been established that the acute phase of nosologic forms of kidney disease presents an increase in the level of urinous monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). The correlation analysis enabled the detection of correlations revealing the etiopathogenic mechanisms of disease progression. Criteria has been established to allow the process activity screening, prognosis estimation, treatment strategy estimation and therapy productivity assessment.

Key words: chronic glomerulonephritis, monocyte chemoattractant protein-1, activity markers, pediatric population.

Одной из основных проблем теоретической и практической нефрологии является прогрессирование хронических заболеваний почек, которое сопровождается нарастанием почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии на терминальной стадии [2].

Патоморфологической основой прогрессирования почечной недостаточности является тубулоинтерстициальное поражение. При этом выраженность и длительность изменений определяет неблагоприятный прогноз у пациентов с различными формами гломерулонефрита [2, 4].

Согласно современным представлениям патогенез развития тубулоинтерстициальных изменений в почках складывается из целого ряда механизмов, таких как протеинурия, тубулярная ишемия, гипоксия, влияние белковых и ферментных факторов, цитокинов, ростовых факторов и др. [1, 2]. Установлено, что любое повреждение клеток паренхимы почек приводит к секреции ими медиаторов воспаления. Под воздействием провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ФНО - α , сти-

мулируется продукция моноцитарного хемоаттрактивного протеина 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), который обеспечивает приток лейкоцитов и моноцитов в область повреждения и формирует воспалительный инфильтрат. Основными источниками MCP-1 в моче считаются клетки тубулярного эпителия. Этот хемокин экспрессируется также мононуклеарами и эндотелиальными клетками сосудов [1].

MCP-1 является не только хемоаттрактантом, обеспечивающим миграцию мононуклеарных клеток в очаг воспаления, но и медиатором воспаления [3,6]. Установлено вовлечение MCP-1 в процессы интерстициального фиброза и гломерулосклероза. Этот протеин вызывает повышение выработки тубулярными эпителиальными клетками основного профиброгенного цитокина - трансформирующего фактора роста бета-1 [2].

В последние годы появилась возможность определения отдельных медиаторов воспаления в моче методом ELISA, в том числе и исследования мочевой экскреции MCP-1 у больных с хроническими гломерулонефритами.

тами (ХГН). В настоящее время имеются единичные клинические работы, в которых определялись корреляции МСР-1 с маркерами активности процесса. В частности, при исследовании мочи больных гломерулонефритами группой японских авторов (Т. Wada et al.) было выявлено повышение уровня МСР-1, коррелирующее со степенью активности тубулоинтерстициального повреждения и фиброза [2, 8]. Однако недостаточно изученной остается система взаимосвязей между различными клинико-лабораторными показателями при прогрессировании заболеваний почек у детей.

Целью настоящей работы явилось исследование уровня МСР-1 в моче для оценки активности и стадии почечного процесса, установление взаимосвязей между различными маркерами активности воспалительного процесса и показателями функционального состояния почек у детей с ХГН.

Материал и методы

Обследовано 25 здоровых и 41 больной ребенок с различными формами хронического гломерулонефрита (ХГН) в возрасте от 6 до 17 лет.

Критериями отбора в контрольную группу, которую составили здоровые дети, явились отсутствие жалоб, указывающих на наличие острых и хронических заболеваний; имеющих нормальные общегематологические и мочевые показатели.

Для определения роли тубулоинтерстициальных поражений в прогрессировании гломерулонефритов, значимости выявления критериев активности процесса нами обследованы дети с различными формами хронического гломерулонефрита. Группы сравнения формировали на основании определения клинических вариантов ХГН. Нозологическую структуру составили 22 ребенка с нефротическим синдромом (НС) и 19 пациентов с гематурической формой (ГФ) ХГН. При этом в группе с НС отдельно рассматривались пациенты со стероидчувствительным и стероидзависимым вариантами.

Так, в I группу сравнения вошли 15 детей со стероидзависимым НС. Длительность заболевания у этих детей составила от года до 3 лет. Все пациенты этой группы на момент обследования получали гормональную, 3 пациента – цитостатическую терапию. Три пациента поступили с обострением основного заболевания.

Вторую группу составили 7 пациентов, у которых был установлен стероидрезистентный НС. При этом течение заболевания отличалось непрерывно-рецидивирующим харак-

тером и отсутствием эффекта от проводимой гормональной терапии. Длительность заболевания составила от 2 до 6 лет. Все пациенты на момент обследования получали гормональные и цитостатические препараты (циклоsporин А, хлорбутин).

В III группу вошли 19 пациентов с ГФ ХГН. Длительность заболевания у детей этой группы в среднем колебалась от 2 до 6 лет. Семь пациентов на момент обследования получали глюкокортикоиды, а 2 ребенка – двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию (азатиоприн и гормоны).

Обследование детей с ренальными заболеваниями включало тщательный сбор соматического анамнеза; проведение общеклинических лабораторных и инструментальных исследований. Особенности иммунологической реактивности оценивались в процессе иммунологического мониторинга (обследование от 2 до 5 раз) на основании характеристики гуморальных факторов (определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов М, G, А; уровня циркулирующих иммунных комплексов; общего уровня комплемента); показателей Т-клеточного звена (иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии). Для определения плоидности и кинетики клеточного цикла проводилась ДНК-цитометрия периферической крови, при этом учитывался процент клеток, находящихся в S-фазе – фазе пролиферации. Бактериологическое исследование включало исследование посевов материала из зева и мочи с определением чувствительности к антибиотикам. Полученные данные были использованы для анализа корреляционных взаимосвязей, в том числе с МСР-1.

Определение мочевой экскреции МСР-1 проводилось у практически здоровых детей и у пациентов с заболеваниями почек методом твердофазного «сендвич»-варианта иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител к МСР-1 человека (МСР-1-ИФА-БЕСТ) производства ЗАО «Вектор-Бест» (г.Новосибирск). Концентрацию МСР-1 измеряли в утренней средней порции мочи, взятой с 9 до 11 ч. Диапазон измеряемых концентраций составил 0-2000 пг/мл, чувствительность анализа – 15 пг/мл. Содержание МСР-1 (пг/мл) в моче оценено по соотношению уровней указанного цитокина.

Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ «Statistica-7», «Excel 8,0». Исследования проводились выборочным методом. Для установления взаимосвязей между изучаемы-

ми параметрами полученные данные подвергались корреляционно-регрессионному анализу. При значительных отклонениях закона распределения от нормального использовались непараметрические методы анализа взаимосвязи показателей и достоверности различий (ранговый коэффициент корреляции Спирмена и Mann Whitney Test). В ходе исследования нами было установлено ненормальное внутригрупповое распределение признака у больных с заболеваниями почек, поэтому для описания групп мы использовали медиану и перцентили (25 - 75).

Результаты и обсуждение

Для определения контрольных показателей МСР-1 в моче обследовано 25 практически здоровых детей. В контрольной группе установлено нормальное распределение признака. Уровень мочевой экскреции изучаемого цитокина у здоровых детей составил $184,5 \pm 34,7$ пг/мл. Для проведения корректного сравнительного анализа данный показатель был оценен также с помощью непараметрических методов статистики. При этом были определены медиана и, которые составили 178 пг/мл и 150 - 210 пг/мл соответственно (см. рисунок).

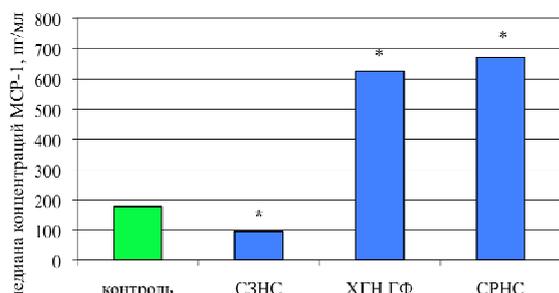


Рис. Уровень МСР-1 в моче у здоровых детей и детей с хроническими гломерулонефритами (пг/мл) : *различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $p < 0,005$

В остром периоде у всех обследованных детей с заболеваниями почек выявлено достоверное повышение экскреции МСР-1 с мочой ($p < 0,005$).

У пациентов со стероидзависимым НС колебания изучаемого показателя составили от 15 до 385 пг/мл, медиана 95 пг/мл, 25-75-й перцентили - 56-158 пг/мл. В целом же при сравнении со здоровыми детьми у пациентов этой группы отмечается достоверно более низкая экскреция МСР-1 (см. рисунок). Однако при более детальном анализе были выявлены следующие особенности. У 60% обследованных со стероидзависимым НС установлена очень низкая концентрация МСР-1 в моче (от 15 до 95 пг/мл), что является характерной особенностью данной группы и обуславливает снижение усредненных показателей.

Наиболее высокие значения исследуемого показателя (более 300 пг/мл) обнаружены у 3 детей, поступивших с обострением ХГН, характеризовавшимся массивной протеинурией, гипопроотеинемией, гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией.

В результате корреляционного анализа у детей данной группы выявлены прямые взаимосвязи МСР-1 с СОЭ, протеинурией и микрогематурией, являющихся маркерами активности процесса (табл.1). Полученные данные подтверждают результаты других исследователей о повреждающем действии выработанной протеинурии на тубулярные клетки, приводящей к повышению продукции хемокина. Выявленная корреляция является, по нашему мнению, свидетельством того, что именно протеинурия - основной этиопатогенетический механизм формирования тубулоинтерстициального компонента при стероидзависимом НС.

Таблица 1
Корреляционная матрица у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом ($p < 0,05$)

Коэффициент корреляции	
Положительный	Отрицательный
МСР-1 – протеинурия (0,50)	МСР-1 – лимфоциты в ОАК (-0,55)
МСР-1 – СОЭ (0,53)	МСР-1 – билирубин общий (-0,55)
МСР-1 – микрогематурия (0,57)	
IgA – п/я нейтрофилы (0,52)	IgM – общий белок (-0,60)
IgA – альбумины (0,57)	ЦИК – длительность гормональной терапии (-0,50)
IgM – ЦИК (0,72)	
IgM – тромбоциты (0,56)	
IgG – общий белок (0,50)	
Микрогематурия – протеинурия (0,53)	Протеинурия – общий белок (-0,51)
« « – СОЭ (0,57)	
Эозинофилы – билирубин общий (0,55)	
П/я нейтрофилы – мочевины (0,55)	
СОЭ – протеинурия (0,65)	
СОЭ – мочевины (0,59)	
Общий белок – альбумины (0,84)	
Альбумин – холестерин (-0,55)	

Кроме того, у детей со стероидзависимым НС установлены логически обусловленные связи, свойственные основному заболеванию (см. табл. 1). Так, гипопроотеинемия, характерная для обострения НС, была вызвана снижением прежде всего альбуминовой фракции (общий белок – альбумины) и иммуноглобулинов класса G (общий белок - IgG). Гиперхолестеринемия коррелировала с гипоальбуминемией. При высокой активности процесса появлялась зависимость между повышением СОЭ и степенью протеинурии (СОЭ – концентрация белка в моче), нарастанием гипопроотеинемии и появлением маркера активного воспалительного процесса (общий белок - IgM).

Наряду с этим у пациентов этой группы установлено угнетения элиминационных за-

щитных механизмов, что свидетельствует об иммуносупрессивном действии длительной гормональной терапии (см. табл.1).

При стероидрезистентном НС колебания уровня МСР-1 в моче составили от 327 до 1876 пг/мл (см. рис.1), причем выявлено существенное по сравнению с контрольной группой повышение медианы МСР-1 - 671 (530-1320) пг/мл, $p < 0,005$.

Так же, как и у больных со стероидзависимым НС, у детей данной группы установлены корреляции, характерные для НС (табл.2). Обращает на себя внимание наличие большого количества связей между содержанием палочкоядерных нейтрофилов и биохимическими показателями, характерными для обострения НС (гипопротеинемия, гиперхолестеринемия, гиперазотемия).

Таблица 2
Корреляционная матрица у пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом ($p < 0,05$)

Коэффициент корреляции	
Положительный	Отрицательный
МСР-1 – билирубин (0,79)	
П/я нейтрофилы - холестерин (0,80)	П/я нейтрофилы - креатинин (- 0,78)
П/я нейтрофилы - мочевины (0,84)	П/я нейтрофилы - общий белок (-0,74)
	П/я нейтрофилы - альбумины (-0,86)
СОЭ - протеинурия (0,80)	СОЭ – альбумины (- 0,86)
	Протеинурия – креатинин (-0,81)
Креатинин - СОЭ (0,79)	Креатинин - холестерин (- 0,72)
	Креатинин - протеинурия (- 0,8)
	Креатинин - цитостатики (- 0,86)
Мочевина - цитостатики (0,87)	Мочевина - общий белок (-0,83)
Мочевина - моноциты (0,80)	
Общий белок - с/я нейтрофилы (0,80)	IgA - с/я нейтрофилы (-0,75)
	IgA - общий белок (-0,95)
	IgG - ЦИК (-0,77)
	IgM - билирубин (-0,83)

Корреляционный анализ выявил также положительную взаимосвязь МСР-1 с билирубином (0,785). При этом повышение уровня билирубина коррелировало с иммунологическими маркерами гепатобилиарной дисфункции (гипоиммуноглобулинемией М). Установленные взаимосвязи, очевидно, указывают на развитие печеночной недостаточности у пациентов со стероидрезистентным НС в результате длительного приема цитостатиков и глюкокортикоидов.

Для ранней диагностики нарушения функции почек при длительном течении ХГН обязательным является мониторинг функциональной активности. Особого внимания заслуживает появление у больных со стероидрезистентным НС системы взаимосвязей, свидетельствующей о снижении функциональной активности почек при нарастании маркеров активности процесса (см. табл. 2),

что в целом было расценено нами как неблагоприятный прогностический признак.

В группе детей с ГФ ХГН при сравнении с контрольной группой также было выявлено значительное повышение концентрации МСР-1 в моче, при этом медиана исследуемого показателя в этой группе составила 626 (209 – 707) пг/мл (рис.1), уровень МСР-1 в моче колебался от 125 до 2048 пг/мл. Считаем необходимым отметить, что при сравнении с другими группами у детей с обострением ГФ ХГН были установлены самые высокие значения МСР-1 в моче.

Особого внимания заслуживают взаимосвязи, выявленные в данной группе (табл.3). Высокую активность воспалительного процесса, по нашему мнению, характеризуют следующие положительные взаимосвязи: МСР-1 – Ig M (0,53), МСР-1 – S-фаза (0,61), ЦИК - S-фаза (0,73), протеинурия – СОЭ (0,56), Ig M – холестерин (0,51). При этом повышение мочевого экскреции хемокина сопровождалось активацией первичного иммунного ответа (Ig M), элиминационных механизмов защиты (ЦИК), повышением пролиферативной активности клеток (S-фаза). Характерной особенностью у пациентов с ГФ ХГН явилось наличие множества связей лабораторных показателей с высевом микробов в моче (табл.3), что свидетельствует, очевидно, о роли инфекционного фактора в патогенезе заболевания.

Таблица 3
Корреляционная матрица у пациентов с гематурической формой хронического гломерулонефрита ($p < 0,05$)

Коэффициент корреляции	
Положительный	Отрицательный
МСР-1 – Ig M (0,53)	МСР-1 – лечение ГКС (-0,48)
МСР-1 – S-фаза (0,61)	
ЦИК – S-фаза (0,73)	IgG – холестерин (-0,58)
Ig M – холестерин (0,51)	
IgA – креатинин (0,57)	
IgG – общий белок (0,71)	
Протеинурия - СОЭ (0,56)	Протеинурия – цитостатическая терапия (-0,47)
« « – холестерин (0,55)	Микрогематурия – билирубин (-0,52)
« « – высев микробов из мочи (0,51)	
Лейкоциты ОАК – доза гормонов (0,58)	Лейкоциты ОАК – общий белок (-0,62)
« « – длительность гормональной терапии (0,87)	« « – IgG (-0,48)
	« « – S-фаза (-0,66)
Посев мочи – СОЭ (0,64)	Посев мочи – билирубин (-0,51)
« « – протеинурия (0,51)	« « – общий белок (-0,48)
« « – п/я нейтрофилы (0,47)	« « – IgG (-0,48)
	Альбумины – СОЭ (-0,53)
	« « – протеинурия (-0,49)

Об эффективности проводимой гормональной терапии в виде снижения уровня мочевого экскреции МСР-1 свидетельствует отрицательная связь МСР-1 – гормоны (- 0,47). Кроме того, установлено уменьшение степени

протеинурии под влиянием цитостатиков (см. табл. 3).

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений этиопатогенетическая роль тубулоинтерстициальных изменений в прогрессировании заболеваний почек. При этом ключевым медиатором тубулоинтерстициальных повреждений считается МСР-1 [1, 2]. Одной из задач нашей работы, наряду с определением уровня МСР-1 в моче, было установление взаимосвязей мочевого экскреции МСР-1 с другими лабораторными показателями, характеризующими активность воспалительного процесса и функциональное состояние почек.

В результате исследования было показано, что в остром периоде при всех нозологических формах патологии почек, включенных в исследование, отмечается повышение экскреции МСР-1 с мочой. Статистическим анализом установлена различная степень вовлеченности тубулоинтерстициального компонента в патологический процесс. В частности, самые высокие значения исследуемого хемокина в моче, а следовательно, наиболее выраженные тубулоинтерстициальные повреждения были установлены у пациентов с ГФ ХГН. Полученные данные были подтверждены в ходе корреляционного анализа. В частности, нами установлены взаимосвязи МСР-1 с другими лабораторными маркерами активности воспалительного процесса (Ig M, ЦИК), сопровождающимися повышением пролиферативной активности клеток по данным ДНК-цитометрии. Полученные данные, в целом согласуются с результатами других исследователей, которые также показали наличие корреляций между уровнем МСР-1 в моче и выраженностью мезангиальной пролиферации, количеством полулуний и макрофагов в клубочках, степенью интерстициального повреждения [7, 9].

Наряду с этим немаловажным, по нашему мнению, является длительное сохранение стабильно высокого уровня МСР-1 в мо-

че, несмотря на проводимую противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию. Подобную картину мы наблюдали, например у больных при стероидрезистентных формах ХГН. Отсутствие положительной динамики указывает на высокий риск быстрого прогрессирования заболевания с развитием терминальной почечной недостаточности и также согласуется с результатами других исследователей [2, 5]. Выявленные в ходе исследований критерии – степень и длительность повышения МСР-1 – мы считаем основополагающими для определения прогноза заболевания и риска неблагоприятных исходов.

Поскольку изменение тубулоинтерстициальной ткани является одним из существенных факторов прогрессирования хронического гломерулонефрита, патогенетически обоснованным является проведение противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии у больных с высоким уровнем МСР-1. На сегодняшний день доказано антихемокиновое действие многих препаратов, традиционно применяемых в нефрологии, таких как кортикостероидные гормоны, циклоспорин, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину, статины, антиоксиданты [1]. В результате проведенного нами корреляционного анализа также была подтверждена эффективность проводимой гормональной и цитостатической терапии.

Таким образом, анализ проведенного исследования позволяет сделать заключение о перспективности определения уровня мочевого экскреции МСР-1 как для мониторинга активности процесса, так и для определения прогноза, тактики лечения и оценки эффективности проводимой терапии при различных заболеваниях почек. Неоспоримыми преимуществами метода определения МСР-1 в моче указанного исследования являются неинвазивность, воспроизводимость и доступность материала (мочи), что позволяет рекомендовать его для широкого применения в клинической практике.

Сведения об авторах статьи:

Кальметьева Л.Р. - к.м.н., врач клинический иммунолог иммунологической лаборатории с отделением клинической иммунологии ГУЗ РДКБ, адрес: г. Уфа, ул. Степана Кувыкина 98, тел. (347) 255 73 44,

Хайруллина Р.М. – д.м.н., профессор кафедры лабораторной диагностики ГОУ ВПО «БГМУ Росздрава», заведующий иммунологической лабораторией с отделением клинической иммунологии ГУЗ РДКБ, адрес: г. Уфа, ул. Степана Кувыкина 98, тел. (347) 255 73 44,

Сираева Т.А. – врач-нефролог нефрологического отделения ГУЗ РДКБ адрес: г. Уфа, ул. Степана Кувыкина 98, тел. (347) 255 73 21.

ЛИТЕРАТУРА

1. Картамышева, Н.Н. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек (обзор литературы) / Н.Н.Картамышева, О.В.Чумакова, А.Г. Кучеренко // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2002, - № 6, - С. 176-187.
2. Чеботарева, Н. В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек (обзор литературы) / Н.В. Чеботарева, И. Н. Бобкова, Л. В. Козловская // *Нефрология и диализ*: Т. 8, - 2006, - №1, - С. 26-35.

3. Border W.A. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis / W.A. Border, N.A. // Noble N. Eng. J. Med. – 1994. – №. 331 - P. 1286-1292.
4. Guseppe D. Amiko. Tubulointerstitium as prediktor of progression of Glomerular Diseases / Guseppe D. Amiko // Nefron. – 1999. - Vol. 83. - № 4. – P. 289-295.
5. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis / F.W.K. Tam, J.-S. Sanders, A. George et al // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. - №19. – P. 2761-2768.
6. Viedt C. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? / C. Viedt, S. Orth // Nephrol. Dial. Transplant. - 2002. - № 17. – P. 2043-2047.
7. MIP-1 α and MCP-1 contribute crescents and interstitial lesions in human crescentic glomerulonephritis / T.Wada, K.Furuichi, C.Segawa et al. // Kidney Int. – 1999. - № 56. – P. 995-1003.
8. Monitoring urinary levels of Monocyte chemotactic and activating factor reflects disease activity of lupus nephritis / T.Wada, H.Yokoyama, S.Su et al. // Kidney Int. – 1996. - № 49. – P. 761-767.
9. Urinary levels chemokines (MCAF/MCP-1, IL-8) reflect distinct disease activities and phases of human IgA nephropathy / H.Yokoyama, T.Wada, K.Furuichi et al. // J. Leukocyte Biol. – 1998. - № 63. – P. 493-499.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» - регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» — так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения;**
- 2. Статья (три экземпляра);**
- 3. Резюме и ключевые слова;**
- 4. Сведения об авторах;**
- 5. Иллюстрации (при их наличии в статье);**
- 6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5.**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- Один экземпляр статьи на первой странице в верхнем левом углу визирует руководитель подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский Вестник Башкортостана».
- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные – 20 мм.
- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус/англ.); 6) ключевые слова (рус/англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.
- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.
- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.
- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.