

© К.С.Комиссаров, М.Ю.Юркевич, М.М.Зафранская, В.С.Пилотович, 2014
УДК [616.61:616.153.962]-092

К.С. Комиссаров¹, М.Ю. Юркевич², М.М. Зафранская², В.С. Пилотович¹

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИИ

K.S. Komissarov, M.Ju. Yurkevich, M.M. Zafranskaya, V.S. Pilotovich

MODERN INSIGHTS ON IgA NEPHROPATHY PATHOGENESIS

¹Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кафедра урологии и нефрологии, ²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», научно-исследовательская лаборатория, иммунологическая группа

РЕФЕРАТ

IgA-нефропатия (IgAN) является самой частой формой гломерулонефрита во всем мире. До настоящего времени этиология и патогенез IgAN остаются до конца не изученными. В качестве инициирующего фактора рассматривается продукция «патогенного» IgA с последующим формированием иммунных комплексов, имеющих повышенное сродство к мезангиальным клеткам (МК) почечных клубочков. У 15–20% пациентов мезангиальные депозиты содержат секреторный IgA1, кроме того для них характерна активация системы комплемента по лектиновому пути. У большинства пациентов с IgAN (70–80%) в мезангиуме выявляется депонирование сывороточного IgA1, имеющего дефект галактозилирования. Агалактозилированные О-гликаны выступают как аутоантигены, в ответ на которые продуцируются анти-гликановые антитела класса иммуноглобулинов G. Образовавшиеся крупные IgA-содержащие макромолекулы не эффективно выводятся из циркуляции за счет ретикуло-эндотелиальной системы, в результате чего фильтруются и депонируются в мезангиуме почечных клубочков. Следующим этапом в развитии IgAN является взаимодействие IgA1-депозитов с клетками мезангиума, в результате чего происходит их пролиферация и индуцируется гиперпродукция мезангиального матрикса.

Ключевые слова: иммуноглобулин А, патогенез, гломерулонефрит, гликозилирование.

ABSTRACT

IgA-nephropathy (IgAN) is one of the most common forms of the glomerulonephritis in the world. The aetiology and pathogenesis of IgAN are still unknown. The production of «pathogenic» IgA followed by the formation of immune complexes with high affinity to mesangial cells (MC) of the glomeruli is considered as an initiating factor. In 15–20% of patients, mesangial depositions content secretory IgA1 and this pattern is associated with activation of complement by the lectin path. In the majority of patients with IgAN (70–80%) IgA1 depositions having galactose defect are detected in mesangium. O-glycans without galactose act as autoantigenes these stimulate the producing of antiglycans antibodies from immunoglobulin G class. Such macromolecules containing IgA immunocomplex are not effectively excreted from circulation by reticuloendothelial system that is why they are filtrated and are accumulated in glomerular mesangium. The next stage of IgAN is the interaction between IgA1 deposits and mesangium that stimulates cells proliferation and increases mesangial matrix synthesis.

Key words: immunoglobulin A, pathogenesis, glomerulonephritis, glycosylation.

ВВЕДЕНИЕ

Более 40 лет тому назад появилось короткое сообщение J. Berger и N. Hinglais об отложении депозитов иммуноглобулина А (IgA) и иммуноглобулина G (IgG) в мезангиальном пространстве почечных биоптатов 55 пациентов с рецидивирующей гематурией, при этом авторы делают вывод об относительно благоприятном течении болезни с микрогематурией, которая может сопровождаться протеинурией и эпизодами макрогематурии [1]. В последующем этот тип гломерулонефрита стали

называть IgA-нефропатия (IgAN). Несмотря на то, что выявление в почечном биоптате депозитов IgA/IgG свидетельствует об иммунокомплексной природе заболевания, в настоящее время патогенез IgAN остается до конца не изученным.

Патогенетические механизмы развития и прогрессирования IgAN.

Согласно литературным данным, патогенетические механизмы развития и прогрессирования данного заболевания неоднородны. В общем можно выделить 3 этапа развития почечного повреждения при IgAN [2]:

- 1) депозиция IgA в мезангиуме;
- 2) развитие повреждения мезангиума вслед-

Комиссаров К.С. 220013, Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3. Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кафедра урологии и нефрологии. Тел./факс: + 375 192-92-35-34, e-mail: kirill_ka@tut.by

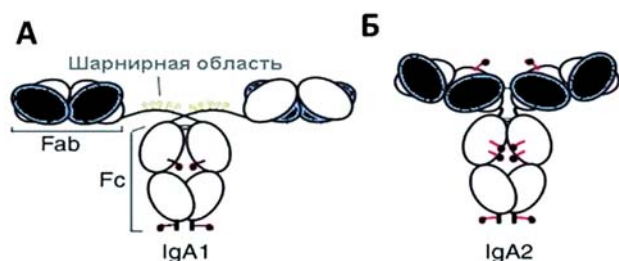


Рис. 1. Особенности изоформ IgA человека: IgA1 (А) и IgA2 (Б).

ствие взаимодействия IgA1-содержащих комплексов со специфическими рецепторами и/или за счет привлечения компонентов системы комплемента;

3) накопление иммунных комплексов в мезангиальном пространстве гломерул и прогрессирование почечного повреждения.

Этап 1. Депозиция IgA в мезангиуме.

В качестве инициирующего заболевание фактора рассматривается продукция «патогенного» IgA с последующим формированием иммунных комплексов, имеющих повышенное сродство к мезангиальным клеткам (МК) почечных клубочков, что в последующем приводит к формированию депозитов IgA в мезангиуме. У людей выделяют 2 изоформы IgA – IgA1 и IgA2. Мономерные изоформы IgA состоят из двух тяжелых (белый цвет), и двух легких (черный цвет) цепей (рис. 1). Отличительной особенностью IgA1- и IgA2-изоформ является наличие в шарнирной области различного числа О-связанных олигосахаридов (серый цвет) и N-связанных олигосахаридов (черный цвет) (см. рис. 1). Эта структурная особенность объясняет резистентность IgA2 к бактериальным протеазам,

кроме того плазматические клетки, продуцирующие данную иммуноглобулиновую молекулу, ассоциированы с иммунной системой слизистых оболочек.

У пациентов с IgАН определяется депонирование IgA1 в мезангиуме, при этом уникальность IgA1 заключается в том, что он содержит определенное число О-связанных гликанов боковых цепей (содержащие N-ацетилгалактозамин, галактозу и сиаловую кислоту) в шарнирной области [3]. Выделяют секреторный и сывороточный типы IgA1. В норме секреторный IgA1 преобладает в слюне, бронхиальном секрете, секретах мочевыводящих путей, слезной жидкости, молозиве, грудном молоке, тогда как на долю сывороточного IgA1 приходится лишь 13% от общего количества циркулирующего IgA (см. рис. 1).

В последующем исследователями было выявлено наличие дефекта галактозилирования IgA1 как в его циркулирующей форме, так и при депозиции в мезангиальном пространстве [4–6]. В норме шарнирный сегмент IgA1 между 223 и 240 аминокислотами содержит серин и треонин, которые гликозилируются N-ацетилгалактозином (N-АГал) (рис. 2). В последующем серин или треонин/N-АГал комплекс под действием фермента бета-1,3 галактозилтрансферазы и соответствующего молекулярного шаперона (Cosmc) инкорпорирует галактозу, тем самым, формируя дисахарид, который, взаимодействуя с альфа-2,3-сиалилтрансферазой, может включить еще одну или две молекулы сиаловой кислоты. При развитии IgАН в молекуле IgA1 увеличивается частота углеводных цепочек, состоящих только из N-АГал (см. рис. 2).

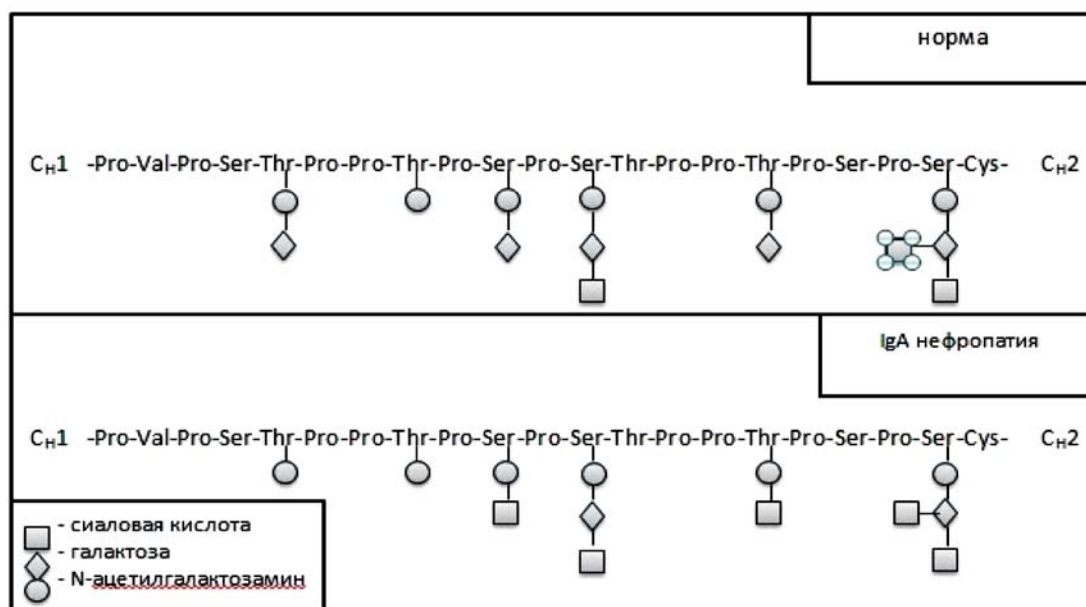


Рис. 2. О-гликозилирование IgA1 в норме и при IgA-нефропатии.

Агалактозилированный IgA1 обладает высокой способностью к агрегации и аффинностью к компонентам внеклеточного матрикса. Кроме того, агалактозилированные О-гликаны могут выступать как аутоантигены, в ответ на которые продуцируются антигликановые антитела (АТ) класса IgG (рис. 3) [7]. Необходимо учитывать, что некоторые бактерии и вирусы на своей поверхности экспрессируют N-ацетилгалактозамин, аналогичный расположенному на абберантном IgA1, таким образом, инфекция, вызванная данными возбудителями, ведут к синтезу антигликановых АТ, которые могут перекрестно реагировать с агалактозилированными IgA1, образовывать иммунные комплексы и откладываться в виде депозитов на МК, что, по-видимому, и объясняет появление эпизода макрогематурии после перенесенной инфекции слизистой оболочки верхних дыхательных путей [8].

В настоящее время механизмы, приводящие к нарушению гликозилирования IgA1, до конца не установлены. Последние исследования показали возможность наследственного нарушения гликозилирования вследствие сниженной экспрессии генов, ответственных за синтез ферментов бета-1,3-галактозилтрансферазы и/или Cosmc, а также чрезмерной активности альфа-2,3-сиалилтрансферазы, которая ведет к чрезмерной сиализации N-АГал и торможению его галактозилирования [9,10]. Полиморфизм вышеуказанных генов определялся не только у пациентов с IgАН, но также и у их здоровых родственников, при этом наблюдение за близкими пациентов с IgАН позволило сделать

вывод, что наличие увеличенного в крови гипогликозилированного IgA не всегда приводит к заболеванию, а предполагает определенный риск его развития [11, 12].

Сравнительный анализ IgG-пациентов с IgАН и здоровых доноров показал, что данный класс иммуноглобулинов у пациентов с IgАН специфически реагируют с N-ацетилгалактозаминным эпитопом IgA1 [13]. Отличительной особенностью IgG при IgАН является аминокислотная перестройка в области варибельного фрагмента тяжелой цепи, обусловленная мутацией гена, ответственного за синтез этого участка иммуноглобулина (IGH gene). Эта структурная перестройка ведет к увеличению его сродства к аномально галактозилированному IgA1.

Образование иммунных комплексов IgA1/IgG считается универсальным механизмом прогрессирования IgАН, тем не менее клиническая картина, морфологические изменения почечной ткани и скорость прогрессирования этого заболевания у пациентов различны [14]. Проведенный полногеномный поиск ассоциаций среди 533 пациентов с IgАН и их родственников позволил выявить две аллели на коротком плече 6-й хромосомы в области, ответственной за синтез человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA), которые, возможно, контролируют синтез аутоантител и формирование иммунных комплексов при этом типе гломерулонефрита [15].

Биологические свойства IgA1 могут быть модулированы различными компонентами, такими как C3b и растворимой формой CD89 (sCD89). Трансмембранный гликопротеин CD89 (FcαRI) –

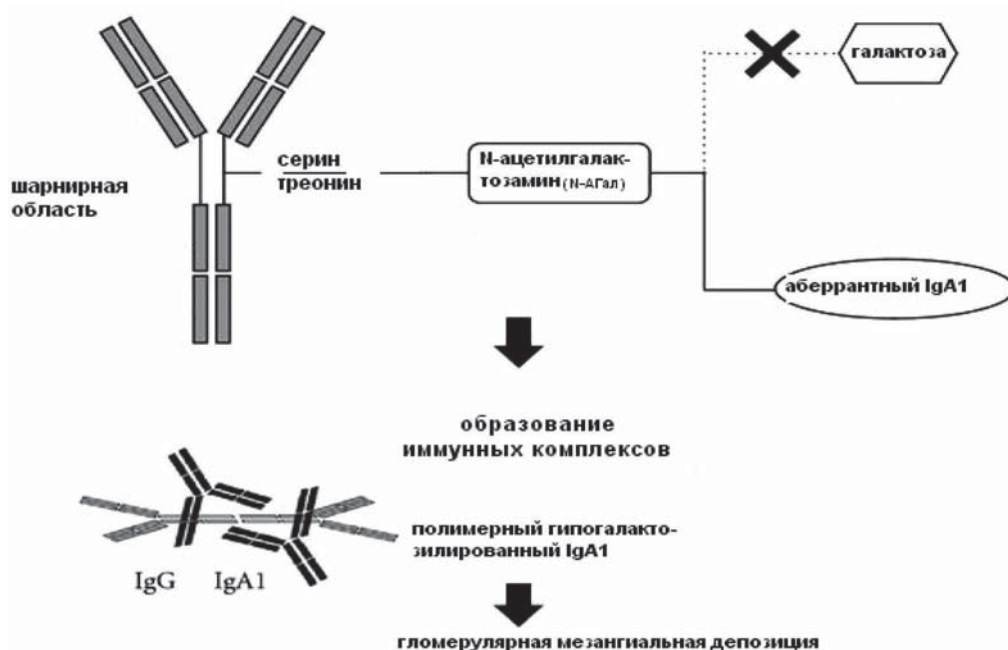


Рис. 3. Механизм формирования IgA-содержащих мезангиальных депозитов при IgАН.

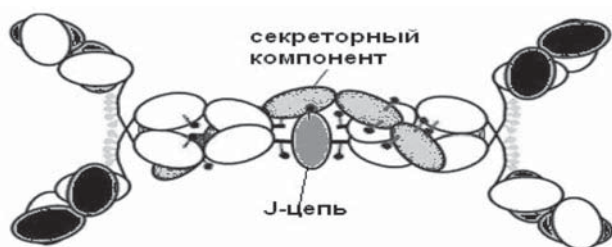


Рис. 4. Структура человеческого секреторного иммуноглобулина А1.

специфический рецептор, экспрессируемый на макрофагах/моноцитах, нейтрофилах, эозинофилах, дендритных и Купферовских клетках, который связывает Fc-фрагмент IgA. При этом наибольшее сродство CD89 имеет к полимерным молекулам IgA [16]. Активация CD89 ведет к запуску различных воспалительных реакций, которые направлены на элиминацию комплекса антиген–антитело. У пациентов с IgАН в результате взаимодействия CD89 с IgA происходит «слищивание» CD89 с миелоидных клеток, что приводит к формированию растворимой формы данного рецептора (sCD89). Комплексы IgA-sCD89, способные депонироваться в мезангиальном пространстве почечных клубочков, запускают развитие локальной воспалительной реакции [17].

У 15–20% пациентов мезангиальные депозиты содержат секреторный IgA1. Секреторный IgA1 существует в виде димера с дополнительным секреторным компонентом (СК), который содержит

часть мембранного рецептора (около 70 кДа), а также у него отмечено уменьшение числа галактилированных N-АГал в шарнирной области (рис. 4) [3]. Имеющиеся клинические данные выявили связь между перенесенной ранее инфекцией верхних дыхательных путей и депозицией секреторного типа IgA в почечной ткани. При этом, наблюдалась ко-локализация IgA с маннозосвязывающим лектином, L-фиколином и C4d-компонентом системы комплемента, что свидетельствует об IgA-индуцированной активации системы комплемента по лектиновому (маннозному) пути [18, 19].

У пациентов с IgАН выявлено снижение числа плазматических клеток, синтезирующих секреторный IgA1, в слизистых оболочках, тогда как количество этих клеток увеличивалось в сыворотке крови и особенно в костном мозге [20]. Таким образом, первичной аномалией при IgАН может быть подавление IgA-зависимого иммунного ответа слизистых оболочек и увеличение антигенной нагрузки на костный мозг. Кроме того, часть IgA-продуцирующих клеток могут мигрировать из места их прайминга в системный кровоток и костный мозг и снова возвращаются в зону первого контакта с антигеном. Данная миграция возможна вследствие нарушенной экспрессии специфических рецепторов хоуминга на поверхности лимфоцитов и/или недостаточного синтеза хемокинов на поверхности слизистых оболочек [22].

Механизм регуляции синтеза IgA1 и контроль его гликозилирования остается до конца не изученным,

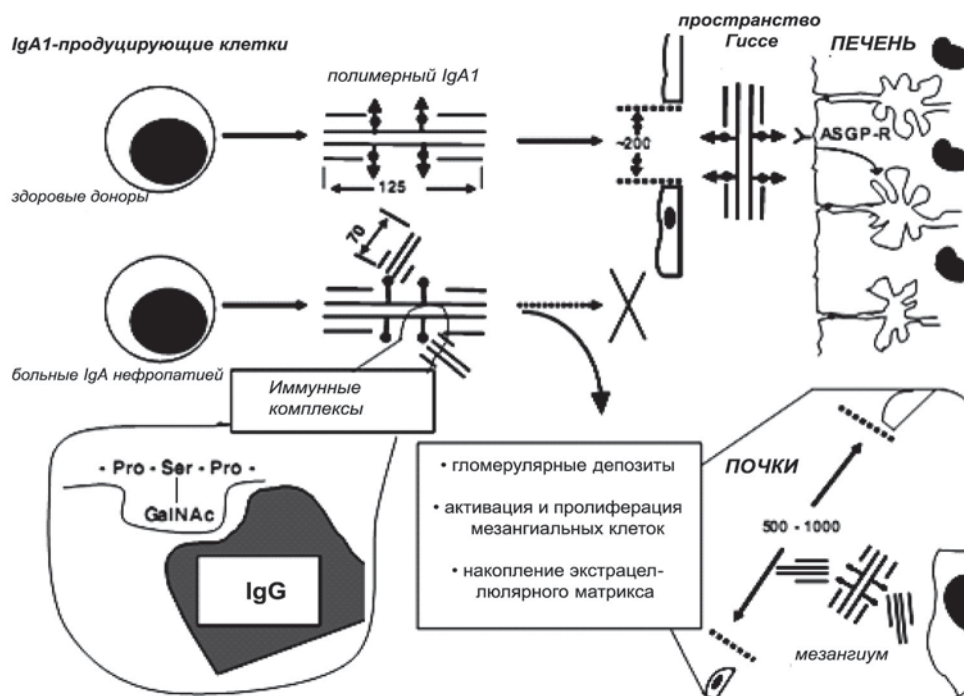


Рис. 5. Механизм депозиции полимерного IgA в мезангиуме почечных клубочков (Suzuki H., Fan R., Zhang Z. et al., 2009).

одним из основных направлений в этой области является изучение Толл-подобных рецепторов (TLR), расположенных на поверхности В-лимфоцитов. Основной функцией TLR является идентификация микробных антигенов, таких как бактериальный липополисахарид, РНК, ДНК, при их внедрение через слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечный тракт. Наиболее изученными являются TLR4, TLR9 и TLR10 [23]. Стимуляция TLR9 способствует Т-независимой активации В-лимфоцитов, локализованных в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, что способствует секреции «патогенного» IgA1 [24]. В свою очередь липополисахарид бактериальной стенки грамотрицательных микроорганизмов связывается с TLR4, ведет к метилированию гена, ответственного за синтез Cosmc, и торможению активности фермента бета-1,3 галактозилтрансферазы [25]. Таким образом, активация рецепторов из семейства TLR ведет к увеличенному синтезу полимерного IgA1, а также недостаточному гликозилированию последнего.

Помимо структурных изменений IgA1, у пациентов может наблюдаться нарушение связывания и выведения из организма данного иммуноглобулина. В норме молекула IgA1, секретируемого плазматическими клетками слизистых оболочек, является димером или полимером и выводится из организма через секрецию слизистыми оболочками, не попадая в циркуляцию. Незначительное количество IgA1, продуцируемого в костном мозге, селезенке и лимфатических узлах, может быть экскретировано через слизистые оболочки, большинство же сывороточного IgA катаболизируется в печени [26, 27]. При IgAN происходит снижение синтеза IgA1 в слизистых оболочках и увеличение продукции aberrантного, способного к агрегации IgA1 в костном мозге [27]. На рис. 5 представлена наиболее распространенная модель процесса депонирования IgA в мезангиуме, предложенная Н. Suzuki [28]. В норме мономерный сывороточный IgA выводится из организма посредством связывания с азиалгликопротеиновым рецептором гепатоцитов (ASGPR). При IgAN формируемые крупные иммунные комплексы не способны проходить через пространство Гиссе, в результате чего они не достигают ASGPR гепатоцитов. Такие IgA-содержащие макромолекулы, не эффективно выводятся из циркуляции за счет ретикулоэндотелиальной системы, фильтруются и депонируются в мезангиуме почечных клубочков.

Этап 2. Активация и повреждение мезангиальных клеток депозитами IgA.

Следующим этапом в развитие IgAN является взаимодействие IgA1 депозитов с клетками

мезангиума в результате чего происходит их пролиферация и увеличенный синтез мезангиального матрикса. Рассматриваются два возможных механизма повреждения почечной ткани, которые могут действовать самостоятельно или совместно: первый – непосредственно полимерный IgA1, взаимодействуя со специфическими IgA-связывающими рецепторами мезангиальных клеток (рецептор к трансферрину (CD71) и FcαR (CD89)), ведет к повреждению почечной ткани. Согласно второму пути, деструкция индуцируется за счет активации системы комплемента по классическому, альтернативному и/или лектиновому механизмам.

В норме экспрессия CD71 в мезангиуме минимальна, тогда как у пациентов с IgAN уровень экспрессии данного рецептора возрастает и имеет прямую корреляционную зависимость с тяжестью течения заболевания [16, 29]. Необходимо отметить, что CD71 может связываться только с полимерным IgA1, что приводит к активации МК, их пролиферации и интенсивной продукции интерлейкина-6, трансформирующего ростового фактора-бета и других цитокинов. Установлено, что блокировка CD71 с использованием моноклональных антител способствует снижению уровня IgA-индуцированной пролиферации мезангиальных клеток [29].

У практически здоровых людей в 4–16% случаев отмечается «латентное» отложение депозитов IgA в гломерулах, и при этом не было отмечено интенсивного свечения IgG и C3 по сравнению с пациентами, имеющими клинические проявления IgAN. Возможно, наличие аутоантител класса IgG определяет тяжесть течения данного заболевания почек, а не являются инициаторами иммунного поражения гломерул. Как было показано, aberrантный IgA может стимулировать образование аутоантител, представленных IgG, что в дальнейшем ведет к образованию иммунных комплексов, осаждающихся в мезангиуме и в последующем активирующих систему комплемента [30].

В патогенетические механизмы деструкции почечной ткани при IgAN вовлекаются и компоненты системы комплемента. Показано, что, несмотря на нормальный уровень сывороточного C3-компонента комплемента, при проведении иммунофлюоресцентной микроскопии почечных биоптатов пациентов с IgAN часто обнаруживаются мезангиальные депозиты C3-компонентов. При этом практически не наблюдается значимого свечения C1q-компонента, что свидетельствует об преимущественно локальной активации системы комплемента по альтернативному и/или лекти-

новому (маннозному) пути. В отличие от IgA2 и мономерного IgA1, полимерный IgA1, с одной стороны, может непосредственно активировать альтернативный путь системы комплемента, а с другой стороны – взаимодействуя с маннозо-связывающим лектином (MBL), запускает лектиновый (маннозный) путь [31, 32].

Этап 3. Накопление иммунных комплексов в мезангиальном пространстве гломерул и прогрессирование почечного повреждения.

Взаимодействие иммунных комплексов, содержащих абберантный IgA1, с рецепторами на МК ведет к воспалительным и фибротическим изменениям мезангиума, которые проявляются увеличением секреции компонентов экстрацеллюлярного матрикса и провоспалительных цитокинов, а также экспрессией специфических рецепторов к IgA1 [33]. У пациентов с IgАН были отмечены увеличения продукции интерлейкинов-2 и β (ИЛ-2, ИЛ- β), β фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) и интерлейкина 10 (ИЛ-10) [34]. Среди цитокинов наиболее важную роль играет ФНО- α , продуцируемый активированными макрофагами и нейтрофильными гранулоцитами. Он стимулирует *in vitro* адгезию моноцитов и лимфоцитов к мезангиальным клеткам, индуцируя экспрессию хемокинов – молекул межклеточной адгезии (ICAM-1 и 2). У пациентов с IgA-нефропатией Н. Yokoyama и соавт. продемонстрировали тесную корреляцию высокого сывороточного уровня ФНО- α с возрастающей гломерулярной экспрессией ICAM-1 [35]. Активация ICAM на поверхности эндотелия капилляров и макрофагального антигена 1 (MAC-1) на поверхности лимфоцитов, моноцитов, а также лимфоцит-ассоциированный антиген 1 (LFA-1) способствуют трансэндотелиальной миграции моноцитов и лимфоцитов в клубочек [34]. Все это запускает неконтролируемое развитие лейкоцитарной инфильтрации, индуцирует клеточную пролиферацию и аккумуляцию элементов внеклеточного матрикса, что приводит к формированию гломерулярного и интерстициального фиброза, определяющего прогрессирование IgАН [29, 36].

В экспериментальных работах *in vitro* было показано, что абберантно гликозилированный IgA способен активировать оксидативный стресс в культуре мезангиальных клеток, в последующем это было выявлено в почечных биоптатах пациентов с IgАН [37, 38]. Признаки нарушенного баланса между оксидантными и антиоксидантными системами у пациентов с IgАН проявлялись в увеличенном уровне липопероксидазы или малондальдегида и сниженной активности супероксид

дисмутазы, каталазы и глутатион пероксидазы [39]. При этом повышение концентрации конечных продуктов окисления белка достоверно связано с высоким уровнем протеинурии и прогрессирующим течением IgАН [40]. Согласно данным R. Sorro и J. Feehally, усиление оксидативного стресса при латентном течении IgA индуцирует развитие процессов воспаления и фиброза, тем самым способствует началу клинических проявлений и прогрессу заболевания [41].

Активированные МК секретируют трансформирующий фактор роста-бета (ТФР- β), который способствует аккумуляции внеклеточного матрикса за счет увеличения синтеза матриксных белков, таких как коллаген, фибронектин, протеогликаны, а также за счет торможения их деградации, что ведет к фиброзу почечной ткани [42, 43]. Иммуногистохимическое выявление ТФР- β в ткани почек коррелировало с тяжестью тубулоинтерстициального повреждения при IgA-нефропатии [44]. Высокая концентрация ТФР- β 1 в мезангиуме определяла степень накопления мезангиального матрикса, количество CD4⁺ T-лимфоцитов в инфильтратах, а также степень прогрессирования гломерулосклероза [45, 46]. В последующих работах было показано, что уровень внутриклубочковой экспрессии мРНК ТФР- β 1 связан с уровнем протеинурии, клиренсом сывороточного креатинина, показателями артериального давления и тубулоинтерстициальным повреждением, которые в настоящее время являются доказанными факторами риска прогрессирования хронической болезни почек [47, 48]. Величина экскретируемого с мочой ТФР- β 1 определяла эффективность использования стероидов у пациентов с различными формами течения IgАН [49].

В настоящее время накопилось достаточно данных, свидетельствующих об участии тромбоцитарного фактора роста (PDGF) в развитии мезангиопролиферативного гломерулонефрита [50]. Тромбоцитарный фактор роста относится к семейству цитокиновых димеров, который состоит из А-, В-, С-цепей, и взаимодействует со специфическими рецепторами, расположенными на клетках гладкой мускулатуры сосудов, в почечном интерстиции, мезангиальном пространстве и на париетальных эпителиальных клетках почечного клубочка [51]. Увеличение количества рецептора к PDGF в областях почечного повреждения отмечалось при многих заболеваниях почек [51]. В исследовании Р. Воог и соавт. было продемонстрировано достоверное повышение уровня сывороточного PDGF у пациентов с IgАН по сравнению с контролем [52]. В экспериментальных работах на животных

было показано, что введение моноклональных антител к PDGF приводило к уменьшению интерстициального повреждения и гломерулосклероза у мышей с мезангиопролиферативным нефритом. [53]. Установлено, что PDGF может выступать в роли хемоаттрактанта для моноцитов/макрофагов, а также регулятора активности Т-клеток, за счет стимуляции дифференцировки дендритных клеток [54].

Прямое действие иммунных комплексов на мезангиальную ткань вместе с повышенной активностью провоспалительных и профибротических медиаторов ведет не только к развитию мезангиальной пролиферации, но и повреждению подоцитов и эпителия проксимальных канальцев, что морфологически проявляется сегментарным склерозом и тубулоинтерстициальным фиброзом, а клинически – увеличением уровня протеинурии, снижением скорости клубочковой фильтрации и повышением цифр артериального давления.

Перспективы дальнейших исследований.

В настоящее время большинство использующихся прогностических факторов, включая и новую Оксфордскую морфологическую классификацию, оценивающих долгосрочный исход IgАН, опираются на выраженность хронического изменения почечной ткани [55]. Тем не менее, современная медицина нуждается в выявлении прогностических признаков, которые бы позволили определить тактику дальнейшего лечения до момента появления необратимых почечных фибротических повреждений. В последнее время достигнут определенный прогресс в понимании патогенеза IgАН, что позволит в будущем сформировать комплексный терапевтический подход данного типа гломерулонефрита, который будет основан не только на морфологических и клинических данных, но и на иммунологических показателях. Наиболее перспективными направлениями изучения иммунопатогенетических механизмов развития IgАН являются:

1. Изучение количественных и качественных особенностей сывороточного гипогалактизированного IgA1 и выявление аутоантител (преимущественно класса IgG) к aberrantly гликозилированному IgA.

2. Оценка способности мезангиальных клеток почечных клубочков и лейкоцитов периферической крови к клиренсу IgA и определение уровня экспрессии IgA-связывающих рецепторов (CD71, CD89 и др.).

3. Оценка вовлечения системы комплемента в развитие почечного повреждения путем иммуно-

гистохимического выявления уровня экспрессии компонентов системы комплемента (C3, C4d, MBL, C1q) в нефробиоптатах и определении их концентраций в сыворотке крови.

4. Определение степени вовлечения иммунокомпетентных клеток (B1-лимфоцитов, регуляторных Т-клеток, Т-клеток с гамма/дельта Т-клеточным рецептором и др.) в индукции синтеза «патогенного» IgA и регуляции иммунного ответа при IgАН.

5. Выявление прогностической роли медиаторов тканевого повреждения (PDGF, TGF-β) при IgАН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Berger J, Hinglais N. Inter-capillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 1968; 74: 694-695
2. Monteiro RC. New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nephrologia* 2005; 25 (suppl. 2): 82 – 86
3. Feehally J, Allen A. Structural features of IgA molecules which contribute to IgA nephropathy. *J Nephrol* 1999; 12: 59-65
4. D'Amico G. Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 49-60
5. Allen AC, Bailey EM, Barratt J et al. Analysis of IgA1 O-Glycans in IgA Nephropathy by Fluorophore-Assisted Carbohydrate Electrophoresis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1763-1771
6. Hiki Y, Kokubo T, Lwase H et al. Underglycosylation of IgA1 Hinge Plays a Certain Role for Its Glomerular Deposition in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 760-769
7. Giannakakis K. Aberrantly glycosylated IgA1 in glomerular immune deposits of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3139-3146
8. Tomana M, Novak J, Julian BA, et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest* 1999; 104: 73-81
9. Yamada K, Kobayashi N, Ikeda T, et al. Down-regulation of core 1 {beta}1,3-galactosyltransferase and Cosmc by Th2 cytokine alters O-glycosylation of IgA1. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3890-3897
10. Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S, et al. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest* 2008; 118: 629-639
11. Zhu L, Tang W, Li G et al. Interaction between variants of two glycosyltransferase genes in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2009; 69: 190-198
12. Gharavi AG, Moldoveanu Z, Wyatt RJ et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1008-1014
13. Suzuki H. IgA1 secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest* 2008; 118: 629-639
14. Glassock RJ. Analyzing antibody activity in IgA nephropathy. *J Clin Invest* 2009; 119: 1450-1452
15. Feehally J, Farrall M, Boland A, et al. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1791-1797
16. Monteiro RC, Van De Winkel JG. IgA Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 177 – 204
17. Launay P, Grossette B, Arcos-Fajardo M et al. Fc_γ receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease). Evidence for pathogenic soluble receptor – IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J Exp Med* 2000; 191:1999 – 2009
18. Oortwijn BD, Rastaldi MP, Roos A. Demonstration of secretory IgA in kidneys of patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3191-3195
19. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N et al. Glomerular acti-

vation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1724–1734

20. Harper SJ, Allen AC, Pringle JH et al. Increased dimeric IgA producing B cells in the bone marrow in IgA nephropathy determined by in situ hybridisation for J chain mRNA. *J Clin Pathol* 1996; 49: 38–42

21. Buren M, Yamashita M, Suzuki Y et al. Altered expression of lymphocyte homing chemokines in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 2007; 157: 50–55

22. Batra A, Smith AC, Feehally J et al. T-cell homing receptor expression in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2540–2548

23. Akira S. Mammalian Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 5–11

24. Blaas SH, Stieber-Gunckel M, Falk W et al. CpG-oligodeoxynucleotides stimulate immunoglobulin A secretion in intestinal mucosal B cells. *Clin Exp Immunol* 2009; 155: 534–540

25. Qin W, Zhong X, Fan JM et al. External suppression causes the low expression of the Cosmc gene in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1608–1614

26. Kar Neng Lai, Loreta YY Chan, Sydney C.W. Tang et al. Characteristics of Polymeric R-IgA Binding to Leukocytes in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2309–2319

27. Floege J, Feehally J. IgA nephropathy resented development. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2395–2403

28. Suzuki H, Fan R, Zhang Z et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest* 2009; 119 (6): 1668–1677

29. Moura IC, Benhamou M, Launay P, Vrotsnik F, Blank U, Monteiro RC. The glomerular response to IgA deposition in IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008; 28: 88–95

30. Barratt J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 19: 2088–2097

31. Endo M, Ohi H, Ohsawa I. et al. Glomerular deposition of mannose-binding lectin (MBL) indicates a novel mechanism of complement activation in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1984–1990

32. Wyatt RJ, Kanayama Y, Julian B et al. Complement activation in IgA. Nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31: 1019–1023

33. Barratt J, Feehally J, Smith A. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; 24: 3: 197–217

34. Батурина ТВ, Сергеева ТВ. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита. *Нефрология и диализ* 2002; 4: 3: 232–239

35. Yokoyama H, Takaeda M, Wada T et al. Glomerular ICAM-1 expression related to circulating TNF- α in human glomerulonephritis. *Nephron* 1997; 76: 4: 425–433

36. Alexopoulos E, Seron D, Hartley RB et al. The role of interstitial infiltrates in IgA nephropathy: a study with monoclonal antibodies. *Nephrol Dialysis Transplant* 1989; 4: 187–195

37. Gymez-Guerrero C, Gonzalez E, Hernando P et al. Interaction of mesangial cells with IgA and IgG immune complexes: a possible mechanism of glomerular injury in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol. Basel, Karger* 1993; 104: 127–137

38. Chen HC, Guh JY, Chang JM et al. Differential effects of circulating IgA isolated from patients with IgA nephropathy on superoxide and fibronectin production of mesangial cells. *Nephron* 2001; 88: 211–217

39. Vas T, Wagner Z, Jenei V et al. Oxidative stress and non-enzymatic glycation in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2005; 64: 343–351

40. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T et al. Early prediction of IgA nephropathy progression: proteinuria and AOPP are strong prognostic markers. *Kidney Int* 2004; 66: 1606–1612

41. Coppo R, Feehally J, Glasscock RJ. IgA nephropathy at two score and one. *Kidney Int* 2010; 77: 181–186

42. Yang CW, Hsueh S, Wu MS et al. Glomerular transforming growth factor- β 1 mRNA as a marker of glomerulosclerosis-application in renal biopsies. *Nephron* 1997; 77: 290–297

43. Iwano M, Akai Y, Fujii Y et al. Intraglomerular expression of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) mRNA in patients with glomerulonephritis: quantitative analysis by competitive polymerase chain reaction. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 309–314

44. Donadio J, Grande J. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347: 738–748

45. Wada T, Hamakawa S, Hori Y et al. Immunohistochemical localization of latent transforming growth factor- β binding protein in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1997; 63 [Suppl 3]: 182–184

46. Lai K, Ho R, Leung J et al. Increases mRNA encoding for transforming growth factor- β in CD4+ cells from patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 1994; 46: 862–868

47. Sang-Youb H, Chun-Gyoo Ihm, Dae-Ryong Cha et al. Effect of IgA aggregates on transforming growth factor- β 1 production in human mesangial cells and the intraglomerular expression of transforming growth factor- β 1 in patients with IgA nephropathy. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2005; 20: 40–47

48. Li B, Khanna A, Sharma V et al. TGF- β 1 DNA polymorphisms, protein levels, and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 271–275

49. Haramaki R, Tamaki K, Fujisawa M et al. Steroid therapy and urinary transforming growth factor-beta 1 in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1191–1198

50. Floege J, Eitner F, Alpers C. A new look at platelet-derived growth factor in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 12–23

51. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 79: 1283–1316, 1999

52. Boor P, Eitner F, Cohen CD et al. Patients with IgA nephropathy exhibit high systemic PDGF-DD levels. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2755–2762

53. Ostendorf T, van Roeyen CR, Peterson JD et al. A fully human monoclonal antibody (CR002) identifies PDGF-D as a novel mediator of mesangioproliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2237–2247

54. Daynes R, Dowell T, Araneo B. Platelet-derived growth factor is a potent biologic response modifier of T cells. *J Exp Med* 1991; 174: 1323–1333

55. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009; 76: 546–556

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.01.2014 г.

Принята в печать: 25.03.2014 г.