© Г.С.Хиллис, А.М.Маклеод, 1997 г.
УДК 612. 014. 2 : 616. 61-092

Г.С.Хиллис, А.М.Маклеод

РОЛЬ ИНТЕГРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ АДГЕЗИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

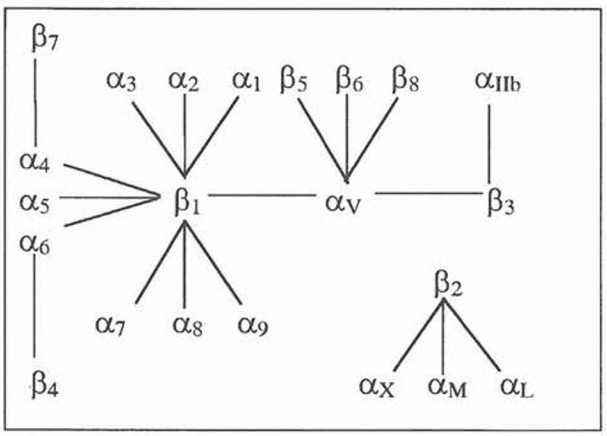
Департамент медицины и терапии Абердинского университета, Великобритания

Ключевые слова: клеточная адгезия, межклеточные взаимодействия, интегрины, рецепторы адгезии, патология почек.

Адгезия - это естественное свойство клеток, в результате которого они способны дифференцироваться в три различные высокоспецифичные ткани. Кроме того, в процессе адгезии клеток между собой и с экстрацеллюлярным матриксом (ЭЦМ) создаются стабильные условия для пролиферации и дифференцировки клеток, а также усиливается их миграция. Для нормального функционирования клетки должны вступать в межклеточные взаимодействия. Большинство из них осуществляется с помощью цитокинов, хотя и непосредственные межклеточные контакты играют существенную роль. Взаимодействия осуществляются за счет различных поверхностных рецепторов, на мембране клеток, известных как молекулы адгезии. Их можно подразделить на три основных класса: интегрины, селектины и подкласс иммуноглобулинов. Поскольку роль селектинов и рецепторов адгезии для иммуноглобулинов при заболеваниях почек была недавно описана [8,16], данная статья будет посвящена рассмотрению потенциальной значимости интегринов в почечной патологии.

Классификация, структура и функции интегринов

Интегрины - гетеродимерные трансмембранные гликопротеины, которые обладают целым рядом общих структурных и функциональных свойств [8,34]. Интегрины являются главными медиаторами адгезии клеток к экстрацеллюлярному матриксу, а также играют роль в процессах "прилипания" клеток друг к другу и к эндотелию. Как следует из названия, они действуют "интегрируя" цитоскелет клеток с ЭЦМ. Таким образом, многочисленные биологические функции зависят от опосредованной интегринами клеточной адгезии. Они включают



Взаимодействие между субъединицами интегринов.

агрегацию тромбоцитов, восстановление поврежденной ткани, механизмы иммунологической защиты, эмбриогенез, опухолевый рост и инвазию. Кроме того, недавно показано, что интегрины имеют существенное значение в передаче сигналов от клетки к клетке. Интегрины состоят из двух нековалентно связанных субъединиц - α- и β-цепей - каждая из которых содержит экстрацеллюлярный и цитоплазматический домены. Они проникают в клеточную цитоплазму, делая возможным прохождение сигналов из клеток в окружающий их матрикс и наоборот.

Первоначально интегрины были классифицированы на основании их β-единицы, которая может быть связана с множеством различных α-цепей. Таким образом было выделено три группы. β-1-интегрины, известные также как "очень поздние антигены" (very late antigens VLA) или VLA-протеины, которые вначале были идентифицированы как антигены клеточной мембраны, экспрессируемые Т-лимфоцитами длительно активированными митогеном - фитогемагглютинином (ФГА). Они имеют широкое клеточное распределение и в основном влияют на адгезию между клетками и

Таблица 1

Взаимодействия интегринов с лигандами

Интегрины	Другое название	Лиганды
β_1-интегрины		
a1b1	VLA-1,CD49a/CD29	Ламинин (коллаген I и IV)
a2b1	VLA-2,CD49b/CD29	Коллаген I и IV (ламинин)
a3b1	VLA-3,CD49c/CD29	Фибронектин, ламинин, коллаген I, эпилигрин
a4b1	VLA-4,CD49d/CD29	Фибронектин, VCAM-1
a5b1	VLA-5,CD49e/CD29	Фибронектин
a6b1	VLA-6,CD49f/CD29	Ламинин
a7b1	-	Ламинин
a8b1	-	Витронектин, фибронектин,
a9b1	-	Тенасцин
avb1	CD51/CD29	Фибронектин, витронектин
β_2-интегрины		
α_Lb2	LFA-1,CD11a/CD18	ICAM-1,ICAM-2
α_Mb2	Mac-1,CD11b/CD18	Компонент комплемента C3bi, фибриноген, ICAM-1, фактор-X
α_Xb2	p150,95,CD11c/CD18	Компонент комплемента C3bi, фибриноген
β_3-интегрины		
α_{IIb}b3	gpIIbIIIa,CD41/CD61	Фибриноген, фактор Виллебранта, фибронектин
$\alpha v\beta_3$	CD51/CD61	Витронектин, фибриноген, фибронектин, тромбоспондин, фактор Виллебранта, остеопонтин, костный сиалопротеин-1
Другие интегрины		
$\alpha_6\beta_4$	-	Ламинин/базальная мембрана
$\alpha v\beta_5$	$\alpha v\beta_X$, $\alpha v\beta_S$,	Витронектин
$\alpha v\beta_6$	-	Фибронектин
$\alpha v\beta_7$	$\alpha v\beta_P$, LPAM-1	Аддрессин, фибронектин, VCAM-1
$\alpha v\beta_8$	-	?

ЭЦМ [12,28]. В настоящее время известно девять α-цепей (рисунок), которые присоединяясь к β-1-цепи, формируют целый ряд рецепторов на поверхности клеток, специфичных для белков матрикса (табл.1). Некоторые β-1-интегрины способны связываться с несколькими лигандами, и разные интегрины могут распознавать различные разновидности одного и того же белка [51, 61]. Сложность этих взаимодействий нарастает из-за дополнительной возможности β-1-интегринов изменять свои способности к связыванию в зависимости от гистотипа клетки. Например, в большинстве видов клеток α-2 - β-1-интегрин опосредует адгезию к коллагену, но на эндотелии он связывает ламинин [42].

β-2-интегрины - это три тесно связанных молекулы, которые также известны как лейкосемейство или лейкоцитарные интегрины, так как они экспрессируются на лейкоцитах [46, 70], где, в первую очередь, и участвуют в межклеточных взаимодействиях [62]. Из этих трех интегринов наиболее широко изучен антиген-1 (LFA-1), функционально связанный с лимфоцитом (lymphocyte function-related antigen-1), который экспрессируется на Т-лимфоцитах и служит "противорецептором" для молекул межклеточной адгезии (intercellular cell adhesion molecules - ICAMs) 1 и 2 [49,72]. Он играет важную роль во взаимосвязях между клетками, поставляющими антигены, и лимфоцитами, в частности, при разрушении клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Кроме того, предполагается, что LFA-1 и ICAMs участвуют в вовлечении Т-хелперов и В-лимфоцитов в антителозависимую цитотоксическую и адгезивную реакции лейкоцитов по отношению к клеткам эндотелия, эпителия и фибробластам [46,70].

Другой - β-2-интегрин - макрофагальный рецептор-1 (macrophage-1-receptor - Mac-1) обнаружен, как следует из его названия, главным образом, на мембране макрофагов, но, возможно, он также представлен на гранулоцитах. Он распознает ICAM-1 и способствует адгезии C3bi компонента комплемента, фактора X и фибриногена [34, 62, 70].

Последним представителем семейства β-2-интегринов является p150,95, который функционально идентичен Mac-1, но слегка отличается от него своим распределением на клеточной мембране.

β-3-интегрины, или семейство цитоадгезинов, выявляемые на тромбоцитах и мегакариоцитах, являются многофункциональными. Известны два представителя этой группы α-iib-β-3-интегрин (gpIIbIIIa, CD41a) и α-v-β-3-интегрин, или рецептор витронектина. Первый является важным детер-

минантом адгезии тромбоцитов со сродством к фибриногену, фактору Виллебранда, фибронектину и витронектину. Кроме того, он может участвовать в фосфорилировании тирозин-специфичных белков в тромбоцитах [19].

α-v-β-3-интегрин обладает сходной лигандной специфичностью, но он представляется наиболее значимым в процессах ангиогенеза [9] и апоптоза [64, 65]. Оба эти фактора имеют важное физиологическое и патогенетическое значение [20, 63]. Хотя интегрины, имеющие иные β-субъединицы, изучались менее широко, они, по-видимому, выполняют похожие функции и действуют как рецепторы матрикса, возможно, участвуя в адгезии лимфоцитов [4]. Кроме того, недавние данные позволили предположить, что α-v-β-5-интегрин регулирует альтернативный путь ангиогенеза [21]. В противовес механизму, индуцируемому основным фактором роста фибробластов или фактором некроза опухолей-α и опосредуемому α-v-β-3-интегрином, второй путь инициируется сосудистым эндотелиальным фактором роста, трансформирующим фактором роста - α, или эфиром форбола, которые проявляют свои ангиогенные эффекты через α-v-β-5-интегрин [21].

Однако полезная и широко распространенная классификация, описанная выше, не является полностью удовлетворительной. Недавно было идентифицировано несколько других β-субцепей. Кроме того, α-цепи могут связываться с целым рядом различных β-цепей (см. рисунок), приобретая таким образом, различные адгезивные функции (см. табл.1).

Существуют два принципиальных механизма, объясняющих каким образом регулируется способность к связыванию интегринов: а) приобретение рецепторами адгезивной функции, б) контроль экспрессии рецепторов адгезии. Функция интегринов является комплексной и включает несколько механизмов, таких как структурная общность, конформационные изменения и альтернативный сплайсинг [24]. Возможно, наиболее понятный механизм - "аффинная модуляция", в результате которой внутриклеточные сигналы приводят к конформационным изменениям внеклеточных связывающих участков. Дополнительно к активации, кластеризация интегринов и соответствующие цитоскелетные взаимодействия усиливают связывание и позволяют клеткам распространяться и формировать фокальные адгезии, которые, в свою очередь, влияют на клеточный рост и движение.

Внеклеточное окружение воздействует на связывание интегринов как и изменения внутриклеточной среды [69]. Уровень экспрессии рецепторов интегринов вариабелен так же, как и функциональный контроль. Хотя механизмы, управляющие транскрипцией и трансляцией, в основном, не определены, однако, предполагают, что факторы роста и цитокины влияют на синтез субъединиц. Кроме того, эти и другие факторы могут стимулировать мобилизацию интрацеллюлярного пула интегринов и, таким образом, быстро изменять их экспрессию на поверхности мембраны и связывание клеток [69]. Помимо клеточной адгезии, интегрины также вовлечены в обеспечение и других сторон функционирования клетки (табл.2) [14, 24, 33]. В частности, они могут участвовать в трансдукции сигналов как в клетки, так и из клеток, влияя таким образом на их подвижность, рост и выживаемость.

Интегрины и заболевания

При учете описанной выше вовлеченности интегринов в осуществление основных клеточных функций и их ключевой роли в межклеточных взаимодействиях и с экстрацеллюлярным окружением не кажется удивительным, что они, возможно, участвуют в патогенезе многих распространенных заболеваний человека, в том числе и патологии почек. В таком контексте можно выделить два основных механизма. Во-первых, взаимодействия между лейкоцитами и эндотелием сосудов, которые являются важными факторами, инициирующими воспаление [1, 71]. В этот процесс вовлекается "прилипание" лейкоцитов к сосудистой стенке, которое опосредуется селектинами и α-4-β-1-интегрином. Адгезия, вызванная этими молекулами, транзиторна и относительно слаба. Она позволяет вовлеченным лейкоцитам продолжать движение вдоль просвета сосуда (процесс, называемый "катанием"). Такое начальное склеивание само по себе недостаточно для того, чтобы предотвратить высвобождение лейкоцитов и их возвращение в кровоток. Однако стоит их интегриновым рецепторам активироваться, запускается следующая стадия адгезионного каскада. Этот "триггерный" шаг определяется целым рядом факторов, секретируемых непосредственно воспалительными клетками и активированным эндотелием. Триггерные факторы

Таблица 2

Функциональная роль β-1-интегринов (по F.G.Cosio, 1992)

Группы функций	Конкретные функции
Функции, связанные с адгезией	Структурная организация тканей
	Передача клеточной сократимости на ЭЦМ
	Регуляция пролиферации клеток
	Модификация фенотипа клетки
	Регуляция метаболизма ЭЦМ
Функции, связанные с передачей сигнала	Изменения внутриклеточного pH (Na/H антипорт)
	Хемотаксис
	Продукция коллагенезы

адгезии играют важную регуляторную роль в адгезионном каскаде за счет весьма специфичных эффектов, которые определяются избранными клетками-мишенями. Продукция и доступность этих факторов также строго контролируется, обеспечивая еще один дополнительный уровень регуляции. Однако триггерованные лейкоцитарные интегрины (как правило, β-2-интегрин и α-4-β-1-интегрин) тесно связываются со своими рецепторами на эндотелии сосудов. Прилипнув к эндотелию, лейкоциты способны мигрировать в подлежащие ткани - процесс, в который снова вовлекаются рецепторы адгезии, в данном случае тромбоцитарно-эндотелиальная молекула клеточной адгезии-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1 - PECAM-1) [52].

Попадая в ткани, лейкоциты могут инициировать целый ряд воспалительных реакций, которые в дополнение их физиологической роли при защите своего организма, в свою очередь, способны приводить к неожиданным эффектам: таким как аутоиммунные, аллергические реакции, отторжение трансплантата, реперфузионные повреждения. Второй главный патогенетический механизм, в который вовлекаются интегрины, - абберрантный синтез, отложения и катаболизм ЭЦМ. Белки матрикса являются важными компонентами репарации тканей, но их нерегулируемая продукция сама может вызывать развитие болезни [25, 57]. Этот процесс приводит к целому ряду заболеваний, таких как атеросклероз, гломерулонефрит и гломерулосклероз, печеночный и легочный фиброз, системный склероз и злокачественное перерождение. Являясь далеко не пассивной структурой, как предполагалось ранее, ЭЦМ может сильно влиять на функции находящихся рядом клеток [25, 27, 36]. Все это увеличивает интерес к определению механизмов, которые контролируют взаимодействия между клетками и их ЭЦМ. Среди наиболее важных факторов выделяют β-1-интегрины, чьи лиганды определяют главные структуры ЭЦМ. В дополнение к их структурной роли интегрины также регулируют отложения депозитов в ЭЦМ и дают возможность матриксу влиять на клеточные функции [25, 58]. Сложность таких отношений усиливается в дальнейшем, благодаря факторам роста и цитокинам, которые влияют и на продукцию ЭЦМ и на экспрессию рецепторов интегринов [17, 35, 37]. Учитывая важность процессов воспаления и фиброза в почечной патологии, очевидно, что интегрины могут играть при этом важную роль. Во многих случаях наше понимание их значения пока рудиментарное. Задачей настоящей статьи, однако, является попытка освещения настоящего состояния вопроса, касающегося вовлечения интегринов в развитие почечной патологии.

Интегрины и почки

Культуры почечных клеток, как и нормальные почки, экспрессируют множество рецепторов интегринов [15, 44, 45, 68], которые играют жизненно важные физиологические роли. α-3-β-1-интегрин, локализуясь в ножковых отростках эпителиальных клеток клубочков, преимущественно поддерживает связь с гломерулярной базальной мембраной [5, 59].

Антитела, ответственные за развитие Хейманновского нефрита, как модели нефротического синдрома, способны распознавать α-3-β-1-интегрин и ингибировать адгезию целого ряда субстратов к эпителиальным клеткам клубочков [2]. Нефротоксическая сыворотка, которая также предотвращает распространение эпителиальных клеток клубочка и их присоединение к белкам матрикса, может быть использована для иммунопреципитации β-1 рецепторов адгезии [55]. Нарушенная экспрессия α-3-β-1-интегрина была выявлена при мембранозной нефропатии [5]. Предполагают, что антитела к этому рецептору могут быть ответственны за отсоединение подоцитов от гломерулярной базальной мембраны, что приводит к протеинурии. Однако при других состояниях, связанных с протеинурией, таких как болезнь с минимальными изменениями, или волчаночная нефропатия, экспрессия α-3-β-1-интегрина не нарушена [5]. Это позволяет предположить, что в таких ситуациях участвуют и иные рецепторы адгезии. Несомненно, эпителиальные клетки клубочков человека способны выделять, по крайней мере, еще одну α-цепь интегрина in vivo, а именно α-v-цепь [73].

В культуре человеческих мезангиальных клеток экспрессировалось несколько β-1-интегринов, в частности, α-3- и β-1-цепи [14, 67, 73]. Проведенные исследования позволили предположить меньшую экспрессию α-1- и α-5-цепей, тогда как наличие или отсутствие α-2-цепи, по-видимому, зависело от методики определения и использованных антител. A.Petermann et al. [56] выявили экспрессию мРНК для всех вышеупомянутых α-цепей в культуре мезангиальных клеток человека. Результат был воспроизведен и в нашей лаборатории. Мы также обнаружили мРНК для α-v, α-4 и α-6. Однако только первая, по-видимому, влияла на уровень белка [неопубликованные данные].

Состав β-1-интегринов, экспрессируемых человеческими мезангиальными клетками in vivo, также дебатируется, опять-таки, возможно, из-за различий в антителах, использованных для их определения.

Эндотелиальные клетки клубочков и клетки канальцев в данном плане менее изучены. Однако и они имеют целый ряд интегриновых рецепторов. Предполагают, что α-5-β-1-интегрин является основным рецептором фибронектина в эндотелии клубочков человека и крысы [3, 73]. α-6-β-1-рецептор ламинина отчетливо проявляется во всех канальцах, где он способствует прикреплению эпителиальных клеток к тубулярной базальной мембране [16], наряду с α-2- и α-3-цепями, ограниченными до дистальных компонентов[73].

Повышенная экспрессия α-1-β-1- и α-5-β-1-интегринов была продемонстрирована на Thy 1.1-модели мезангиопролиферативного гломерулонефрита у крыс, где она усиливала активацию и пролиферацию мезангиальных клеток [38]. Данные изменения сопровождались увеличением экспрессии трансформирующего фактора роста-β-1 в клубочках. Предполагают, что данный цитокин является важным регулятором продукции матрикса и участвует в прогрессировании почечного фиброза [7, 75]. Следовательно, оба этих процесса могут определяться влиянием экспрессии интегринов.

Значение подавления экспрессии α-3-β-1-интегрина в Thy 1.1-модели гломерулонефрита неясно. Тем не менее, высказано мнение, что данный интегрин не контролирует образование депозитов в ЭЦМ [38]. IgA-нефропатия характеризуется экспансией мезангиального матрикса [66], которое связано с экспрессией общей β-1-субъединицы интегринов [39], однако, увеличение их в зоне мезангиального матрикса может быть самостоятельным и не зависеть от первичного нарушения регуляции рецепторов адгезии [32]. При быстро прогрессирующем гломерулонефрите (когда имеется более яркое отложение избытка матрикса) отмечается повышенная экспрессия α-1- и α-2-интегринов в области мезангия относительно сохранных клубочков [6]. Кроме того, находили увеличение α-3, α-5 и α-v-β-3 вместе с β-2-лигандами ICAM-1 и VCAM-1 в ножках капилляров [6], тогда как в "полулуниях" строго прокрашивались α-3, α-v и β-1 [31].

Поскольку данные интегрины, главным образом, экспрессируются в эпителиальных клетках клубочков, это может отражать клеточное происхождение полулуний, однако, они также могут иметь значение в процессах миграции таких клеток, их депозиции и присоединения к белкам матрикса. При прогрессировании гломерулярных повреждений и развитии склероза отмечается генерализованная потеря адгезивных молекул [6, 31], преимущественно отражающая уменьшение клеточных компонентов.

При острой почечной недостаточности появляется перераспределение рецепторов интегринов на тубулярных клетках с уменьшением адгезии к прилежащему матриксу [16]. Как только они отделяются, увеличивается апикальная экспрессия β-1-интегринов, приводящая к слипанию канальцевых клеток с развитием тубулярной обструкции [16, 23]. При воспалительных заболеваниях почек выявляется повышение образования ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина на эндотелии капилляров и в канальцах. Эти молекулы клеточной адгезии связываются с интегринами на лейкоцитах, облегчая их проникновение в соседние ткани и сцепление с поврежденными клетками канальцев - эффект, который был продемонстрирован при моделировании гломерулонефрита у животных [30, 53, 74] и при целом ряде гломерулонефритов в клинике [8, 11, 48]. Отторжение почечного трансплантата связывают с экспрессией ICAM1 de novo на канальцевых клетках [10, 16, 50]. Однако их присутствие в трансплантатах без отторжения, возможно, на фоне ишемии [18], ограничивает использование этих молекул как диагностического показателя реакции отторжения. В этом аспекте экспрессия VCAM-1 на почечном эндотелии кажется более специфичной [10, 50].

Нейтрализирующие антитела против ICAM-1, VCAM-1 или их интегриновых противорецепторов (α-4-β-1, LFA-1 и Mac-1) могут уменьшать выраженность экспериментального нефрита [16, 40, 54] и острой ишемии почек у крыс [41]. Антитела к ICAM-1 лигандам интегринов успешно используются как для лечения, так и профилактики отторжения аллотрансплантата у обезьян [13] и уменьшают реакцию отторжения у пациентов с высокой степенью риска [26]. С другой стороны, использование анти-LFA-1 моноклональных антител в данном плане менее успешно [47]. Однако, вероятно, что они были бы эффективнее при первичной профилактике отторжения, до момента выраженного накопления клеток воспаления, тогда как блокада ICAM-1 представляется более целесообразной в поздней стадии, как возможная защита мишеней от эффекторных клеток [16].

Заключение

Безусловно, молекулы адгезии жизненно необходимы для нормального функционирования клеток и тканей в организме человека. По-видимому интегрины, играют важную роль в регуляции множества физиологических функций клеток и их межклеточных взаимодействий в тканевом окружении. Таким образом, ограничение этих функций, таким образом, может приводить к патологическим реакциям. Наши знания о роли рецепторов адгезии

в физиологии и патологии почек пока еще рудиментарны. По мере углубления нашего понимания, мы определенно сможем управлять экспрессией интегринов, получая, таким образом возможность вмешательства в основу почечной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams D.H., Shaw S. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration// Lancet.- 1994.- Vol.343. - P.831-836.
2. Adler S.A., Chen X. Anti-FxlA antibody a beta1-integrin on glomerular epithelial cells and inhibits adhesion and growth // Am. J. Physiol.- 1992.- Vol. 262.- P. F770-F776.
3. Adler S., Eng B. Integrin receptors and function on cultured glomerular endothelial cells// Kidney Int.- 1993.- Vol. 44 .- P.278-284.
4. Albelda S.M., Buck C.A. Integrins and other cell adhesion molecules// FASEB J.- 1990.- Vol.4.- P.2868-2880.
5. Baraldi A., Furci L., Zambruno G.et al. Very late activation - 3 integrin is dominant beta-1-integrin on the glomerular capillary wall: an immunfluorescence study in nephrotic syndrome// Nephron. - 1992.- Vol.62.- P.382-388.
6. Baraldi A., Zambruno G., Furci L. et al. beta-1 and beta-3 integrin upregulation in rapidly progressive glomeronephritis// Nephrol. Dial. Transplant.- 1995.- Vol. 10.- P.1155-1161.
7. Border W.A., Noble N.A. Transorming growth factor B in tissue fibrosis// N. Engl. J. Med.- 1994.- Vol. 331.- P.1286 -1292.
8. Brady H.R Leukocyte adhesion molecules and kidney diseases// Kidney Int.- 1994.- Vol. 45.- P.1285-1300.
9. Brooks P.C., Clark R.A.F., Cheresh D.A. Reguirement of vascular integrin alpha-v-beta3 for angiogenesis// Science.1994.- Vol.264.- P.569-571.
10. Brockmeyer C., Ulbrecht M., Schendel D.J. et al. Distribution of cell adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1) in renal tissue during allograft rejection// Transplantation.- 1993.- Vol. 55.- P. 610-615.
11. Bruijn J.A., Dinklo N.J.C.M. Distinct patterns of intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and endothelial leukocyte adhesion molecule-1 in renal disease// Lab. Invest.- 1993.- Vol. 69.- P.329-335.
12. Buck C.A., Horwitz A.F. Cell surface receptors for extracellular matrix molecules// Annu. Rev. Cell Biol.- 1987. - Vol.3.- P.179-205.
13. Cosimi A.B., Conti D., Delmonico F.L. et al. In vivo effects of monoclonal antibody to ICAM-1 (CD 54) in nonhuman primates with renal allografts// J. Immunol.- 1990.- Vol. 144.- P. 4604-4612.
14. Cosio F.G. Cell-matrix adhesion receptors: Relevance to glomerular pathology// Am. J. Kidney Dis.- 1992.- Vol.20.- P.294-305.
15. Cosio F.G., Sedmack D.D., Nahmen H.S. Cellular receptors for matrix proteins in normal human kidney and human mesangial cells//Kidney Int.- 1990.- Vol.38.- P.886-895.
16. Dal Canton A. Adhesion molecules in renal diseas// Kidney Int.- 1995.- Vol. 48.- P.1687-1696.
17. Defilippi P., Truffa G., Stefanuto G.et al. Tumour necrosis factor-alpha and interferon-hamma modulate the expression of the vitronectin receptor (integrin beta-3) in human endothelial cells// J. Biol. Chem.- 1991.- Vol. 266.- P.7638 -7645.
18. Faull R.J., Russ G.R. Tubular expression of intercellular adhesion molecule-1 during renal allograft rejection// Transplantation.- 1989.- Vol. 48.- P.226-230.
19. Ferrell J.A., Martin G.S. Tyrosine-specific protein phosphorylation is regulated by glycoprotein IIb-IIIa in platelets//Proc. Natl. Acad. USA.- 1989.- Vol.86. - P.2234-2238.
20. Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis // N.Engl. J. Med.- 1995.- Vol.333.- P.1757-1763.
21. Friedlander M., Brooks P.C., Shaffer R.W, et al. Definition of two angiogenic pathways by distinct alpha-v integrins// Science.- 1995.- Vol.270.- P.1500-1502.
22. Ginsberg M.H, Loftus J.C, Plow E.F. Cytoadhesins, integrins and platelets// Thromb. Haemost.- 1988.- Vol.59.- P.1-6.
23. Goligorsky M.S., Leiberthal W., Racusen L., Simon E.E. Integrin receptors in renal tubular epithelium: New insights into pathophysiology of acute renal failure// Am. J. Physiol.- 1993.- Vol. 264.- P. F1-F8.
24. Gumbiner W.M. Cell adhesion: The molecular basis of tissue architecture and morphogenesis// Cell.- 1996.- Vol.84. - P.345-357.
25. Haralson M.A. Extracellular matrix and growth factors: an integrated interplay controlling tissue repair and progression to disease// Lab. Invest.- 1993.- Vol.69.- P.369 -372.
26. Haug C.E., Colvin R.B., Delmonico F.L. et al. A phase I trial of immunosuppression with anti-ICAM-1 (CD54) mAb in renal allograft recipients// Transplantation.- 1993.- Vol. 55.- P. 766-773.
27. Hedin U., Bottger B.A., Forsberg E. et al. Diverse effects of fibronectin and laminin on phenotypic properties of cultured arterial smooth muscle cells//J. Cell. Biol.- 1988. - Vol.107.- P. 307-319.
28. Hemler M.E. VLA proteins in the integrin family: Structures, functions and their role on leukocytes// Annu. Rev. Immunol.1990.- Vol.8.- P.365-400.
29. Hemler M.E., Sanchez-Madrid F., Flotte T.J. et al. Glycoproteins of 210,000 and 130,000 M.W. on activated T cells: Cell distribution and antigenic relation to components on resting cells T cell lines// J.Immunol.- 1984. - Vol.132.- P.3011-3018.
30. Hill P.A., Lan H.Y., Nikolic-Paterson D.J., Atkins R.C. ICAM - 1 directs migration and localization of interstitial leukocytes in experimental glomerulonephritis// Kidney Int.1994.- Vol. 45.- P. 32-42.
31. Hillis G.S., Brown P.A.J., Roy-Chaudhury P. et al. beta-1 integrin expression in IgA nephropathy// J. Path.- 1996.- Vol. 178.- P.45A.
32. Hillis G.S., Brown P.A.J., Stewart K., MacLeod A.M. VLA integrin in normal and diseased human kidney: How sould we inteprete immunohistochemical data?// Nephron.- 1995.- Vol. 70.- P.127-128.
33. Hunes R.O. Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion// Cell.- 1992.- Vol.69.- P.11-25.
34. Hynes R.O. Integrins, a family of cell surface receptors// Cell.- 1987.- Vol.48.- P.549-554.
35. Ignotz R.A., Massague J. Cell adhesion protein receptors as targets for transforming growth factor-beta action// Cell.1987.- Vol. 51.- P.189-197.
36. Ingber D.E. Fibronectin controls capillary endothelial cell growth by modulating cell shape// Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1990.- Vol.87.- P.3579-3583.
37. Janat M.F., Argreaves W.S., Liau G. Regulation of vascular smooth muscle cell integrin expression by transforming growth factor-beta-1 and by platelet- derived- growth factor -BB// J. Cell. Physiol.-1992.- Vol. 151.- P.588-595.
38. Kagami S., Borger W.A., Ruoslahti E., Noble N.A. Coordinated expression of beta-1 integrins and transforming growth factor-beta - induced matrix protein in glomerulonephritis// Lab. Invest.- 1993.- Vol. 69.- P.68-76.

39. Kanahara K., Yorioka N., Arita M. et al.Immunohistochemical studies of extracellular matrix components and integrins in IgA nephropathy// Nephron.- 1994.- Vol. 66.- P.29-37.

40. Kawasaki K., Yaoita E., Yamaoto T. et al. Antibodies against intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-1 prevent glomerular injury in rat experimental glomerulonephritis//J. Immunol.- 1993.-Vol. 150.- P.1074-1083.

41. Kelly K.J., Williams W.W. Jr., Colvin R.W., Bonventre J.V. Antibody to intercellular adhesion molecule-1 protect the kidney aganst ischemic injury// Proc. Natl. Acad. Sci. USA,.- 1994.- Vol. 91.- P.812-816.

42. Kirchhofer D., Languino L.R., Ruoslahti E., Pierschbacher M. D. Alpha-2-b-1 Integrins from different cell types show different specificities// J. Biol. Chem.- 1990.- Vol.265.- P.615-618.

43. Kishimoto T.K., Larson R.S., Dustin M.L. et al. The leukocyte integrins // Adv. Immunol.- 1989.- Vol.46.- P.149-182.

44. Korhonen M., Ylanne J., Laitinen L., Virtanen I. Distribution of beta-1 and beta-3 integrins in human fetal and adult kidney// Lab. Invest.- 1990.- Vol.62.- P.616-625.

45. Korhonen M., Ylanne J., Laitinen L., Virtanen I. The alpha1alpha6 subunits of integrins are characteristically expressed in distinct segments of developing and adult human nephron//J. Cell Biol.- 1990.- Vol. 111.- P.1245-1254.

46. Larson R.S, Springer T.A. Structure and function of leukocyte integrins// Immunol. Rev.- 1990.- Vol.114.- P.181-217.

47. Le Mauff B., Hourmant M., Rougier J-P et al. Effect of antiLFA-1 (CD 11a) monoclonal antibodies in acute rejection in human kidney transplantation// Transplantation.- 1991.- Vol. 52. - P.291-296.

48. Lhotta K., Neumayer H.P., Joannidis M. et al. Renal expression of intercellular adhesion molecule-1 in different forms of glomerulonephritis // Clin. Sci.- 1991.- Vol. 81.- P.477-481.

49. Makgoba M.W, Sanders M.E., Ginther Luce G.E et al. ICAM-1 a ligand for LFA-1 dependent adhesion of B, T and myeloid cells// Nature.- 1988.- Vol.331.- P.86-88.

50. Mampaso F., Sanchez-Madrid F., Marcen R. et al. Expression of adhesion molecules in allograt renal dysfunction: a distict diagnostic pattern in pattern in rejection and cyclosporine toxicity// Transplantation.- 1993.- Vol. 56.-P.687-691.

51. Mould A.P, Kormuriya A., Yamada K.M, Humphries M.J. The CS5 peptide is a second site in the IIICS region of fibronectin recognized by the integrin alpha4beta1. Inhibition of alpha4beta1 function by RGD peptide homologues// J. Biol. Chem.- 1991.- Vol.266.- P.3579-3585.

52. Muller W.A., Weigl S.A., Deng X., Philips D.M. PECAM-1 is reguired for transendothelial migration of leukocytes// J. Exp. Med.- 1993.- Vol.178.- P.449-460.

53. Mulligan M.S., Johnson K.J., Todd R.F. et al.. Requirements for leukocyte adhesion molecules in nephroxic nephritis//J. Clin. Invest.- 1993.- Vol. 91.- P.577-587.

54. Nishikawa K., Guo Y-J., Miyasaka M. et al. Antibodies to intercellular adhesion molecule-1/lymphosyty function-associated antigen-1 prevent crescent formation in rat autoimmune glomerulonephritis // J. Exp. Med.- 1993.-Vol. 177.- P.667-677.

55. O'Meara Y.M., Natori Y., Minto A.W. et al. Nephrotoxic antiserum identifies a beta1-integrin on rat glomerular epithelial cells// Am. J. Physiol.- 1992.- Vol. 262.- P. F1083-F1091.

56. Petermann A., Fees H., Grenz H. et al. Polymerase chain reaction and focal contact formation indicate integrin expression in mesangial cells// Kidney Int.- 1993.- Vol. 44. - P.997-1005.

57. Roykind M. From regeneration to scar formation: the collagen way// Lab. Invest.- 1991.- Vol.64.- P.131-134.

58. Ruoslahti E. Integrins as receptors for extracellular matrix //Cell Biology of Extracellular Matrix/Ed. E.D. Hay.- New York: Plenum Press, 1991(a).

59. Ruoslahti E., Noble N., Kagami S., Border W.A. Integrins// Kidney Int.- 1994.- Vol.45, Suppl. 44.- P. S17-S22.

60. Ruoslahti E., Pierschbacher M.D. Integrins// J.Clin. Invest.1991.- Vol.87.- P.1-5.

61. Ruoslahti E., Pierschbacher M.D. Arg-Gly-Asp; A versalite cell recognition signal// Cell.- 1986.- Vol.44.- P.517-518.

62. Sanchez-Madrid F., Nagy J.A, Robbins E. et al. A human leukocyte differentiation antigen family with district alpha - subunits and a common beta-subunit: The lymphocyte functionassociated antigen (LFA-1), the C3bi complement receptor (OKM1/Mac-1), and the p150,95 molecule// J. Exp. Med.- 1983.-Vol.158.- P.1785-1803.

63. Savill J, Apoptosis in disease// Eur. J. Clin. Invest. - 1994.- Vol.24.- P.715-723.

64. Savill J., Dransfield I., Hogg N., Haslett N. Vitronectin receptormediated phagocytosis of cell undergoing apoptosis// Nature.- 1990.- Vol.343.- P.170-173.

65. Savill J., Hogg N., Ren Y., Haslett C. Thrombospondin cooperates with CD36 and the vitronectin receptor in macrophage recognition of neutrophils undergoing apoptosis// J. Clin. Invest.- 1992.- Vol.90.- P.1513-1522.

66. Schena F.P. IgA nephropathies//The Oxford Textbook of Clinical Nephrology/Eds. S. Cameron, A.M. Davidson, J.P. Grunfeld et al.- Oxford: Oxford University Press.- 1992.

67. Scivittaro V., Emancirator S.N. Integrin expression on cultured human mesangial cells// J. Am. Soc. Nephrol.- 1992. - Vol. 3.- P.644.

68. Simon E.E., MacDonald J.A. Extracellular matrix receptors in kidney cortex// Am. J. Physiol.- 1990.- Vol.259 (Renal Fluid Electrol Physiol 28).- P. F783-F792.

69. Smyth S.S., Joneckis C.C., Parise L.V. Regulation of vascular integrins// Blood.- 1993.- Vol.81.- P.2827-2843.

70. Springer T.A. Adhesion receptors of the immune system// Nature.- 1990.- Vol.346.- P.425-434.

71. Springer T.A. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration// Annu. Rev. Physiol. - 1995.- Vol.57.- P.827-872.

72. Staunton D.E., Dustin M.L., Springer T.A. Functional cloning of ICAM-2, a cell adhesion ligand for LFA-1 homologous to ICAM-1// Nature.- 1989.- Vol.339.- P.61-64.

73. Stewart K.N., Hillis G., Roy-Chaudhury P. et al. Integrin distribution on normal kidney and cultured human glomerular cells// Exp. Nephrol. - 1995.- Vol. 3.- P.140-141.

74. Wutrich R.P., Jevnikar A.M., Takei F. et al. Intercellular adhesion molecule-1 expression us upregulated in autoimmune murine lupus nephritis // Am. J. Pathol.- 1990.- Vol.136. - P.441-450.

75. Yamamoto T., Noble N.A., Miller D.E., Border W.A. Sustained expression of TGF-beta1 underlies development of progressive kidney fibrosis// Kidney Int.- 1994.- Vol. 45.- P.916-927.