

MEDICAL SCIENCES

ИЗМЕНЕНИЯ НЕФРОЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СИСТЕМНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Синяченко О.В.

Ермоласва М.В.

Алиева Т.Ю.

Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

Егудина Е.Д.

Ханюков А.А.

ДЗ «Днепропетровская медицинская академия», Днепр, Украина

CHANGES IN NEPHROENDOTHELIUM IN SYSTEMIC RHEUMATIC DISEASES

Syniachenko O.

Yermolaieva M.

Aliieva T.

¹Donetsk national medical university, Lyman, Ukraine

Yehudina Ye.

Khaniukov O.

²Dnipropetrovsk medical academy, Dnipro, Ukraine

Abstract

The aim of the work was to evaluate the nature of morphological changes in the endothelium of kidneys capillaries and arterioles in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hemorrhagic vasculitis and microscopic polyangiitis, the relationship with clinical and laboratory factors of the disease and the impact of systemic vascular endothelial dysfunction. The last occurs correspondingly in 39%, 35%, 52% and 100% of the cases in these groups of patients, participating in the pathogenesis constructions of nephropathy, which is closely associated with systemic clinical and instrumental manifestations of angiopathy and proliferation of capillaries endothelium and arterioles of the kidneys, deposits in it immunoglobulin and complement components depending on the nosological form of systemic autoimmune rheumatic diseases determine the levels in serum of vascular endothelial growth factor, endothelin-1, homocysteine, E- and P-selectin.

Аннотация

В работе дана характеристика морфологических изменений эндотелия капилляров и артериол почек при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, геморрагическом васкулите и микроскопическом полиангиите, связь с клинико-лабораторными факторами течения заболеваний и влияние системной эндотелиальной дисфункции сосудов. Последняя в этих группах больных соответственно имеет место в 39%, 35%, 52% и 100% случаев, участвуя в патогенетических построениях нефропатии, тесно связана с системными клинико-инструментальными проявлениями ангиопатии, а пролиферацию эндотелия капилляров и артериол почек, отложения в нем иммуноглобулинов и компонентов комплемента в зависимости от нозологических форм системных аутоиммунных ревматических заболеваний определяют уровни в крови сосудистого эндотелиального фактора роста, эндотелина-1, гомоцистеина, E- и P-селектинов.

Keywords: rheumatic diseases, kidney, endothelium, blood vessels, function.

Ключевые слова: ревматические болезни, почки, эндотелий, сосуды, функция.

Введение. Системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха (ВШГ) и микроскопический полиангиит (МПА) объединены в группу системных аутоиммунных ревматических заболеваний (СРЗ) [11, 13, 15], распространенность которых повсеместно растет [21]. Общностью для этих болезней считается наличие в крови различных аутоантител [26] и изменений со стороны сосудов почек [2]. Ангиопатия является одним из основных проявлений СКВ [3, 17] и РА [1, 5, 10], а что касается больных ВШГ и МПА, то воспалительный сосудистый процесс фигурирует уже в самом определении

названий заболеваний [12, 22]. Патогенез поврежденных сосудов почек при волчаночном и ревматоидном гломерулонефритах (ВГН, РГН) остается изученным недостаточно [20, 25], хотя тяжесть такой васкулопатии определяет прогноз как СКВ [23], так и РА [18]. Сказанное в полной мере относится и к пациентам, страдающим ВШГ и МПА [14, 24]. Необходимо отметить, что для СРЗ свойственны нарушения функции эндотелия сосудов [6, 27] с гиперпродукцией сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), эндотелина-1 (ЕТ1) и E-селектина (ESel) [4, 16]. Эти процессы играют немаловажную роль в повреждении при СРЗ клубочковых

капилляров и артериол почек [7], что доказано экспериментальными исследованиями на животных [19]. В первую очередь именно почечный эндотелий реагирует на системную эндотелиальную дисфункцию сосудов (ЭДС) в организме больных [8, 9].

Цель и задачи. Целью и задачами работы стали оценка характера морфологических изменений эндотелия капилляров и артериол почек при СКВ, РА, ВШГ и МПА, связь с клинико-лабораторными факторами течения болезней и влияние системной эндотелиальной дисфункции сосудов.

Материал и методы. Проанализированы результаты нефробиопсии и данные лабораторного исследования эндотелиальной функции сосудов у 94 больных с СРЗ, среди которых 41 человек страдал СКВ, 17 – РА, 24 – ВШГ и 12 – МПА. Соотношение мужчин и женщин в этих группах составило соответственно как 1:7, 1:2, 2:1 и 1:3, средний возраст обследованных – 37,6±1,63 лет, 50,1±2,33 лет, 27,5±2,19 лет и 40,5±3,70 лет, длительность заболевания от его манифестации – 11,9±1,28 лет, 12,4±1,99 лет, 10,2±1,77 лет, 4,0±1,02 лет, распределение пациентов по I, II и III степени активности патологического процесса – как 1:2:3, 1:2:2, 2:1:1, 1:2:9. При СКВ хроническое течение встречалось в 5 раз чаще, чем подострое, при РА соотношение I:II:III:IV стадий болезни было как 2:9:5:1, показатель активности артрита DAS составил 4,9±0,30 о.е., а индекс Лансбури – 155,8±13,35 баллов, при ВШГ сугубо почечная форма заболевания, кожно-суставно-почечная, кожно-почечная, суставно-почечная, кожно-абдоминально-почечная, суставно-абдоминально-почечная и абдоминально-почечная по частоте соотносились как 20:13:11:8:6:3:2:1. Клиническими сосудистыми проявлениями СРЗ считали наличие кожной пурпуры, телеангиоэктазий, капилляритов кистей и стоп, антифосфолипидного синдрома, синдрома Рейно, увеита, хейлита, лейкоцитокластической энантемы, периферической вазонейропатии, дисциркуляторной энцефалопатии и легочной гипертензии. Изучали индекс клинического течения ангиопатии (Ω) по формуле: $\Omega = (\Sigma : E) \times \sqrt{Y}$, где Σ – сумма баллов всех клинических признаков СРЗ, E – число признаков, Y – степень активности заболевания.

Больным выполняли эхокардиографию («Acuson-Aspen-Siemens», Германия и «HD-11-XE-Philips», Нидерланды), ультразвуковую доплерографию сосудов («Aplia-XG-Toshiba», Япония) и биомикроскопию сосудов конъюнктивы (щелевая лампа «Naag-Streit-Bern-900», Швейцария). Определяли также инструментальный сосудистый индекс (Ψ), при этом каждый средний показатель у больного (X) с его стандартным отклонением (ζ) оценивали в 1 балл в случаях $X < X + \zeta$, при $X + \zeta \leftrightarrow X + 2\zeta$ – в 2 балла, при $X + 2\zeta \leftrightarrow X + 3\zeta$ – в 3 балла, при $X > X + 3\zeta$ – в 4 балла. Высчитывали Ψ на одного больного по формуле: $\Psi = (A + 2B + 3G + 4\Delta) : E$, где «A, B, G, Δ » – число больных соответственно с 1, 2, 3 и 4 баллами, «E» – число показателей.

С помощью биохимического анализатора «Olympus-AU-640» (Япония) исследовали в крови концентрации креатинина, иммуноглобулина (Ig) A и ревматоидного фактора (RF), иммуноферментным методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция) изучали уровни антител к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (aDNA), кардиолипину (aCL), циклическому цитруллинному пептиду (aCCP), показатели VEGF, ET1, тромбоксана-A2 (TxA2), гомоцистеина (HCys), простаглицина (PgI2), циклического гуанозинмонофосфата (cGMP), ESeI, P-селектина (PSeI), а иммуноблоттовым методом (аппарат «Euroline-Euroimmun», Германия) определяли параметры антинуклеарного фактора (ANF) и антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) – к миелопероксидазе (aMP) и протеиназе-3 (aP3).

Серопозитивность СКВ по наличию ANF встречалась у 85,4% от числа больных, по aDNA – у 68,3% и по aCL – у 31,7%, серопозитивность РА по RF (>14 МЕ/мл) – у 53,0% и по aCCP (>17 Е/мл) – у 94,1%, серопозитивность ВШГ по IgA (>3 ммоль/л) – у 41,7% и по RF – у 29,2%, серопозитивность МПА по ANCA была во всех случаях, а соотношение aMP к aP3 составило как 5:1. Во время оценки функционального состояния почек использовалось определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта. Для изучения интегрального показателя ЭДС (Θ) высчитывали степень изменения (Δ) показателей вазоконстрикторов – VEGF, ET1 и TxA2, а также вазодилататора PgI2 по формуле: $X = [(P_1 - P_2) : \zeta]^2$, где P_1 и P_2 – показатели у больных и здоровых, ζ – стандартное отклонение у здоровых. Θ определяли по формуле: $\Theta = \sqrt{(K + \Lambda + M) : N}$, где «K» – VEGF, « Λ » – ET1, «M» – TxA2, «N» – PgI2 (ЭДС диагностировали при $\Theta > 5$ о.е.). В качестве контроля лабораторные показатели исследованы у 30 практически здоровых людей (13 мужчин и 17 женщин в возрасте 18-65 лет).

Нефробиопсию выполняли на фоне атаралгезии под контролем ультразвукового исследования почки. Использовалась методика «True-Cut» («настоящего среза») с применением высокоскоростного пистолета «Biopty-Bard». Гистологические срезы почек окрашивали гематоксилином-эозином, альциановым синим (на гликопротеиды) и по ван-Гизону (коллагеновые и эластические волокна), ставилась PAS-реакция. Кроме того, проводили иммуноферментный (с пероксидазной меткой) и иммунофлюоресцентный методы исследования тканей почек. Изучали отложения IgA, IgG, IgM, C3- и Cq1-компонентов комплемента. Микроскопическое исследование осуществляли на микроскопах «Olympus-AX40» и «Olympus-AX70-Provis» с цифровой видеокамерой «Olympus-DP50». Поражение отдельных почечных структур (клубочков, канальцев, стромы, сосудов) оценивали в баллах (от 0 до 3). При этом подсчитывали средний показатель повреждений (9) по формуле:

$\vartheta = (\alpha + 2\beta + 3\gamma) : (\alpha + \beta + \gamma + \delta)$, где « α , β , γ » – число больных соответственно с 1, 2 и 3 баллами, а « δ » – число больных с отсутствием данного признака.

Биопсия почки проведена только пациентам с наличием протеинурии; нефротический синдром был у 4 больных СКВ и соответственно у 2 РА и ВШГ. Соотношение ХБП I, II, III и IV стадий при СКВ составило как 10:7:2:1, при РА – 9:5:2:1, при ВШГ – как 4:4:1:1, при МПА – как 5:4:2:1, а средняя СКФ в этих группах оказалась примерно одинаковой, составляя $96,1 \pm 4,17$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, $97,0 \pm 7,35$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, $100,7 \pm 3,61$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, $88,4 \pm 7,12$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. При РА из разработки исключены пациенты с вторичным АА-амилоидозом почек, а в группу обследованных вошли лица, страдающие РГН в соотношении мезангиопролиферативный к мезангиокапиллярному РГН как 2:1. Распределение частоты II:III:V:IV классов ВГН составляло 1:2:4:13, а V:VI:IV:III:II типов геноховского гломерулонефрита (ГГН) при ВШГ – 1:3:4:6:10. Следует подчеркнуть, что у всех 94 обследованных пациентов с СРЗ имели место тубулоинтерстициальные изменения в почках.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена путем компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (X), их стандартные отклонения и ошибки, коэффициенты параметрической корреляции Пирсона (r) и непараметрической Кендалла (τ), критерии дисперсии Брауна-Форсайта (BF), множественной регрессии (R), Стьюдента, Уилкоксона-Рао (WR), Макнемара-Фишера и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и их обсуждение. Обращал на себя внимание факт определенных количественных отличий характера сосудистых повреждений почек при отдельных СРЗ. Так, ϑ у больных РА составил $0,43 \pm 0,050$ о.е., в случаях ВШГ – $0,69 \pm 0,059$ о.е., СКВ – $0,89 \pm 0,043$ о.е., МПА – $1,01 \pm 0,130$ о.е. При этом ЭДС констатирована у 35,3%, 51,9%, 39,0% и 100,0% от числа обследованных, а Θ составил $4,5 \pm 0,36$ о.е., $5,3 \pm 0,35$ о.е., $4,8 \pm 0,14$ о.е. и $6,5 \pm 0,55$ о.е. Таким образом, наименее существенные сосудистые изменения наблюдались при РА, а самые выраженные – при МПА. Только группы больных МПА и СКВ не отличались между собой по частоте иммунных депозитов в сосудах почек, что продемонстрировал выполненный анализ Макнемара-Фишера.

Пролиферация эндотелия капилляров в большей степени была присущей СКВ и МПА, а эндотелия артериол – только МПА, тогда как такие изменения для РА оказались нехарактерными. Как и предполагалось, депозиты IgA в сосудах были

наиболее типичны для ГГН, а C1q – для ВГН и МПА.

С показателем Ψ при СРЗ слабо связаны морфологические признаки поражения почечного эндотелия, в свою очередь Ω оказывает существенное влияние на депозицию IgA в капиллярах клубочков (BF=2,78, $p=0,048$) и артериолах (BF=3,49, $p=0,019$), а также отложений в последних IgG (BF=2,99, $p=0,036$), что показал дисперсионный анализ Брауна-Форсайта. По данным анализа Кендалла, существуют прямые корреляционные связи значений Ω с частотой депозитов IgA как в капиллярах ($\tau=+0,187$, $p=0,005$), так и в артериолах почек ($\tau=+0,141$, $p=0,036$). С учетом сказанного, показатель $\Omega > 1,5$ о.е. ($> X + \varsigma$ больных СРЗ) является фактором риска высокого уровня отложений IgA в эндотелии почечных сосудов.

Как свидетельствует выполненный ANOVA/MANOVA, нозологические формы СРЗ оказывают высокостатистическое ($p < 0,001$) воздействие на интегральное состояние эндотелия капилляров (WR=3,60) и артериол (WR=2,29). По результатам многофакторного анализа Уилкоксона-Рао, поражения эндотелия капилляров и артериол почек зависят от тяжести течения кожного синдрома (соответственно WR=2,49, $p=0,002$ и WR=2,05, $p=0,027$), а также периферической нейропатии (WR=1,92, $p=0,022$ и WR=1,97, $p=0,035$). Кроме того, пролиферация эндотелия артериол и формирование в нем иммунных депозитов тесно связаны с лейкоцитокластической энантемой (WR=2,31, $p=0,014$) и капилляритами кистей и стоп (WR=1,85, $p=0,049$).

Однофакторный дисперсионный анализ Брауна-Форсайта показал, что на ϑ при ВГН влияют значения сосудисто-вегетативного индекса (BF=4,24, $p=0,046$), а при МПА – Ω (BF=4,49, $p=0,045$). Кроме того, ϑ у больных РГН имеют место прямые корреляционные связи Пирсона с уровнями Ω ($r=+0,671$, $p=0,003$), Ψ ($r=+0,754$, $p < 0,001$) и интраваскулярного конъюнктивального индекса ($r=+0,501$, $p=0,041$), а в случаях ГГН – только с Ψ ($r=+0,447$, $p=0,029$). При МПА ϑ обратно коррелирует с исходными показателями диаметра плечевой артерии (ДИ) ($r=-0,603$, $p=0,038$) и ее диаметра по время вазодилатации (ДВ) ($r=-0,640$, $p=0,025$).

Наличие ЭДС в целом оказывает воздействие на характер изменений эндотелия артериол (WR=1,47, $p=0,046$). У больных СКВ показатели системной ЭДС влияют на повреждения эндотелия капилляров (WR=2,95, $p=0,042$), что подтверждает и прямая зависимость интегральных морфологических показателей от Θ (R=+7,42, $p < 0,001$). Кроме того, анализ множественной регрессии установил позитивную связь Θ с изменениями эндотелия капилляров и артериол при ВШГ (соответственно R=+2,98, $p=0,008$ и R=+9,73, $p < 0,001$) и МПА (R=+6,81, $p=0,001$ и R=+6,50, $p=0,002$).

Таблица 1. Показатели эндотелиальной функции сосудов в крови здоровых и больных СРЗ (M±m)

Показатели	Группы больных СРЗ				
	здоровые (n=30)	СКВ (n=41)	РА (n=17)	ВШГ (n=24)	МПА (n=12)
VEGF, пг/мл	90,0± 5,28	534,3± 11,63 *	109,2± 8,60	515,5± 12,98 *	545,0± 22,46 *
ET1, пг/мл	4,0± 0,10	7,8± 0,36 *	5,7± 0,43 *	7,9± 0,48 *	7,7± 0,55 *
TxA2, нг/мл	8,0± 1,56	9,5± 0,47	9,6± 0,79	10,1± 0,57	10,9± 1,28
HCys, мкмоль/л	9,3± 0,48	16,0± 0,66 *	16,2± 0,86 *	16,5± 0,76 *	16,9± 1,17 *
PgI2, нг/мл	72,6± 9,01	18,4± 1,06 *	18,8± 1,66 *	17,7± 1,19 *	19,1± 1,93 *
cGMP, пмоль/мл	11,2± 0,20	13,6± 0,48 *	13,4± 0,70 *	12,8± 0,55 *	12,9± 0,66 *
ESel, нг/мл	246,7± 12,12	230,1± 6,30	211,9± 3,18 *	227,7± 6,27	214,1± 8,88
PSel, нг/мл	41,1± 1,41	48,9± 1,54 *	47,9± 1,82 *	47,6± 1,79 *	49,1± 2,96 *

* различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны ($p < 0,05$).

Показатели эндотелиальной функции сосудов у здоровых людей контрольной группы и больных СРЗ нашли свое отражение в табл. 1. Общностью для всех СРЗ являлись достоверно высокие показатели в крови ET1, HCys, cGMP и PSel на фоне неизменной концентрации TxA2. При этом только для РА оказалось нетипичным повышение содержания VEGF и лишь в этой группе констатировано уменьшение ESel.

У больных ВГН показатель Θ влияет на пролиферацию эндотелия и капилляров клубочков (BF=3,38, $p=0,028$), и артериол (BF=3,25, $p=0,033$), что демонстрирует дисперсионный анализ Брауна-Форсайта. В свою очередь, при РГН такая связь касается только эндотелия артериол (BF=10,81, $p=0,002$), при МПА – лишь капилляров (BF=5,29, $p=0,027$), а в случаях ГГН зависимости изменений эндотелия сосудов почек от Θ вообще не выявлено.

С Θ при ВГН тесно связаны отложения в эндотелии капилляров клубочков СЗ (BF=3,96, $p=0,015$), при ГГН – IgM (BF=3,19, $p=0,048$), а при МПА – IgA (BF=7,99, $p=0,010$), IgG (BF=4,42, $p=0,041$), IgM (BF=4,26, $p=0,045$), C1q (BF=20,24, $p < 0,001$). Депозиты в артериолах почек при СКВ касаются C1q (BF=23,63, $p < 0,001$), при ВШГ – IgA (BF=6,84, $p=0,002$), IgG (BF=9,76, $p < 0,001$) и C1q (BF=24,48, $p < 0,001$), при РА – IgA (BF=4,47, $p=0,032$), IgG (BF=3,39, $p=0,048$), IgM (BF=19,74, $p=0,001$), СЗ (BF=9,65, $p=0,007$) и C1q (BF=9,65, $p=0,007$). Таким образом, ЭДС принимает участие в процессах depo-

зиции иммуноглобулинов и компонентов комплемента в эндотелии сосудов почек при всех СРЗ, но РА свойственны отложения исключительно в артериолах, а МПА – в капиллярах клубочков.

Помимо дисперсионной связи, депозиция в эндотелии капилляров СЗ при СКВ и С1q у больных МПА прямо коррелирует с параметром Θ , что отражает анализ Кендалла (соответственно $\tau=+0,224$, $p=0,045$ и $\tau=+0,464$, $p=0,036$). В этой связи можно считать, что $\Theta > 4$ о.е. в случаях ВГН и $\Theta > 8$ о.е. при МПА ($> X+c$ соответствующих больных) являются прогнознегативными критериями отложений компонентов комплемента в капиллярах клубочков.

Мы отобрали те показатели эндотелиальной функции сосудов в крови, с которыми отдельные морфологические признаки изменений сосудистого эндотелия почек одновременно имели и дисперсионные, и корреляционные связи. Так, при ВГН степень пролиферации эндотелия капилляров клубочков прямо зависит от содержания ET1 (BF=3,16, $p=0,036$; $\tau=+0,261$, $p=0,016$), а эндотелия артериол – от ESel (BF=3,06, $p=0,040$; $\tau=+0,234$, $p=0,031$). Отложения IgG в капиллярах и артериолах у больных РГН тесно связаны с концентрацией PSel (соответственно BF=9,84, $p=0,002$; $\tau=+0,389$, $p=0,029$ и BF=16,66, $p < 0,001$; $\tau=+0,369$, $p=0,039$), а IgA при ГГН – с уровнем HCys (BF=7,78, $p=0,003$; $\tau=+0,449$, $p=0,002$ и BF=4,05, $p=0,033$; $\tau=+0,390$, $p=0,030$). У пациентов, страдающих МПА, на пролиферацию клубочкового эндотелия влияют значения VEGF

(BF=27,64, $p < 0,001$; $\Theta = +0,436$, $p = 0,049$). Можно считать, что перечисленные факторы ЭДС участвуют в патогенетических построениях поврежденной сосудов почек при тех или иных СРЗ.

Выводы:

1. ЭДС в виде дисбаланса вазоконстрикторов VEGF, ET1, TxA2 и вазодилатора PGI2 возникает у 35% от числа больных РА с поражением почек, у 39% СКВ, у 52% ВШГ и 100% МПА, участвуя в патогенезе изменений эндотелия капилляров клубочков и артериол.

2. Морфологические повреждения эндотелия почечных сосудов тесно связаны с тяжестью клинико-инструментальных признаков системной экстраренальной ангиопатии (с поражением кожи, слизистых оболочек и периферической нервной системы, с параметрами биомикроскопии сосудов конъюнктивы и вазодилатации плечевой артерии).

3. Пролиферацию клубочкового эндотелия у больных МПА определяет сывороточная концентрация VEGF, а в развитии почечных иммунных эндотелиальных депозитов (IgA, IgG, IgM, C3, C1q) при ВГН участвуют ET1 и ESe1, при РГН – PSe1, при ГН – HСys.

Литература

10. Baerwald C, Kneitz C, Bach M, Licht M. (2012) Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 71(10):841-9. doi: 10.1007/s00393-011-0928-x.
11. De Groot K. (2009) Renal manifestations in rheumatic diseases. *Internist* 48(8):779-85.
12. Dey-Rao R, Sinha AA. (2014) Genome-wide transcriptional profiling data from chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE) peripheral blood. *Data Brief* 11(2):39-41. doi: 10.1016/j.dib.2014.11.006.
13. Ding Y, Liao W, Yi Z, Xiang W, He X. (2015) Association of miRNA-145 expression in vascular smooth muscle cells with vascular damages in patients with lupus nephritis. *Int J Clin Exp Pathol* 8(10):12646-56.
14. Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, Ravella S, Virupannavar S, Shahrara S. (2015) The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis* 18(4):433-48. doi: 10.1007/s10456-015-9477-2.
15. Ferrante A, Guggino G, Di Liberto D, Ciccia F, Cipriani P, Balistreri CR, Sireci G, Giacomelli R, Triolo G. (2016) Endothelial progenitor cells: Are they displaying a function in autoimmune disorders? *Mech Ageing Dev* 3(5):122-8. doi: S0047-6374(16)30056-2.
16. Fujita E, Nagahama K, Shimizu A, Aoki M, Higo S, Yasuda F, Mii A, Fukui M, Kaneko T, Tsuruoka S. (2015) Glomerular capillary and endothelial cell injury is associated with the formation of necrotizing and crescentic lesions in crescentic glomerulonephritis. *J Nippon Med Sch* 82(1):27-35. doi: 10.1272/jnms.82.27.
17. González-Suárez I, Arpa J, Ríos-Blanco JJ. (2016) Brain microvasculature involvement in ANCA positive vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 41(5-6):313-21. doi: 10.1159/000443750.
18. Guo L, Li M, Chen Y, Wang Q, Tian Z, Pan S, Zeng X, Ye S. (2015) Anti-endothelin receptor type a autoantibodies in systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheumatol* 67(9):2394-402. doi: 10.1002/art.39212.
19. Haavisto M, Saraste A, Piriälä L, Hannukainen JC, Kalliokoski KK, Kirjavainen A, Kemppainen J, Möttönen T, Knuuti J, Yli-Kerttula T, Roivainen A. (2016) Influence of triple disease modifying anti-rheumatic drug therapy on carotid artery inflammation in drug-naive patients with recent onset of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 55(10):1777-85. doi: 10.1093/rheumatology/kew240.
20. Heijnen T, Wilmer A, Blockmans D, Henckerts L. (2016) Outcome of patients with systemic diseases admitted to the medical intensive care unit of a tertiary referral hospital: a single-centre retrospective study. *Scand J Rheumatol* 45(2):146-50. doi: 10.3109/03009742.2015.1067329.
21. Hoffman GS, Calabrese LH. (2014) Vasculitis: determinants of disease patterns. *Nat Rev Rheumatol* 10(8):454-62. doi: 10.1038/nrrheum.2014.89.
22. Holle JU. (2015) ANCA-associated vasculitis. *Internist* 56(1):41-50. doi: 10.1007/s00108-014-3613-8.
23. Iwasaki S, Suzuki A, Fujisawa T, Sato T, Shirai S, Kamigaki M, Otsuka N, Tomaru U, Ishizu A. (2015) Fatal cardiac small-vessel involvement in ANCA-associated vasculitis: an autopsy case report. *Cardiovasc Pathol* 24(6):408-10. doi: 10.1016/j.carpath.2015.07.005.
24. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, Zhang W, Doherty M. (2015) Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families. *JAMA Intern Med* 175(9):1518-26. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3528.
25. Latuskiewicz-Potemska J, Chmura-Skirlinska A, Gurbiel RJ, Smolewska E. (2016) Nailfold capillaroscopy assessment of microcirculation abnormalities and endothelial dysfunction in children with primary or secondary Raynaud syndrome. *Clin Rheumatol* 35(8):1993-2001. doi: 10.1007/s10067-016-3340-8.
26. Maldonado A, Blanzari JN, Asbert P, Albiero JA, Gobbi C, Albiero E, Alba P. (2016) Medium vessel vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 73(1):50-2.
27. Marszałek A, Skoczyła-Makowska N, Kardymowicz A, Maniatus J. (2010) Patient with rheumatoid arthritis and acute renal failure: a case report and review of literature. *Pol J Pathol* 61(4):229-33.

28. Palma Zochio Tozzato G, Taipeiro EF, Spadella MA, Marabini Filho P, de Assis MR, Carlos CP, Girol AP, Chies AB. (2016) Collagen-induced arthritis increases inducible nitric oxide synthase not only in aorta but also in the cardiac and renal microcirculation of mice. *Clin Exp Immunol* 183(3):341-9. doi: 10.1111/cei.12728.
29. Petrucci I, Samoni S, Meola M. (2016) Clinical scenarios in chronic kidney disease: parenchymal chronic renal diseases. *Contrib Nephrol* 188:98-107. doi: 10.1159/000445472.
30. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, Sisó-Almirall A, Bosch X, Buss D, Trilla A, Stone JH, Khamashta MA, Shoenfeld Y. (2015) Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 14(8):670-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.03.008.
31. Rawlings CR, Fremlin GA, Nash J, Harding K. (2016) A rheumatology perspective on cutaneous vasculitis: assessment and investigation for the non-rheumatologist. *Int Wound J* 13(1):17-21. doi: 10.1111/iwj.12437.
32. Song D, Wu LH, Wang FM, Yang XW, Zhu D, Chen M, Yu F, Liu G, Zhao MH. (2013) The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 15(1):12. doi: 10.1186/ar4142.
33. Tesar V, Hruskova Z. (2015) Conventional induction and maintenance treatment of antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis – still of value for our patients? *Expert Opin Pharmacother* 16(11):1683-702. doi: 10.1517/14656566.2015.1059822.
34. Wilhelmus S, Alpers CE, Cook HT, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, Joh K, Noël LH. (2015) The Revisited classification of GN in SLE at 10 years: Time to re-evaluate histopathologic lesions. *J Am Soc Nephrol* 26(12):2938-46. doi: 10.1681/ASN.2015040384.
35. Yang Z, Ren Y, Liu D, Lin F, Liang Y. (2016) Prevalence of systemic autoimmune rheumatic diseases and clinical significance of ANA profile: data from a tertiary hospital in Shanghai, China. *APMIS* 124(9):805-11. doi: 10.1111/apm.12564.
36. Yildiz A, Soyuncu S. (2015) Diastolic dysfunction and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 35(7):1281-2. doi: 10.1007/s00296-015-3220-6.

QUANTITATIVE EVALUATION OF MICROFLORA THE DIGESTIVE TRACT OF BEES BEFORE AND AFTER WINTERING

Serdyuchenko I.V.

Bobkin S.S.

Kalmykov Z.T.

Balyuk L.S.

Fsbei He Kuban Sau Named After I.T. Trubilin, Krasnodar, Russia

Abstract

Studied the quantitative composition of the microflora of the digestive tract of wintering bees. It was found that the group of young bees, never participated in the process of honey, and adult bees had gone into hibernation after the autumn honey flow, in the intestinal tract, in addition to saprophytic microorganisms is present pathogenic microorganisms. Moreover, in adult bees, the quantitative presence of the bacteria isolated was significantly greater than that of young bees.

Keywords: bee honey, microorganisms, microflora, intestines, habitat, bacteria.

It is established that in the digestive device healthy honey bees may be various microorganisms belonging to the genera: *Bacillus*, *Clostridium*, *Pseudomonas*, *Bacterium*, *Chromobacterium*, *Pseudobacterium*, *Lactobacterium*, *Mycobacterium*, *Actinomycetes*, *Proactinomycetes*, *Streptococcus*, *Micrococcus* [1; 10].

Microbiocenosis of bees is largely determined by the habitat of the insects [4; 5; 6; 7; 8].

The composition of autoflora of the gastrointestinal tract may vary depending on the microflora of plants, watering, presence in the vicinity of the apiary sources of pathogenic microflora, weather conditions,

dietary habits, composition of honey plants, the duration of the winter, from changing sockets, disinfection and medicinal treatments [3; 9].

However, in the literature available to us the information was found, in connection with which the aim of the research was to examine the microflora of the digestive tract of the bees in the wintering process.

Materials and methods. The study was conducted from November to February on the basis of private beekeeping apiary Mosty district SP Ovsyannikov and Department of Microbiology, epizootology and Virology of the Kuban state agrarian University named after I. T. Trubilin.