© И.А.Ракитянская, С.И.Рябов, 1998
УДК 616.611-002-036.12-092

И.А.Ракитянская, С.И.Рябов

РОЛЬ МОНОНУКЛЕАРОВ В ПОРАЖЕНИИ НЕФРОНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

СООБЩЕНИЕ II. РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ (ИЛ-6 и ИЛ-10) И ПРОЛИФЕРАЦИИ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ КЛЕТОК НЕФРОНА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ МЕЗАНГИАЛЬНО-ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

I.A.Rakityanskaya, S.I.Ryabov

THE ROLE OF MONONUCLEARS IN NEPHRON LESION IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

COMMUNICATION II. THE ROLE OF INTERLEUKINS (IL-6 AND IL-10) AND PROLIFERATION OF THE GLOMERULAR AND INTERSTITIAL NEPHRON CELLS IN PROGRESSION OF THE MESANGIOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Пролиферация гломерулярных клеток контролируется лимфоцитами в составе лимфоидного инфильтрата клубочка и вырабатываемыми цитокинами. Оценка пролиферации гломерулярных клеток проводилась с использованием моноклонального АТ анти- бромдеоксиуридин (S-фаза). При прогрессировании заболевания физиологическая пролиферация переходит в репаративную, а далее в патологическую пролиферацию гломерулярных клеток, что соответствует состоянию гиперклеточности. Нами показано, что выраженность пролиферации клеток клубочка (S-фаза) зависит от присутствия некоторых субпопуляций лимфоцитов в составе лимфоидного инфильтрата: CD4-лимфоцитов ($r = -0,8$, $p<0,02$), CD8-лимфоцитов ($r=-0,72$, $p<0,05$), HLA — DR-DP-DQ/CD 8-клеток ($r=-0,82$, $p<0,05$), CD25-лимфоцитов ($r = 0,45$, $p<0,05$). Интенсивная пролиферация приводит к каскадному выбросу цитокинов, главным из них является ИЛ-6. Этот цитокин запускает пролиферацию гломерулярных клеток ($r = 0,7$, $p<0,01$). В интерстиции степень выраженности пролиферации обратно зависит от ИЛ-6 ($r = -0,6$, $p<0,02$). Присутствие ИЛ-10 в ткани подавляет активность моноцитов и макрофагов и цитокиновую реакцию, а следовательно, ИЛ-10 подавляет пролиферацию тканевых клеток: ИЛ-10 — $r = -0,48$, $p<0,02$ в клубочке и $r = -0,54$, $p<0,05$ в интерстиции. Если в нефроне нет продукции ИЛ-10, то процессы пролиферации проходят более активно и быстро приводят к развитию склероза ткани.

Ключевые слова: гломерулонефрит, интерлейкины, пролиферация, склероз.

ABSTRACT

Proliferation of glomerular cells is controlled by the lymphocytes of lymphoid infiltrate in the glomerule and by cytokines. The assessment of the glomerular cell proliferation was made using monoclonal AT anti-brom-deoxyuridin (S-phase). In the disease progression the physiological proliferation turned into the reparative and then into pathological proliferation of glomerular cells which is in line with the condition of hypercellularity. It was shown that the degree of the glomerular cell proliferation (S-phase) depended on the presence of some subpolulations of lymphocytes in the lymphoid infiltrate: CD4-lymphocytes ($r = -0.8$, $p<0.02$), CD8-lymphocytes ($r = -0.72$, $p<0.05$), HLA-DR-DP-DQ/CD8-cells ($r = 0.82$, $p<0.05$), CD25-lymphocytes ($r = 0.45$, $p<0.01$). An intensive proliferation causes a cascade of discharged cytokines, the main of them being IL-6. This cytokine triggers the proliferation of glomerular cells ($r = 0.7$, $p<0.07$). In the interstitium the proliferation degree inversely correlates with IL-6 ($r = -0.6$, $p<0.02$). The presence of IL-10 in the renal tissue inhibits the activity of monocytes and macrophages and the cytokine reaction, and hence IL-10 suppresses the proliferation of tissue cells ($r = -0.48$, $p<0.02$) in the glomerule and ($r = -0.54$, $p<0.05$) in the interstitium.

So, if there is no IL-10 production in the nephron the proliferative processes are more active and cause rapidly developing sclerosis of the renal tissue.

Key words: glomerulonephritis, interleukins, proliferation, sclerosis.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы стало очевидным, что в основе развития и прогрессирования ХГН лежит поражение иммунной системы, а точнее изменения в системе лимфопоэза, проявляющиеся недостаточной продукцией стволовой лимфоидной клетки с маркерным ферментом — терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза (TdT+-клетки). При этом выявлено, что страдает не только продуцируемое количество этих клеток, но и количество фермента, присутствующего в ядре [2]. Развитие ХГН, а точнее поражение нефрона, начинается с нарушения физиологической регенерации ткани из-за недостатка TdT+-трофических лимфоидных элементов и с началом формирования лимфоидного инфильтрата в клубочке и в интерстиции с приходом первого лимфоцита в ткань. Образовавшийся инфильтрат начинает активно пролиферировать и вырабатывать различные интерлейкины, которые вместе с цитокинами запускают пролиферацию гломерулярных и интерстициальных клеток, что в конечном итоге через апоптоз и активацию низкодифференцированных фибробластов приводит к развитию склероза нефрона.

Впервые о повреждающем воздействии цитокинов было написано R.J.Shalhoub в 1974 г., когда он показал, что тканевые цитокины могут участвовать в повреждении базальной мембраны. В последующие годы было показано, что активированные лимфоциты (in vitro) или полученные растворимые факторы после стимуляции клеток in vitro могут индуцировать протеинурию, изменять антигенную структуру базальной мембраны (БМ) и ее полярность [3]. На Т-лимфоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках, а также на мезангиальных клетках могут экспрессироваться рецепторы к ИЛ-1 и фактору некроза опухоли (TNF). Выработка этих цитокинов мононуклеарами в составе инфильтрата наблюдается в том случае, когда имеет место сильное повреждение клубочков, интерстиция, периваскулярной зоны. Пролиферирующие эпителиальные клетки капсулы клубочка также способны продуцировать in situ ИЛ-1 и TNF, возможно, в совокупности эти факторы принимают участие в формировании полулуний. Локальная продукция этих цитокинов может осуществляться эндотелиальными и гладкомышечными клетками, эпителиальными клетками канальцев, макрофагами и мезангиальными клетками [4], индуцируя экспрессию на лейкоцитах специфических молекул (рецепторов), участвующих в адгезии на эндотелиальных клетках, вызывая повреждение эндотелия сосудов, а также способствуя трансэндотелиальному пассажу нейтрофилов [17].

Продукция обоих цитокинов всегда присутствует при повреждении лейкоцитами клубочка и абсолютно всегда обусловлена развитием гломерулонефрита. Это великолепно было продемонстрировано в работах с изолированной культурой клубочков, взятых из биопсийной ткани больного с быстропрогрессирующим гломерулонефритом [15].

ИЛ-1 обладает высокой биологической активностью по отношению ко многим типам клеток, включая В-клетки, Т-клетки, нейтрофилы, моноциты, эндотелиальные клетки, фибробласты и мезангиальные клетки.

Присутствие этих цитокинов в клубочке существенно влияет на поражение интерстиция, которое осуществляется следующими путями.

1. За счет возможной диффузии медиаторов (ИЛ-1, TNFα) через капсулу клубочка в близлежащую область интерстициального пространства с быстрым развитием повреждения. Через капсулу также могут проходить макрофаги и лейкоциты и в перигломерулярной зоне выделять хемокины.

2. «Нисходящей» диффузией медиаторов вдоль перитубулярных капилляров, что и является одним из механизмов поражения интерстиция. Приток медиаторов также играет роль в механизмах формирования лимфоидной инфильтрации. Однако это возможно в том случае, когда: тубулярные клетки способны ответить на воздействие притока медиаторов из клубочка. Стимуляция тубулярных клеток приводит не только к экспрессии рецепторов к цитокинам, но и запускает их продукцию. Цитокины, продуцируемые тубулярными эпителиальными клетками, играют патофизиологическую роль в развитии тубулоинтерстициальных поражений. Эти цитокины играют существенную роль в развитии инфильтрации и в поражении нефрона.

Ключевым интерлейкином, участвующим в протекании и интенсивности цитокиновой реакции в гломерулярной зоне и интерстициальном пространстве, является интерлейкин-6 (ИЛ-6). ИЛ-6 — это многофункциональный цитокин, который продуцируется многими клетками, в частности мезангиальными и эпителиальными клетками канальцев. Продукция ИЛ-6 может проходить in situ, что играет важную роль при локальном и системном процессе в почке, стимулируя рост и дифференцировку клеток. Важно отметить, что в здоровой почке ИЛ-6 отсутствует [6]. В культуре in vitro доказаны возможность экспрессии рецепторов к ИЛ-6 на мембране мезангиальных клеток и способность к секреции биологически активного ИЛ-6. Помимо этих клеток, большая часть ИЛ-6 продуцируется моноцитами и активированными Т-лимфоцитами [8].

Исходя из приведенных данных о роли мононуклеарного инфильтрата нефрона, продуцируемых цитокинов и запуска пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток, нами было проведено данное исследование. Целью этой работы было выполнение анализа роли интерлейкинов и лимфоцитов ткани нефрона в запуске процессов пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток, изменения этапов пролиферации и развитие склероза клубочка и интерстиция.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В группу обследованных вошли 56 больных с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом. Исследования проводились на криостатных срезах почечной ткани, полученной методом прижизненной биопсии. Изучение субпопуляционного состава лимфоидной инфильтрации (CD4, CD8, CD3, CD25, CD71, TdT+) проводилось с помощью моноклональных антител, меченных Fitc («ДаКо»), для исследования отложений интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) как внутриклеточно, так и внеклеточно, а также экспрессии рецепторов к ИЛ-6 использовались моноклональные антитела (с пероксидазной меткой; «Ar&Di»). Изучение степени пролиферации гломерулярных клеток и интерстициальных клеток, а также лимфоцитов в составе лимфоидного инфильтрата проводилось с помощью моноклонального антитела (анти-бромдеоксиуридин) («ДаКо») с использованием пероксидазной метки. Оценка наличия отложений ИЛ-6 и ИЛ-10, а также рецепторов к ИЛ-6 проводилась в каждом клубочке и в перигломерулярной интерстициальной зоне по интенсивности окраски этих отложений и свечения мембран гломерулярных и интерстициальных клеток. Подсчет абсолютного количества разных субпопуляций лимфоцитов в составе инфильтрата проводился также в каждом клубочке отдельно и в интерстициальной зоне в 5 полях зрения. Оценка степени пролиферации гломерулярных, интерстициальных клеток и лимфоцитов в составе лимфоидного инфильтрата изучалась методом подсчета клеток в S-фазе митотического цикла как в клубочке (мезангиальные клетки и лимфоциты инфильтрата), так и в интерстициальном пространстве (интерстициальные клетки и лимфоциты в инфильтрате). Кроме того, проводился подсчет общего числа непролиферирующих клеток в каждом клубочке и в поле зрения интерстициального пространства при увеличении 1040 с использованием моноклональных антител («Ar&Di»). Степень поражения клубочков определяли по наличию или отсутствию количества склерозированных клубочков в биоптате. Дистрофические изменения интерстиция и клеток эпителия канальцев оценивали методом полуколичественной морфометрии.

Оценка пролиферации лимфоцитов периферической крови проводилась микрометодом реакции бласттрансформации по C.Schutt и др. с использованием митогена фитогемагглютинина-Р (ФГА-Р; «Sigma»), добавляемого в количестве 15 мкл на стандартное количество лимфоцитов $2 \cdot 10$ в 200 мкл культуральной среды (среда Игла) и 20% аутоплазмы. ^{3}H-тимидин добавляли в количестве 37кБк на последние 290 ч. Результаты оценивали на β-спектрометре «Ликвамат 220» (США).

Все исследуемые больные были с впервые выявленной патологией, ранее и на момент исследования не получали патогенетической терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как мы уже отмечали в сообщении I [1], именно иммуноморфологический метод является основным в понимании тканевых регенераторных процессов с участием лимфоцитов инфильтрата и цитокинов.

Инфильтрируя нефрон, мононуклеары взаимодействуют не только между собой, но и с клетками нефрона. Проблема лимфоидной регуляции пролиферации клеток нефрона — это один из главных механизмов, который лежит в основе иммунопатогенетического развития ХГН.

Как было показано нами ранее [1], в составе гломерулярного клеточного инфильтрата присутствуют различные субпопуляции лимфоцитов у больных с МезПГН, но их состав меняется в зависимости от степени выраженности склерозирования.

Аналогичная картина наблюдается и в интерстициальном пространстве. По мере выраженности дистрофических изменений интерстиция существенно меняется и состав лимфоидной инфильтрации. У больных с МезПГН отмечается увеличение CD8-лимфоцитов, а также быстро пролиферирующих клеток CD71, т. е. внутри одной морфологической формы происходит изменение мононуклеарной инфильтрации по мере прогрессирования дистрофии эпителия канальцев. Существенная роль в патогенетических механизмах развития МезПГН отводится также продуцируемым лимфоцитами in situ интерлейкинам.

При анализе продукции ИЛ-6 и экспрессии к нему рецепторов на мезангиальных клетках у больных с МезПГН показано:

1. В гломерулярной зоне отложения ИЛ-6 зависят от количества быстропролиферирующих клеток с маркером CD71 ($\tau = 0{,}67$; $p<0{,}05$).

2. Экспрессия рецепторов на мезангиальных клетках к ИЛ-6 также связана с количеством лимфоцитов CD71 в составе инфильтрата ($\tau = 0,8$; $p<0,02$).

3. В интерстициальном пространстве наличие ИЛ-6 зависит от количества CD71-лимфоцитов в составе инфильтрата ($\tau = 0,83$; $p<0,02$).

Однако взаимосвязи между экспрессией рецепторов к ИЛ-6 на интерстициальных клетках и присутствием лимфоцитов CD71 выявить нам не удалось.

ИЛ-6 выявляется в виде мелкозернистых темно-красных вкраплений, чаще всего в зоне мезангиальных клеток, иногда эти точечные зернистые отложения также могут определяться ближе к капсуле клубочка, редко — по капиллярной стенке и очень редко эти отложения могут сливаться в небольшой участок сплошной линии.

При исследовании пролиферации клеток клубочка у больных было выявлено следующее: выраженность пролиферации клеток клубочка (по S-фазе) зависит от присутствия совершенно определенных субпопуляций лимфоцитов в составе инфильтрата: CD4-хелперов ($r = -0,8$; $p<0,02$), CD8-супрессоров ($r = 0,78$; $p<0,05$), HLA-DR-DP-DQ/CD8-клеток ($r = 0,86$; $p<0,05$) и присутствия Т-лимфоцитов (CD25), экспрессирующих рецепторы к ИЛ-2 ($r = 0,45$; $p<0,05$). Однако интенсивная пролиферация лимфоцитов приводит к каскадному выбросу цитокинов, основным из которых является ИЛ-6, в ответ на него экспрессируются рецепторы на мезангиальных клетках с последующим фагоцитозом ИЛ-6, который, как нами выявлено, является запускающим фактором пролиферации гломерулярных клеток ($r = 0,7$; $p <0,05$). В интерстициальном пространстве степень выраженности пролиферации обратно зависит от отложений ИЛ-6 ($r = -0,71$; $p<0,05$). Это можно объяснить феноменом отсутствия патологической пролиферации интерстиция, так как, когда имеются отложения ИЛ-6, уже наблюдается развитие фиброза. Появление отложений ИЛ-10 в ткани играет роль в подавлении процессов моноцитарно-макрофагальной активности, т. е. ИЛ-10 резко уменьшает продукцию ИЛ-1 моноцитами, тем самым подавляя и тканевую пролиферацию. ИЛ-10 продуцируется активированными Т-лимфоцитами и присутствие его в ткани почки у больного с гломерулонефритом является прогностически благоприятным фактором, так как он способствует сдерживанию процессов прогрессирования ХГН. Таким образом, на примере МезПГН пролиферация гломерулярных клеток обратно зависит от ИЛ-10 ($r = -0,48$; $p <0,05$); в интерстициальном пространстве эта зависимость — $r = -0,54$; $p<0,05$. Если в нефроне не выявляются отложения ИЛ-10, то процессы пролиферации проходят более активно и быстро приводят к развитию патологической, необратимой пролиферации клубочка. Важно отметить, что этот тип пролиферации может развиваться только в клубочке, в интерстиции процессов быстро нарастающей пролиферации не происходит, так как развитие регенерации всегда переходит в развитие фиброза через процесс активации апоптоза. Однако большое значение в развитии процессов склерозирования в клубочке играет и интенсивность пролиферации самих лимфоцитов в составе инфильтрата. Оценка пролиферации по S-фазе клеточного цикла является более точной и конкретной, а главное — количественной и также сопоставимой с состоянием пролиферации лимфоцитов периферической крови в реакции бласттрансформации на ФГА. Бромдеоксиуридин встраивается в синтез ДНК в момент S-фазы и является аналогом тимидина. Использование этого метода дает необыкновенную возможность для сравнения результатов пролиферации не только мезангиальных клеток, но и лимфоцитов, инфильтрирующих нефрон, с пролиферативной активностью циркулирующих лимфоцитов в реакции бласттрансформа-

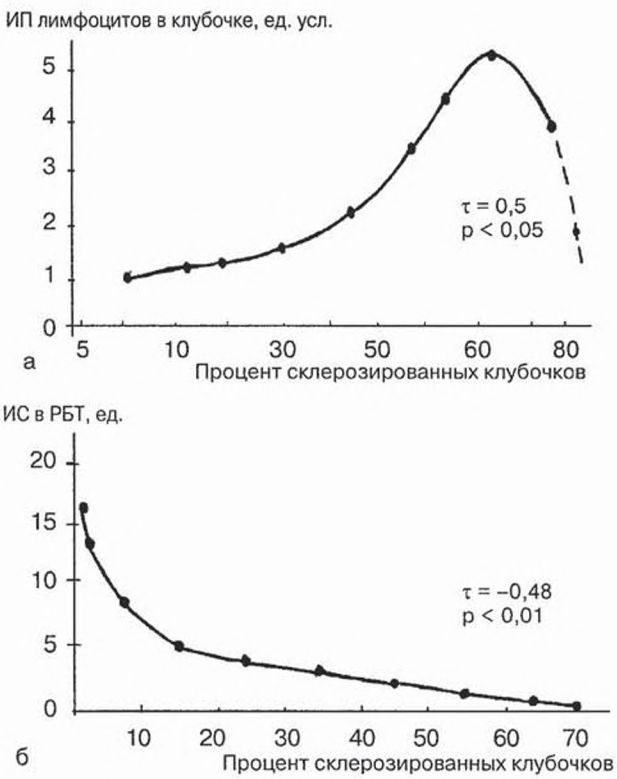

Рис. 1. Связь пролиферации лимфоцитов периферической крови и лимфоцитов инфильтрата клубочка со степенью склерозирования клубочков.

а — зависимость процента склерозированных клубочков от абсолютных значений индекса пролиферации лимфоцитов в клубочке (по S-фазе); б — зависимость процента склерозированных клубочков от индекса стимуляции лимфоцитов крови в РБТ на ФГА.

ции с одновременной оценкой степени склерозирования клубочков (рис. 1). Скорость развития процесса склерозирования клубочка зависит от интенсивности пролиферации лимфоцитов в составе инфильтрата клубочка ($\tau = 0,5$; $p<0,05$) и обратно зависит от индекса стимуляции в реакции бласттрансформации лимфоцитов ($\tau = -0,48$; $p<0,01$). Это очень важный феномен, так как затухание пролиферации лимфоцитов крови идет параллельно нарастанию склерозирования клубочка с одновременным усилением пролиферации лимфоцитов в составе инфильтрата клубочка. Таким образом, видимое в крови истощение функциональной активности лимфоцитов, уменьшение выхода в кровь ранних лимфоидных элементов говорит о состоянии истощения лимфопоэза, но не отражает интенсивность протекания иммунопатологической реакции в клубочке.

Последовательное изменение характера пролиферации в клубочке с исходом в склероз представлено на рис. 2. Пролиферация гломерулярных клеток в процессе развития склероза проходит несколько этапов: физиологическая — регенераторная репарация — патологическая — затухающая пролиферация на фоне активации фибробластов с исходом в склероз на фоне депрессии апоптоза с аккумуляцией продуктов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и уменьшением числа гломерулярных клеток. Пик пролиферации гломерулярных клеток всегда совпадает с пиком апоптоза. При интенсивном апоптозе гиперклеточность клубочка уходит, и количество гломерулярных клеток возвращается к норме (см. рис. 2).

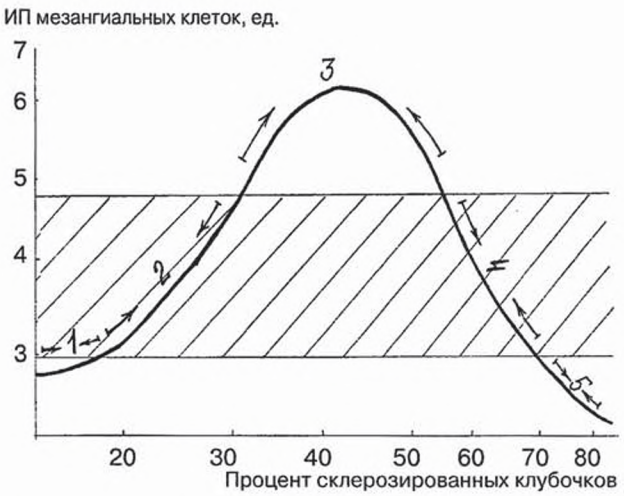

Рис. 2. Изменения этапов пролиферации гломерулярных клеток в зависимости от процента склерозированных клубочков.

ИП — индекс пролиферации. 1 — физиологическая пролиферация; 2 — репаративная регенерация клеток; 3 — патологическая пролиферация и апоптоз клеток клубочка (гиперклеточность); 4 — затухающая патологическая пролиферация на фоне развития депрессии апоптоза и замещение ткани клубочка компонентами акстрацеллюлярного матрикса; 5 — депрессия апоптоза. Заштрихованная зона — диапазон разброса абсолютных значений индекса пролиферации гломерулярных клеток (S-фаза) в зависимости от характера пролиферации (репаративная регенерация или затухающая патологическая пролиферация на фоне развития депрессии апоптоза).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при рассмотрении развития ХГН с позиции поражения системы лимфопоэза, нарушения метаболизма БМ, роли лимфоцитов, инфильтрирующих нефрон, повреждающего действия выделяемых клетками in situ цитокинов, пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток, становится абсолютно очевидным, что иммунные комплексы не являются первичной причиной поражения ткани нефрона, так как их формирование и отложение в ткани при первичном ХГН — всегда вторичный процесс. В основе развития любых ИК-депозитов лежит поражение лимфопоэза на уровне стволовой клетки, начало формирования депозита начинается с приходом Т-лимфоцита в гломерулярную зону, который формирует лимфоидный инфильтрат [1].

Пролиферация лимфоцитов в составе инфильтрата клубочка сопровождается, как мы уже писали, выбросом различных цитокинов, способных влиять на пролиферацию лимфоцитов и, что особенно важно, на пролиферацию гломерулярных клеток. Гломерулярные и интерстициальные клетки в процессе пролиферации сами способны вырабатывать различные цитокины и факторы роста, обеспечивать аутокринные механизмы повреждения, высвобождение таких медиаторов как оксиданты и протеазы, повреждающие БМ, усиливать продукцию экстрацеллюлярного матрикса, что, в конечном счете, через апоптоз приводит к развитию склероза.

В процессе пролиферации клетка входит в клеточный цикл на уровне ранней G1-фазы, далее в позднюю G1, после чего, становясь невосприимчивой к экстрацеллюлярным сигналам, переходит к завершению клеточного цикла, независимо от митогенных стимулов. Прохождение клеточного цикла обеспечивает однократную репликацию ДНК в каждом цикле и завершение репликации ДНК до начала митоза. Последовательность клеточного цикла контролируется позитивными и негативно-регулирующими цикл белками. Клетки могут выходить из любой фазы митотического цикла и входить в состояние апоптоза [16]. Мезангиальные, эпителиальные и эндотелиальные клетки клубочка сохраняют способность повторно входить в клеточный цикл только под влиянием определенного митогенного стимула. Пролиферативный статус клетки регулируется комплексом циклина и циклинзависимой киназы, которые локализованы в ядре [14].

Пролиферация клеток является одним из признаков мезангиально-пролиферативного ГН. Снижение пролиферации способствует уменьшению накопления продуктов экстрацеллюлярного матрикса, однако, при тубулоинтерстициальных поражениях ранняя пролиферация интерстиция приводит к быстрому развитию фиброза [12].

В нормальных клубочках, находящихся в покое, циклины для G1- и S-фазы не экспрессируются. В эксперименте in vitro на крысах показано, что пролиферация мезангиальных клеток, спровоцированная таким фактором как PDGF, сопровождается резким снижением уровня ингибитора p27, несмотря на то, что этот ингибитор всегда определяется в пролиферирующих мезангиальных клетках. Возможно, это связано с тем, что к пролиферации на митогены in vitro способны только 40% мезангиальных клеток. Однако p27 не может сохранить мезангиальные клетки в покоящемся состоянии, более того, снижение его уровня не достаточно, но в то же время и необходимо для индуцирования пролиферации мезангиальных клеток. Ингибитор p27 является важнейшим фактором в пролиферативном ответе клеток на гломерулярное повреждение.

Важно отметить тот факт, что характер пролиферации гломерулярных клеток меняется в зависимости от прогрессирования процессов склерозирования и участия в этих процессах ранних лимфоидных элементов, способных обеспечить физиологическую или репаративную регенерацию ткани нефрона и интерлейкинов. В условиях нормального функционирования нефрона или в начальной стадии развития повреждения ткани характер пролиферации остается как в норме, т. е. является физиологическим. Но при уменьшении поступления трофических лимфоидных элементов (TdT+-клеток) в начальной стадии формирования лимфоидного инфильтрата происходит неуклонный переход физиологического характера пролиферации в регенераторный. На этом этапе идет активное накопление разных субпопуляций лимфоцитов в составе инфильтрата нефрона, которое осуществляется с протеканием интенсивной пролиферации лимфоцитов и продукцией ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-10. Однако лимфоцит является бифункциональной клеткой и запускает не только свою пролиферацию, но и пролиферацию клеток того органа, где он находится. Отсюда вытекает, что на определенном этапе заболевания клетки клубочка и интерстиция пролиферируют более интенсивно, чем в условиях нормы. Именно на высоте пролиферации лимфоидной инфильтрации идет выработка и выброс во внеклеточное пространство ИЛ-6 и ИЛ-10, которые оказывают противоположные действия, ускоряя или замедляя процесс пролиферации. Экспрессия рецепторов к ИЛ-6 на мезангиальных клетках всегда свидетельствует об активном иммунном процессе в ткани и соответственно о том, что мезангиальные клетки фагоцитируют ИЛ-6, т. е. о незавершенности процесса, но при этом они утрачивают свою способность к фагоцитозу иммунных комплексов. Именно поэтому давно известно, что размер клубочка в период обострения, ремиссии и развития склероза резко отличается [9, 10, 13]. Чем продолжительнее процессы активного апоптоза и патологической пролиферации, тем длительнее временной период, после которого начнется затухание пролиферации и апоптоза в клубочке с исходом в склероз. В интерстиции, как мы уже указывали, развитие фиброза, наоборот, наступает на высоте активации механизма апоптоза, так как процессов патологической пролиферации в интерстициальном пространстве нет. Гибель интерстициальных клеток происходит на высоте активации апоптоза, что доказано в экспериментальных работах [5,7]. На определенном этапе прогрессирования ХГН апоптоз является одним из механизмов уничтожения гломерулярных клеток при развитии склероза. Тип клеток, которые подверглись апоптозу, очень трудно детерминировать, так как морфология этих клеток однотипна, важно отметить тот факт, что гибнут и лимфоциты, и нейтрофилы, и макрофаги, присутствующие в ткани на высоте механизма апоптоза. Апоптоз необходим для восстановления оригинальной структуры клубочка при пролиферативном ГН, посредством элиминации «нежелательных» пролиферирующих клеток. Активный апоптоз в клубочке ассоциируется с хорошим прогнозом, т. е. с отдаленным развитием склероза [19]. На конечной стадии апоптоза сами клетки фрагментируются и фагоцитируются соседними [11, 18], что рассматривается как механизм клеточного очищения. В последние годы отмечается активное изучение апоптоза в механизме развития ХГН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, на данном этапе, на основе полученных данных, прослеживается определенная закономерность поражения нефрона при МезПГН. Можно предварительно высказать точку зрения, что генетическая предетерминированность и недостаточность продукции стволовой лимфоидной клетки (TdT+-клетки) приводит к трофическим и метаболическим изменениям БМ-клубочка, интерстиция. Сформированный инфильтрат в нефроне, начиная пролиферировать, вырабатывает основные интерлейкины, способ-

ные через механизм бифункциональности лимфоидной клетки запускать пролиферацию гломерулярных (мезангиальных) и интерстициальных клеток. Развитие склероза происходит через фазу патологической пролиферации на пике процесса апоптоза, направленного на очищение зоны клубочка, в определенный момент затухание этого процесса приводит к развитию склероза. В этом механизме активное участие принимают интерлейкины, в частности ИЛ-6. Гибель клеток интерстиция сопровождается активацией механизма апоптоза, т. е. развитие склероза гломерулярной зоны и интерстициального пространства протекают по-разному, хотя с участием одних и тех же механизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом. Сообщение I // Нефрология.— 1997.— Т. 1, № 2.— С. 45—52.

2. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н. Почки и система иммунитета.— Л.: Наука, 1989.— 160 с.

3. Bakker A.J., Mooney A., Hughes J. et al. Mesangial cell apoptosis: The major mechanism for resolution of glomerular hypercellularity in experimental mesangial proliferative nephritis // J. clin. Invest.—1994.—Vol. 94.—P. 2105—2116.

4. Band L., Fougueray B., Philippe C. Involvement of tumor necrosis factor-α in glomerular injury // Springer Seminars in Immunopathology.—1994.—Vol. 16.—P. 53—61.

5. Bonventre J.V. Mechanisms of ischemic acute renal failure // Kidney Int.—1993.—Vol. 43.—P. 1160—1178.

6. Boswell R.N., Yard B.A., Schrama E. et al. Interleukin-6 production by human proximal tubular epithelial cells in vitro: analysis of the effect of Interleukin-1 and other cytokines // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9., № 6.—P. 599—606.

7. Gobe G.C., Axelsen R.A. Genesis of renal tubular atrophy in experimental hydronephrosis in the rat // Lab. Invest.—1987.—Vol. 56.—P. 273—281.

8. Horri Y. Muraguchi A., Iwau M. et al. Involvement of IL-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis // J. Immunol.—1989.—Vol. 143.—P. 3949—3955.

9. Ishiobi F., Sagiya A., Ueda Y. et al. Morphometric analysis of the glomerular capillary area: A comparison of minimal change nephrotic syndrome, focal glomerular sclerosis, and preeclampsia // J. Pathol.—1991.—Vol. 165.—P. 329—336.

10. Kazuo Nishimoto, Hideo Shiiki, Toshihiko Nishino et al. Preversible glomerular hypertrophy in adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis // Amer. Soc. Nephrol.—1997.—Vol. 8, № 11.—P. 1669—1678

11. Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: A basic biologial phenomenon with wideranging implication in tissue kinetics // Brit. J. Cancer.—1972.—Vol. 26.—P. 239—257.

12. Kliem V.,Johnson R.J., Alpers C.E. et al. Mechanisms involved in the pathogenesis of tubulointerstial fibrosis in 5/6-nephrectomized rats // Kidney Int.—1996.—Vol. 49.—P. 666—678.

13. Lee H.S., Lim S.D. The significance of glomerular hypertrophy in focal segmental glomerulosclerosis // Clin. Nephrol.—1995.—Vol. 44.—P. 349—355.

14. Lew D.J.,Dulic V., Reed S.I. Isolation of three novel human cyclins by rescue of G1 cyclin (C1n) function in yeast // Cell.—1991.—Vol. 66.—P. 1197—1206.

15. Matsumoto K. Production of interleukin-1 in glomerular cell cultures from patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephrithis // Amer. J. Nephrol.—1988.—Vol. 8.—P. 463—470.

16. Meikrantz W., Schegal R. Apoptosis and the cell cycle // J. Cell Biochem.—1995.—Vol. 58.—P. 160—174.

17. Moser R., Schleiffenbaum B., Groscurth P., Fehr J. Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate human vascular endothelial cells to promote transendo the lines neutrophile passage // J. clin. Invest.—1989.—Vol. 83.—P. 444—455.

18. Raff M.C. Social controls on cell survival and cell death // Nature.—1992.—Vol. 356.—P. 397—400.

19. Rodriguez-Iturbe B. Glomerulonephritis associated with infection. A: Poststreptococcal glomerulonephritis//Textbook of nephrology / Ed. Massry S.G., Glassock R.J.—Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.—P. 698—703.

20. Shalnoub R.J. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function // Lancet.—1974.—Vol. 2.—P. 556—560.