© И.А.Ракитянская, С.И.Рябов, 1997 г.
УДК 616.611-002-036.12-092

И.А.Ракитянская, С.И.Рябов

РОЛЬ МОНОНУКЛЕАРОВ В ПОРАЖЕНИИ НЕФРОНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ. СООБЩЕНИЕ I.

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

РЕФЕРАТ

Целью работы было изучение состава лимфоидной инфильтрации нефрона у 62 больных мезангиально-пролиферативным (МзПГН) и 18 больных мембранозно-пролиферативным (МПГН I тип) гломерулонефритами. Показано, что степень склерозирования клубочков в обеих группах зависит от СД4, СД25, СД71 и ТдТ+клеток ($p<0,05$). Отложения IgG, IgA, IgM in situ зависят от СД8, СД25, СД71 ($p<0,01$) при МзПГН, при МПГН I - от СД4, СД8, СД25 ($p<0,01$). Степень дистрофии эпителия канальцев при МзПГН зависит от СД2, СД8, СД1а, СД25, ТдТ+-клеток ($p<0,01$), при МПГН I степень дистрофии эпителия зависит от СД4, СД8, СД25, TdT+-($p<0,01$). При выраженных дистрофических изменениях в интерстиции клеточный состав инфильтрата резко увеличивается, при этом выявляется наибольшее количество клеток СД4, СД8, СД25, СД71, СД1а в обеих группах. Однако при МПГН I отмечается большое количество клеток СД25 и СД71, что способствует более быстрому развитию деструкции интерстиция. Полученные нами данные рассматриваются с позиции лимфоидной регуляции пролиферации клеток нефрона. Нарушение процессов физиологической и репаративной регенерации нефрона, регулируемых лимфоцитами, приводит к поражению метаболизма базальной мембраны, изменению ее антигенной структуры, продукции аутоантител и вторичному формированию иммунных комплексов.

ABSTRACT

We studied composition of lymphoid infiltration of the nephron in nephrobioptates of 62 patients with mesangioproliferative glomerulonephritis (MsPGN) and in 18 - with membranoproliferative glomerulonephritis type I (MPGN I). The glomerulosclerosis severity (GS) in both groups dependend on CD4, CD25, CD71 and TdT+ cells ($P<0,05$). In MsPGN group IgG, IgA, IgM deposits in situ were coonnected with CD8, CD25, CD71 ($P<0,01$); In MPGN I group - with CD4, CD8, CD25 cells ($P<0,01$). The extent of tubular distrophy dependend on CD2, CD8, CD1a, CD25 and TDT+ cells in MsPGN and on - CD4, CD8, CD25, TDT+ cells - in MPGN I. Cellular contents of the infiltrate dramatically increase in severe interstitial distrophy. In this case the major quantity of CD4, CD8, CD25, CD71 and CD1a was found in both the groups. However, in MPGN more CD25 and CD71 cells were observed, which can promote more rapid progression. Obtained results are considered from the position of the lymphoid regulation of cell proliferation. Disturbances in physiological and reparative regeneration of nephron controlled by lymphocytes leads to basal membrane metabolism lesions, changes in its antigen structure, autoantibodies production and secondary immune complexes formation.

Ключевые слова: гломерулонефрит, патогенез, лимфоциты, мононуклеары.

Key words: glomerulonephritis, pathogenesis, lymphocytes, mononuclears.

Введение

В последние годы опубликованы убедительные данные о роли мононуклеаров клеточной инфильтрации в нефроне почки в развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита (ХГН). Наиболее объективное представление о взаимоотношениях между почечной тканью, пролиферативный процесс которой подвергается регулированию, могут дать морфологические методы исследования, позволяющие оценивать визуально эти соотношения в естественных условиях.

Наиболее четкие представления о механизмах реализации стимулирующего действия лимфоцитов, необходимости их находиться в микроокружении ткани для осуществления процесса стимуляции могут дать иммуногистохимические методы исследования прижизненного биоптата почечной ткани больного ХГН.

Гломерулярная зона и интерстициальное пространство почек являются областью, куда мигрируют мононуклеары из перифери-ческого русла. При исследовании биопсийной ткани почек здоровых доноров удалось найти единичные лимфоциты, относящиеся к различным субпопуляциям [3, 9].

Первые работы, посвященные роли лимфоидной инфильтрации в нефроне, были проведены на примере больных гломерулонефритом с минимальными изменениями и с

мезангиальными изменениями [9]. У больных гломерулонефритом представительство лимфоцитов, особенно ранней степени зрелости, увеличивается, а количество моноцитов уменьшается при сравнении с тканью здоровой почки. Мононуклеары в ткани нефрона определяются при всех морфологических формах хронического гломерулонефрита. Состав лимфоидной инфильтрации весьма вариабелен, что свидетельствует о заинтересованности лимфоцитов в механизмах повреждения почечной ткани [6, 12].

Известно, что мононуклеары, инфильтрируя нефрон, взаимодействуют не только между собой, но и с клетками нефрона. Проблема лимфоидной регуляции пролиферации клеток нефрона - это главный вопрос, который изучается в настоящее время. Лимфоидная регуляция пролиферации клеток осуществляется за счет двух механизмов: 1) трофической функции лимфоцитов, т. е. способности снабжать пролиферирующие клетки питательными веществами, которые высвобождаются при гибели лимфоцита; 2) морфогенетической функции живых лимфоцитов, которая связана с их способностью к клеточному взаимодействию и продукции биологически активных цитокинов, таким образом участвуя в пролиферации других клеток нефрона.

Однако регуляция клеточной пролиферации в организме осуществляется не только морфогенетическими лимфоцитами, но и лимфоцитами, которые сдерживают этот процесс, приводя его в равновесное состояние [1]. Лимфоциты-супрессоры пролиферации обеспечивают спад пролиферативной волны в регенерирующем органе, т. е. в периоды митотической активности клеток. По-видимому, эта субпопуляция лимфоцитов имеет отношение и к отсутствию регенераторных процессов органа. Отсюда можно высказать положение о том, что в норме в организме важно соотношение лимфоцитов со стимулирующими и подавляющими свойствами.

Данное соотношение изменяется при развитии патологии, когда прежде всего нарушается физиологическая регенерация ткани из-за недостатка тех субпопуляций лимфоцитов, которые за нее отвечают. Роль лимфоидной инфильтрации в повреждении нефрона, в развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита в настоящее время доказана [2, 6, 12]. Однако этот механизм настолько сложен и многофункционален, что однозначного объяснения пока не имеет. Существенная роль в патогенетических иммунных механизмах развития ХГН отводится так же и продуцируемым лимфоцитами in situ интерлейкинам. При определенных условиях интерлейкины участвуют в стимуляции пролиферации мезангиальных клеток и развитии полулуний, деструкции тубуло-интерстициальной ткани [7, 10, 11].

Центральная роль в цитокиновой стимуляции пролиферации мезангия, поражению интерстициального пространства принадлежит ИЛ-6. Этот интерлейкин продуцируется активированными быстроделящимися Т-лимфоцитами, но после взаимодействия с рецепторами на мембране мезангиальной клетки, которые экспрессируются под влиянием воздействия внеклеточного ИЛ-6, происходит реакция АГ+АТ на мембране и ИЛ-6 фагоцитируется клеткой [8, 10]. Дальнейший механизм этого взаимодействия может развиваться следующим образом: 1) усиливается пролиферативная активность мезангиальных клеток, т. е. состояние репаративной пролиферации приобретает характер патологической, которая заканчивается развитием склерозирования; 2) мезангиальная клетка после фагоцитоза ИЛ-6 сама превращается в продуцента ИЛ-6, таким образом, процессы пролиферации будут протекать с большей скоростью и быстрее приведут к развитию склерозирования.

Интересно отметить, что мезангиальные клетки таким же образом могут становиться продуцентами и других интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-4), которые выполняют функцию аутокринных факторов роста для клеток [10].

Исходя из данных о роли мононуклеаров в составе лимфоидной инфильтрации и продуцируемых ими цитокинов, нами было проведено данное исследование. Целью работы явилось изучение субпопуляционного состава лимфоидной инфильтрации в биопсийной ткани почек у больных хроническим гломерулонефритом.

Пациенты и методы

Исследование проведено у 80 больных ХГН. Морфологически у 62 пациентов была выявлена мезангиально-пролиферативная

(МзПГН) и у 18 больных мембранозно-пролиферативная форма заболевания (I тип по данным электронной микроскопии) (МПГН I). Изучение субпопуляционного состава лимфоидной инфильтрации проводилось в криостатных срезах (7 мк) биоптатов почек, полученных методом пункционной биопсии, с помощью набора моноклональных антител (Coulter Clone, Dako), меченных Fitc (маркеры СД2, СД3, СД4/СД45RA, СД4, СД8, СД1а, СД71, СД25). Исследование проводилось методом иммунофлюоресценции. Использовались также моноклональные антитела с пероксидазной меткой (Sigma) для определения ранних лимфоидных элементов - с маркерным ферментом - терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза (ТдТ-клетки). Степень поражения гломерул оценивалась по наличию или отсутствию количества склерозированных клубочков в биоптате. Дистрофические изменения интерстиция и клеток эпителия канальцев оценивались методом полуколичественной морфометрии. Выделяли умеренные, выраженные дистрофические изменения и суб- и атрофию эпителия канальцев. Подсчет абсолютного количества Т-лимфоцитов проводился в 5 полях зрения (ув. х 1040). Все исследуемые больные были с впервые выявленной патологией, ранее и на момент исследования не получали патогенетической терапии.

Результаты

В результате изучения лимфоидной инфильтрации в гломерулярной зоне нефрона нам удалось выявить присутствие всех изучаемых субпопуляций лимфоцитов, но с разной частотой встречаемости при МзПГН и при МПГН I. Частота выявляемости зависит от степени выраженности склерозирования клубочков. Полученные данные приведены в табл. 1 и 2. При сравнительном анализе можно отметить, что в группе больных МзПГН отмечается большее содержание клеток с фенотипом СД2, СД4, СД8, а в выборке с МПГН I больше присутствует клеток ранней степени зрелости, с фенотипом СД71 и СД25, которые являются маркерами пролиферации лимфоцитов и свидетельствуют о высокой экспрессии на мембране лимфоцитов рецепторов к ИЛ-2 (СД25). При МПГН I СД25 выявляется в 84% случаев, а СД71 - в 72%. При

Таблица 1

Субпопуляционный состав лимфоидной инфильтрации в гломерулярной зоне у больных МПГН (I тип) (в 5 полях зрения), ув. х 1040

Изучаемые Т-лимфоциты	Процент склерозированных клубочков		
	до 25	26 - 50	>50
СД2	2,4 ± 0,7	1,5 ± 0,5	0,8 ± 0,2
СД3	7,2 ± 0,8	9,0 ± 0,5	6,8 ± 0,75
СД4	5,8 ± 0,9	8,2 ± 0,9	6,6 ± 0,8
СД4/СД45RA	3,4 ± 0,7	2,8 ± 0,8	1,6 ± 0,9
СД8	5,8 ± 0,5	5,2 ± 0,2	4,7 ± 0,3
СД1а	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
СД25	29,2 ± 2,3	14,2 ± 1,78	16,5 ± 1,8
СД71	10,4 ± 1,8	9,2 ± 1,3	10,2 ± 1,2
ТдТ	1,7 ± 0,2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

МзПГН частота выявляемости клеток СД25 - 66%, СД71 - 48%. Практически нет различия по частоте выявляемости СД4, несколько чаще присутствует СД8 в составе инфильтрата при МПГН I (в 64% случаев). Отсутствует разница в частоте выявляемости ТдТ+-клеток в клубочках в обеих морфологических группах (62%). Эти клетки либо отсутствуют, либо в очень малом количестве присутствуют в гломерулярной зоне.

При проведении корреляционного анализа было выявлено, что степень склерозирования клубочков в обеих группах больных достоверно зависит от трех субпопуляций лимфоцитов, которые присутствуют в составе лимфоидной инфильтрации (табл.3). Хотя в процессе склерозирования при МПГН I дополнительно заинтересованы клетки фенотипа СД71.

Далее был проведен анализ взаимосвязи состава лимфоидной инфильтрации в клубочке и присутствия иммуноглобулиновых депозитов (IgG, IgA, IgM). На основании проведенного корреляционного анализа было выявлено, что основными субпопуляциями, влияющими на формирование иммуноглобулиновых отложений in situ в клубочке, являются те же фракции лимфоцитов с фенотипами СД4, СД8, СД25,

Таблица 2

Субпопуляционный состав лимфоидной инфильтрации в гломерулярной зоне у больных МзПГН (I тип) (в 5 полях зрения), ув. х 1040

Изучаемые Т-лимфоциты	Процент склерозированных клубочков			
	0	до 25	26 - 50	>50
СД2	7,20 ± 1,3	6,4 ± 0,8	4,2 ± 0,3	3,2 ± 0,2
СД3	7,1 ± 0,4	7,2 ± 0,6	8,2 ± 1,1	4,1 ± 0,2
СД4	5,7 ± 0,7	12,2 ± 1,2	19,2 ± 1,2	12,8 ± 1,2
СД4/СД45RA	6,9 ± 1,1	5,2 ± 1,2	0,0 ± 0,0	1,01 ± 0,01
СД8	3,4 ± 0,4	6,6 ± 1,2	11,8 ± 1,6	13,8 ± 1,5
СД1а	1,3 ± 0,06	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
СД25	8,6 ± 0,9	13,1 ± 1,3	17,6 ± 1,2	10,3 ± 1,1
СД71	2,4 ± 0,2	3,4 ± 0,3	8,2 ± 0,9	14,3 ± 1,2
ТдТ	0,4 ± 0,04	1,58 ± 0,07	0,9 ± 0,04	0,0 ± 0,0

СД71 (табл. 4). Однако можно выявить определенные различия в морфологических группах. В группе МПГН I большее влияние оказывают субпопуляции лимфоцитов хелперного фенотипа СД4 и ранних лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-2 (СД25). В группе МзПГН на выраженность и характер отложений иммуноглобулиновых депозитов оказывают влияние СД8-супрессоры и быстропролиферирующие лимфоидные элементы СД71. Следовательно, характер отложений иммуноглобулинов в клубочке при МПГН I и МзПГН зависит от разных субпопуляций лимфоцитов. Интересно отметить, что отложения IgG и IgM

Таблица 3

Зависимость степени склерозирования клубочков от лимфоцитов в составе лимфоидной инфильтрации в клубочке у больных МПГН (I тип) и МзПГН

Изучаемые лимфоциты	МзПГН	МПГН
СД4	r = 0,48*	r = 0,38*
СД25	r = 0,46*	r = 0,54*
СД71	-	r = 0,6*
ТдТ	r = 0,42*	r = 0,62*

* p<0,01.

в обеих морфологических группах всегда зависят от присутствия клеток фенотипа СД25, т. е. способных к экспрессии рецепторов к ИЛ-2, а, следовательно, в дальнейшем к продукции ИЛ-2 и влиянию на иммунную реакцию непосредственно в ткани клубочка (на пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, на продукцию интерлейкинов, секрецию Ig антителосекретирующими клетками В-ряда in situ).

При исследовании клеточного состава лимфоидной инфильтрации в интерстиции мы опирались на данные световой микроскопии о состоянии выраженности дистрофии эпителия канальцев. Проведена оценка клеточного состава инфильтрации при умеренной, выраженной дистрофии эпителия канальцев и суб- и атрофии эпителия. Далее был проведен сравнительный анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов в интерстиции при МПГН и МзПГН.

Канальцы в метаболическом отношении являются высокоактивной частью нефрона. По мере выраженности дистрофических изменений эпителия канальцев существенно меняется клеточный состав лимфоидной инфильтрации интерстиция вокруг канальцев. По-видимому, анализ субпопуляционного сос-

Таблица 4

Зависимость характера отложений иммуноглобулинов в клубочке от лимфоцитов в составе лимфоидной инфильтрации в клубочке при МзПГН и МПГН (I тип)

МзПГН	Иммуноглобулины в клубочке	МПГН (I тип)
СД8 r = 0,58* СД25 r = 0,44* СД71 r = 0,46*	IgG	СД4 r = 0,6* СД25 r = 0,56*
СД8 r = 0,59* СД25 r = 0,58* СД71 r = 0,4*	IgA	СД8 r = 0,67* СД4 r = 0,67*
СД4 r = 0,83* СД25 r = 0,73* СД8 r = 0,58**	IgM	СД4 r = 0,7** СД25 r = 0,69*

* p<0,01.
** p<0,001.

тава в интерстиции надо проводить аналогично, оценивая значимость тех субпопуляций, которые играют существенную роль в поддержании процессов регенерации.

В табл. 5 представлены полученные результаты по абсолютному количеству клеток разных субпопуляций в составе лимфоидного инфильтрата в интерстициальном пространстве. Более богатый по клеточному составу инфильтрат у больных МзПГН, в частности, присутствует достоверно большее количество клеток с фенотипами СД2, СД4, СД8. У больных с МПГН I клеточный состав беднее, но отмечается большее содержание клеток СД25. При развитии суб- и атрофии эпителия канальцев картина резко меняется и в группе МПГН I клеточный состав резко обогащается за счет высокого содержания клеток СД4, СД8, СД25, а в группе МзПГН увеличивается содержание лимфоцитов с фенотипом СД4, СД8 и СД71, т. е. внутри одной морфологической группы происходит изменение мононуклеарной инфильтрации по мере прогрессирования дистрофии эпителия канальцев. Но характер этих изменений различный.

Методом корреляционного анализа показано, что выраженность дистрофии эпителия канальцев в обеих морфологических группах зависит от одних и тех же клеток супрессоров СД8, ранних лимфоидных элементов ТдТ+-клеток, но в группе с МПГН I также играют роль хелперный фенотип СД4 и ранние лимфоциты СД25 (табл. 6). Изменение содержания этих клеток в сторону уменьшения или увеличения влияет на скорость развития дистрофических изменений в интерстициальном пространстве.

Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют о существенной роли лимфоцитов в составе клеточной инфильтрации в развитии и прогрессировании МзПГН и МПГН I. Как видно из представленных результатов, просматриваются определенные закономерности и различия в клеточном составе инфильтрата при данных морфологических формах ХГН.

Для подхода к пониманию этих механизмов нам хотелось бы еще раз вернуться к главной функции лимфоцита - контроль и осуществление физиологической регенерации ткани. В условиях повреждения нормального метаболизма ткани (в данном случае мы говорим о первичном повреждении метаболизма гломерулярной базальной мембраны) нарушается физиологический процесс пролиферации не только лимфоцитов, но и клеток нефрона, где они образуют инфильтрат. Это положение вытекает из современных представлений о бифункциональной роли лимфоцитов и именно этот механизм обеспечивает процессы пролиферации, дифференцировки, физиологической и репаративной регенерации [1, 3, 5, 12].

Основоположником учения трофической функции лимфоцитов был Carrel (1922 г.), далее Хрущев, Fidler, Бабаева с сотрудниками. Как показано нами в ранее опубликованных работах [2, 4], такую функцию могут брать на себя клетки, несущие Е+-рецептор и FcIgM-рецептор (Т-лимфоциты и Т-хелперы), а также ранние недифференцированные лимфоидные предшественники с маркерным ферментом - терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза (ТдТ-клетки), т. е., эти клетки способны при определенных условиях приобретать морфогенетическую активность и участвовать в процессах восстановления и поддержания уровня физиологической регенерации клубочка. Возможно, большее содержание этих клеток (СД4 и ТдТ-клеток) в клубочках при МзПГН на стадии развития склерозирования могут замедлить процессы склерозирования и поддержать физиологическую регенерацию базальной мембраны, сохраняя ее метаболизм

Таблица 5

Субпопуляционный состав лимфоидной инфильтрации в интерстициальном пространстве нефрона почки у больных МзПГН и МПГН I типа (в 5 полях зрения), ув. х1040

Исследуемые лимфоциты	Выраженная дистрофия эпителия канальцев		Суб- и атрофия эпителия канальцев		p
	МзПГН	МПГН I	МзПГН	МПГН I	
	1	2	3	4	
СД2	30,8 ± 1,4	14,8 ± 1,2	18,6 ± 1,3	12,4 ± 1,8	1,2*** 3,4* 1,3***
СД3	24,8 ± 2,2	18,4 ± 1,5	12,4 ± 1,1	10,0 ± 1,4	1,3*** 2,4*
СД4	26,6 ± 1,2	16,3 ± 1,3	40,2 ± 1,1	22,4 ± 1,2	1,2*** 1,3*** 2,4**
СД4/СД45RA	12,2 ± 1,6	8,4 ± 1,5	14,3 ± 2,8	18,8 ± 1,2	2,4**
СД8	31,8 ± 1,3	14,1 ± 1,9	37,8 ± 1,9	29,3 ± 1,4	1,2*** 1,3* 2,4** 3,4***
СД1а	20,2 ± 3,6	3,6 ± 0,1	6,8 ± 1,1	3,1 ± 0,8	1,2*** 1,3***
СД71	9,7 ± 1,2	12,2 ± 0,8	18,2 ± 1,4	7,2 ± 0,8	1,3*** 3,4**
СД25	14,2 ± 1,1	26,1 ± 0,8	6,9 ± 0,7	31,8 ± 1,2	1,2*** 1,3*** 3,4***
ТдТ	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,3*** 2,4***

* p<0,05.
** p<0,01.
*** p<0,001.

и антигенную структуру. При МПГН эти процессы выражены более ярко и затрагивают пораженную базальную мембрану, антигенная структура которой сильно видоизменяется, становясь источником аутоантигена в организме больного. Поддержать восстановление физиологической (а скорее всего репаративной) регенерации базальной мембраны не представляется возможным, по-видимому, за счет значительно меньшего содержания клеток, способных приобретать морфогенетическую активность.

Большее содержание ранних клеток с фенотипами СД25 и СД71 при МПГН I приводит к более выраженным патологическим межклеточным взаимодействиям в гломерулярной зоне, что проявляется усилением выброса интерлейкинов, запуском пролиферации мезангиальных клеток и более быстрому прогрессированию заболевания и развитию склероза у этой категории больных. Хотя степень склерозирования клубочков в обеих морфологических формах зависит от трех основных субпопуляций лимфоцитов - СД4, СД25, ТдТ+-клеток, однако при МПГН I она усугубляется наличием лимфоцитов СД71, что также свидетельствует в пользу интенсивного протекания иммунопатологического процесса в клубочке при МПГН I. Таким образом, если присутствие СД4 и ТдТ+-клеток указывает на их непосредственное поддержание регенераторных процессов в клубочке, то повреждающее воздействие на гломерулярную базальную мембрану оказывают лимфоциты с маркерами СД25, СД71 и СД8. Последние выступают в роли цитотоксических

Таблица 6

Зависимость выраженности дистрофии эпителия канальцев от лимфоцитов в составе лимфоидной инфильтрации в инерстиции при МПГН I типа и МзПГН

Изучаемые лимфоциты	МзПГН	МПГН (I тип)
СД2	r = 0,48*	Нет
СД4	Нет	r = 0,62**
СД8	r = 0,46**	r = 0,59**
СД1а	r = 0,4**	Нет
СД25	r = 0,5**	r = 0,46**
ТдТ	r = 0,3**	r = 0,6**

* p<0,05.
** p<0,01.

клеток и способны, повреждая базальную мембрану, подавлять процессы репаративной регенерации.

Эти же субпопуляции принимают активное участие в стимуляции продукции В-клетками IgG, IgA, IgM in situ и образование иммунных комплексов непосредственно в ткани. Но характер и интенсивность отложения иммуноглобулинов всех классов зависит при МзПГН в большей степени от лимфоцитов СД8, СД25, а при МПГН I от СД4 и СД25. При проведении сравнительного анализа корреляционных связей видно, что ведущее место в стимуляции отложений принадлежит пролиферирующим ранним лимфоцитам СД25, т.е. клеткам, находящимся в стадии трансформации в составе клеточного инфильтрата клубочка. Именно эти клетки и запускают иммунную реакцию, вырабатывают ИЛ-6, посредством которого стимулируют пролиферацию мезангиальных клеток. Содержание ИЛ-6 в клубочке коррелирует с числом мезангиальных клеток [7], а при прогрессировании процессов склерозирования экспрессия рецепторов к ИЛ-6 на мембране мезангиальных клеток увеличивается.

Таким образом, в поражении клубочка в обеих морфологических группах принимают участие пять основных субпопуляций лимфоцитов: СД4, СД8, СД25, СД71, ТдТ+-клетки, хотя механизм воздействия этих лимфоцитов принципиально различен, а взаимодействие данных клеток заключается в антагонистических взаимоотношениях между собой.

При анализе клеточного инфильтрата в интерстиции по мере выраженности дистрофических изменений клеточный состав инфильтрата резко обогащается и на стадии выраженной дистрофии выявляется наибольшее содержание клеток с маркером СД4, СД8, СД25, СД71, СД1а в обеих группах. СД1а - это клетки тимического происхождения, слабо позитивные по содержанию внутриядерного фермента ТдТ, именно поэтому их присутствие в инфильтрате у больных МзПГН указывает на потенциальную возможность их участия в процессах физиологической регенерации, т. е. на способность приобретать морфогенетическую активность в отношении интерстициальных клеток и эпителия канальцев. У больных МПГН I количество клеток СД25 и СД71 присутствует в большем количестве в составе инфильтрата, что способствует более быстрому развитию деструктивных поражений интерстиция, суб- и атрофии эпителия канальцев.

Таким образом, трофические и морфообразовательные процессы сильнее выражены и протекают более интенсивно при МзПГН, что подтверждается выявленной корреляционной зависимостью степени дистрофии эпителия канальцев от наличия лимфоцитов с морфогенетической активностью СД2, СД1а и ТдТ+-клеток, которые замедляют процессы дистрофии интерстиция и развитие суб- и атрофии эпителия канальцев. СД8-лимфоциты, наоборот, ускоряют эти поражения, выступая в роли цитотоксических лимфоцитов. У больных МПГН I процессы поддержания регенерации интерстиция выражены слабее и зависят от СД4 и ТдТ+-клеток, а процессы поражения интерстициальной ткани и развития суб- и атрофии эпителия канальцев зависят от СД8 и СД2-лимфоцитов.

Таким образом, можно предположить, что резерв трофической и морфообразовательной функ-ций лимфоцитов недостаточен для поддержания не только процесса репаративной регенерации интерстиция, но и его замедления.

По-видимому, эти механизмы являются одной из причин, почему развитие, а затем и прогрес-сирование поражения интерстиция и суб - и атрофии эпителия канальцев более выражены и развиваются быстрее при МПГН I.

Заключение

Таким образом, прослеживаются определенные закономерности как в развитии поражения клубочка, так и интерстиция. Основную роль в этих процессах играют одни и те же клетки с маркерами СД4, СД8, СД25, СД71, ТдТ+. Эти фракции, обладая антагонистическими свойствами, заинтересованы в поражении нефрона, и, следовательно, в иммунных патогенетических механизмах развития и прогрессирования МзПГН и МПГН.

Можно сказать, что поведение лимфоцитов в процессе иммунной реакции и в случаях проявления морфогенетической активности лимфоцитов очень похоже, так как они выступают в роли регуляторов и эффекторов при взаимодействии с клетками-мишенями, вызывая их пролиферацию, т. е. лимфоциты - бифункциональные клетки и именно это играет важную роль в обеспечении процессов физиологической и репаративной регенерации. Следовательно, роль лимфоцитов и продуцируемых ими интерлейкинов можно считать одной из главных в иммунных механизмах развития и прогрессирования ХГН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Г. Прошлое, настоящее и будущее проблемы лимфоидной регуляции пролиферации нелимфоидных клеток // Бюл. экспер. биол. и мед.- 1995.- N 9.- С.230-234.

2. Бабаева А.Г., Шутко А.Н., Ракитянская И.А. и др. Кинетика субпопуляций лимфоидных клеток в селезенке мышей в ранние сроки после односторонней нефрэктомии // Арх. пат. - 1993.-Т.55, N 1.- С.62-64.

3. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н. Почки и система иммунитета - Л.: Наука, 1989.- 150 с.

4. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н., Шатинина Н.Н. Концепция морфообразовательной функции лимфоцитов и ее значение для практики // Общая биология. Проблемы адаптации биологических систем к экстремальным факторам. Доклады МОИП - М.- 1991.- С.62-65.

5. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Никитина Н.А. Новое о патогенезе хронического гломерулонефрита // Тер. арх.- 1994.- Т. 66, N12.- С.33-36.

6. Alexopaulos E., Leontsini M., Papadimitrion M. Relationship between interstitial infiltrates and steroid responsiveness of proteinuria in membranous nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant.-1994.- Vol.9, N 6. - P.623-629.

7. Atsushi F., Seiichi M., Hirotumi T. Distribution of interleukin-6 in normal and diseased human kidney // Lab. Invest.-1991.- Vol.65, N1.-P.61-66.

8. Horii Y., Muraguchi A., Iwano M. et al. Involvement of IL-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis // J. Immunol.- 1989.- Vol.143.- P.3349-3955.

9. Nagata K., Platt J., Michael A. Interstitial and glomerular immune cell populations in idiopathic nephrotic syndrome // Kidney Int.- 1984.- Vol.25, N5.- P.88-93.

10. Noronha I., Niemir Z., Stein H., Waldherr R. Cytokines and growth factors in renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. - 1995.- Vol.10, N 6.-P.775-787.

11. Rampino T., Libetta C., Palumba G. et al. Interleukin-6 production induced in peripheral blood mononuclear cells by a serum factor from IgA nephropathy patients is inhibited in vitro by specific sugars // Nephrol. Dial. Transplant.-1994.- Vol.9, N 11.- P.1560-1564.

12. Ryabov S., Rakityanskaya I. The role of the cellular composition of renal tissue infiltrates in the progress of chronic glomerulonephritis //Abstracts XXXIII Congress of the EDTA June 18-21, Amsterdam, Netherlandes.- 1996.- P.24.