

© Т.В.Абрамова, 2005
УДК 616.611-002-036.12:612.112.91

Т.В.Абрамова

НЕЙТРОФИЛЫ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

T.V.Abramova

NEUTROPHILS IN GLOMERULONEPHRITIS

Отдел общей патологии и патофизиологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: гломерулонефрит, нейтрофилы, рецепторы нейтрофилов, медиаторы воспаления.

Key words: glomerulonephritis, neutrophils, neutrophil receptors, mediators of inflammation.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) – заболевание, характеризующееся неуклонным прогрессированием; начавшись, процесс постепенно приводит к склерозированию почечной ткани [1]. Случаи выздоровления больных при этом заболевании казуистически редки. Кроме того, даже острый ГН у половины больных не проходит бесследно, и после периода кажущегося выздоровления, иногда многолетнего, может привести к функциональному нарушению почек и, соответственно, к уремии [1].

Причины, приводящие к возникновению гломерулонефрита, до настоящего времени остаются недостаточно изученными. В конце 50-х и начале 60-х годов XX века FJ Dixon (1961) предложил два возможных механизма развития гломерулонефрита: 1) антительный и 2) иммунокомплексный. Для обоснования этих теорий FJ Dixon [2] использовал свои данные и данные, полученные другими авторами, в результате исследований нефротоксического нефрита (НТН) и изучения сывороточной болезни. При анализе с помощью световой микроскопии срезов почек, полученных у животных с вызванным НТН, в первый день наблюдений в почечной ткани выявлялась инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, которая впоследствии сменялась лимфоидной. Эти данные трактовались авторами как показатели развития воспалительного процесса, протекающего в результате отложений иммунных комплексов (ИК) и активации системы комплемента по классическому или альтернативному пути. Лимфоидная инфильтрация объяснялась притоком В-лимфоцитов, которые дифференцировались в плазмоциты и начинали синтезировать антитела к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) *in situ*, переводя процесс поражения почек в аутоиммунную стадию [3].

В результате проведенных исследований гломерулонефрит был отнесен к разряду аутоиммун-

ных болезней. Полиморфноядерные лейкоциты стали рассматриваться, как важнейшая клеточная система, участвующая в повреждении почечной ткани при иммунокомплексной или аутоиммунной патологии, которая развивается в результате адгезии нейтрофилов к поверхности, несущей эти комплексы, и экзоцитоза нейтрофильных гранул [4].

Несмотря на достижения современной биологической и медицинской науки, представления о механизме формирования ХГН в настоящее время не претерпели серьезных изменений. Сформировались представления о том, что первичными иммунными механизмами при развитии гломерулонефрита являются или локальное (*in situ*) взаимодействие антител с антигенами внутри клубочков, или связывание антител с растворимыми антигенами в циркуляции и последующим отложением иммунных комплексов внутри клубочков. Клетки иммунной системы также участвуют в процессе первичного поражения клубочков. Иммунные комплексы повреждают ткань почек, активируя многочисленные взаимодействующие между собой системы медиаторов воспаления: гуморальные (система комплемента, коагуляции, кининов, вазоактивных аминов, метаболитов арахидоновой кислоты) и клеточные (нейтрофилы, тромбоциты, моноциты, макрофаги, лимфоциты). По современным представлениям, среди клеточных медиаторов иммунного повреждения основная роль принадлежит нейтрофилам и тромбоцитам. Необходимо подчеркнуть, что основные сведения по механизму развития иммунокомплексного нефрита были получены при изучении экспериментальных моделей сывороточной болезни [5].

Патогенез хронического гломерулонефрита до настоящего времени окончательно не расшифрован. Б.И.Шулутко предлагает рассматривать гломерулонефрит как генетически обусловленное

заболевание. Автор также предполагает, что ХГН человека является полигенным заболеванием [6]. Кроме того, этот же автор предлагает рассматривать гломерулонефрит, как инициальное заболевание сосудистой сети почек [7]. Н.А. Мухин указывает на то, что ХГН представляет собой проявление индивидуальной реакции на тот или иной фактор и «...поэтому, неудивительна известная ситуация, когда одна и та же причина может вызвать разные клиничко-морфологические варианты нефрита, и наоборот – один и тот же клиничко-морфологический вариант нефрита может быть связан с разными этиологическими факторами» [8].

Важная роль нейтрофильных гранулоцитов в патофизиологических процессах, протекающих при развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита, не подвергается сомнению [9]. Перемещение нейтрофильных гранулоцитов из периферической крови в ткань почки является важным фактором развития многих почечных заболеваний [10]. К сожалению, большинство исследований, подтверждающих активное участие НГ в патогенезе поражения почечной ткани, выполнено на экспериментальных моделях нефрита, динамика и механизмы развития которых значительно отличаются от развития первичных ХГН у человека.

В многочисленных исследованиях, выполненных на экспериментальных моделях гломерулонефрита, установлено, что лейкоциты, инфильтрирующие почечный клубочек, являются главными эффекторами, обуславливающими гломерулярное повреждение при пролиферативном гломерулонефрите. Хорошо описанной экспериментальной моделью нейтрофил-зависимого иммунного поражения является гетерологическая фаза нефротоксического сывороточного нефрита (анти-ГБМ ГН). В этой модели ГН вызывается путем введения гетерологических антител против ГБМ. Гломерулярные повреждения, обусловленные аккумуляцией нейтрофилов в клубочке, развиваются преимущественно в результате дегрануляции нейтрофилов, высвобождения их протеолитических ферментов и свободных кислородных радикалов [11].

Роль медиаторов воспаления в модуляции функций нейтрофильных гранулоцитов при гломерулонефрите. Начальным этапом развития гломерулонефрита является поражение почечной ткани в результате отложения ИК на ГБМ. Инфильтрация почечных клубочков нейтрофилами выявляется также на ранних стадиях обострения большинства форм ГН. Отложение ИК внутри клубочковых капилляров вызывает местный синтез хемотаксических веществ (лейкотриены, интерлейкин-8 (ИЛ-8)), которые в совокупности с компонентами компле-

мента вызывают приток полиморфноядерных и мононуклеарных лейкоцитов в почечную ткань [12]. Медиаторы, синтезируемые в поврежденной почечной ткани, обуславливают привлечение в очаг иммунной реакции НГ и участвуют в регуляции их функций. Так, инъекция интерлейкина-1 (ИЛ-1) или фактора некроза опухоли- α (ФНО α) крысам с анти-ГБМ-нефритом значительно усиливает инфильтрацию клубочков нейтрофилами и протеинурию [13]. Интерферон- γ , возможно, не влияет на приток нейтрофилов в почечную ткань, так как при индукции анти-ГБМ-гломерулонефрита у нокаутных по гену интерферон- γ мышей число инфильтрирующих почечную ткань нейтрофильных гранулоцитов не отличалось от такового у мышей дикого типа [14].

С другой стороны, липоксины при экспериментальном гломерулонефрите уменьшают нейтрофильную инфильтрацию почечной ткани и, соответственно, снижают степень ее повреждения [15], так как они являются эндогенно продуцируемыми экзаноидами с противовоспалительными эффектами [16]. Их биосинтез был продемонстрирован при многих воспалительных заболеваниях, включая и гломерулонефрит [17–19]. Липоксин A_4 и липоксин B_4 подавляют лейкотриен B_4 -индуцированный хемотаксис нейтрофильных гранулоцитов и их адгезию на эндотелиальных клетках, поддерживаемую CD11/CD18 интегринами [20].

Количество внутриклубочковых нейтрофилов лейкоцитарной инфильтрации зависит от концентрации ФНО α , который индуцирует респираторный взрыв нейтрофильных гранулоцитов. Адгезия нейтрофилов к эндотелиальной клетке, вызванная присутствием ФНО α , происходит благодаря экспрессии рецепторов CD18. Активация нейтрофилов ФНО α происходит через Fc-рецепторы, экспрессируемые на нейтрофильных гранулоцитах [21].

Существенную роль играют отложения ИЛ-8 в почечной ткани, так как известно, что ИЛ-8 привлекает в почечную ткань и активирует нейтрофильные лейкоциты, которые участвуют в ее повреждении [22]. Более того, в литературе имеются данные, что одним из ключевых факторов, способным вызывать миграцию нейтрофильных гранулоцитов в почечную ткань при IgA-нефропатии, является ИЛ-8, продуцируемый моноцитами. Установлено, что нейтрофильная инфильтрация присутствует в ткани почки у больных с IgA-нефропатией при наличии там отложений ИЛ-8 [23]. В почечной ткани при IgA-нефропатии выявлены инфильтрирующие ее моноциты, которые продуцируют ИЛ-8 и высвобождают его в повышенном количестве даже при отсутствии клинического обострения [24; 25; 26]. Кроме того, уровень ИЛ-8 в

сыворотке крови у больных с IgA-нефропатией даже в период ремиссии значительно выше, чем у здоровых людей [27]. У 39,5 % пациентов с IgA-нефропатией T.Wada и соавт. [28] обнаружили в моче ИЛ-8. У больных непролиферативными формами гломерулонефрита ИЛ-8 в моче не выявляется. Концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови коррелирует с уровнем лейкоцитарной инфильтрации в клубочке, повышается во время обострения заболевания и снижается при наступлении ремиссии или при применении иммуносупрессивной терапии [28].

ИЛ-4, напротив, подавляет приток нейтрофилов в ткань почки и соответственно ограничивает повреждение гломерулы. Этот факт был выявлен при исследовании течения экспериментального гломерулонефрита у мышей, нокаутных по гену ИЛ-4 (ИЛ-4 $-/-$), и у мышей дикого типа (ИЛ-4 $+/+$). В почках мышей, нокаутных по гену ИЛ-4 (ИЛ-4 $-/-$), после индукции НТН число инфильтрирующих нейтрофилов было больше, чем у мышей дикого типа (ИЛ-4 $+/+$). При лечении мышей, нокаутных по гену ИЛ-4, рекомбинантным мышинным ИЛ-4, количество нейтрофилов в почечной ткани снижалось до уровня, выявленного у мышей дикого типа. Авторы установили, что при индукции НТН у мышей, дефицитных по продукции ИЛ-4, экспрессия мРНК межклеточных молекул адгезии 1 (ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1) в клетках сосудистого эндотелия почек значительно выше, чем у мышей дикого типа с вызванным НТН. При лечении мышей ИЛ-4 $-/-$ рекомбинантным мышинным ИЛ-4 выявлено снижение уровня экспрессии мРНК ICAM-1 до значений, имеющих у мышей дикого типа с НТН. Соответственно, гистологические и функциональные изменения почек у мышей, дефицитных по продукции ИЛ-4, после индукции НТН были более выражены, чем у мышей дикого типа с НТН [29]. Возможно, эти факты связаны с тем, что ИЛ-4 подавляет продукцию нейтрофилами ИЛ-8 [30].

Макрофагальный воспалительный протеин-2 (MIP-2) вызывает приток НГ в гломерулу. Соответственно, введение поликлональной антисыворотки к MIP-2 снижает гломерулярный приток нейтрофилов в гетерологической фазе нефротоксического нефрита у крыс [31; 32].

На модели экспериментального гломерулонефрита также показано, что фибриноген является хемоаттрактантом для совместной миграции нейтрофилов и тромбоцитов в почечную ткань [33].

В тканях почечных биоптатов, полученных от пациентов с различными формами пролиферативного ГН, выявлено повышение экспрессии гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего

фактора (ГМ-КСФ). Авторы предполагают, что он может влиять на развитие повреждения почечной ткани [34].

При экспериментальном моделировании ГН подтверждена возможность патологического воздействия ГМ-КСФ в формировании повреждения почечной ткани. На модели нефротоксического нефрита, полученного у мышей путем введения гетерологичных бараньих антител против гломерулярной базальной мембраны, показано, что в первый час у мышей дикого типа развиваются экссудативный пролиферативный ГН с большим количеством инфильтрирующих почечную ткань нейтрофилов и выраженной протеинурией. В то же время у мышей, дефицитных по продукции гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (ГМ-КСФ $-/-$), или гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ $-/-$) таких повреждений в гетерологическую фазу не наблюдалось, хотя отложения бараньих иммуноглобулинов в клубочках этих трех групп мышей статистически не различались. Этот эффект связывают со значительным снижением количества нейтрофилов в почечной ткани в первый час после индукции заболевания. Количество циркулирующих в периферической крови нейтрофилов было снижено только у мышей с дефицитом Г-КСФ. В аутологическую фазу отсутствие повреждения почечной ткани было выявлено только у мышей ГМ-КСФ $-/-$. Авторы считают, что ГМ-КСФ необходим для дифференцировки макрофагов, являющихся антигенпрезентирующими клетками [35].

Описан клинический случай длительной терапии Г-КСФ больной с тяжелой врожденной нейтропенией. У пациентки развились макроскопическая гематурия, протеинурия и снижение почечной функции. Исследование биоптата почки выявило у больной мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит I типа. При отмене терапии зафиксированы улучшения почечных функций. Авторы заключили, что заболевание у пациентки было вызвано применением Г-КСФ [36].

Медиаторы воспаления не только привлекают НГ в пораженную ткань, но также влияют на время жизни НГ в инфильтрируемой ткани. Известно, что ФНО α , ФНО β и ИЛ-10 убастрывают апоптоз НГ, а липополисахарид, лейкотриен B $_4$, ИЛ-8 и ГМ-КСФ могут подавлять или замедлять апоптоз НГ [37].

Иммунные комплексы в почечной ткани являются сильными хемоаттрактантами для нейтрофильных гранулоцитов. В составе ИК помимо антигена имеются иммуноглобулины различных классов и фракции комплемента. На эксперимен-

тальной модели ГН выявлено, что миграция НГ является, в основном, комплементзависимой, в отличие от перемещения моноклеаров, не зависящих от комплемента. Известно, что снижение внутриклубочковой активации комплемента уменьшает приток нейтрофилов в почечную ткань, но не изменяет притока Т-лимфоцитов при экспериментальном ГН. На модели экспериментального гломерулонефрита установлено, что снижение нейтрофильной инфильтрации приводит к снижению протеинурии [38, 39].

При исследовании течения анти-ГБМ-нефрита у мышей дикого типа, у мышей с отсутствием С3-и у мышей с отсутствием С4-компонентов комплемента показано, что у дефектных мышей слабее развивается инфильтрация нейтрофилами почечной ткани и, соответственно, гораздо менее выражено поражение гломерулы. Наиболее благоприятно анти-ГБМ-нефрит протекает у мышей, дефицитных по С3-компоненту комплемента [40]. Результаты этой работы подтвердили, что при формировании нейтрофилгранулоцитарного инфильтрата в пораженном клубочке ключевую роль играет С3-компонент комплемента, менее активную роль может выполнять С4-компонент комплемента.

При изучении особенностей динамики развития анти-ГБМ-гломерулонефрита у мышей дефицитных, по С1q-компоненту комплемента, выявлено повышение предрасположенности этих мышей к гломерулярному воспалению. Авторы считают, что С1q-компонент комплемента может играть протективную роль в защите почечной ткани от повреждения, вызванного нейтрофильными лейкоцитами при этой форме экспериментального гломерулонефрита [41].

Особое внимание в современной литературе уделяется формированию ИК в почечной ткани при IgA-нефропатии, в том числе измененным IgA. Возможно, образование отложений IgA в почечной ткани при IgA-нефропатии, связано не только с циркуляцией в кровеносном русле иммунных комплексов, содержащих IgA, но и с неиммунологической агрегацией измененных, о-гликозилированных в шарнирной части, молекул IgA1 [42, 43]. В исследованиях *in vitro* показано, что у ферментативно гликозилированных IgA1 значительно повышена адгезионная способность к белкам экстрацеллюлярного матрикса, таким как фибронектин, ламинин и коллаген IV типа [44, 45]. Эти данные сравнимы с результатами исследования процесса аккумуляции в почке крысы отложений IgA1, выделенного из сыворотки крови здоровых людей и затем подвергнутого ферментативному гликозилированию [46]. Мезангиальные и интракапиллярные

депозиты были представлены в ткани почки крысы через 3 часа после введения в артерию крысы фракции измененного IgA1, но не нативного IgA1 человека. Отложения о-гликозилированных IgA1 в почечной ткани являются активным хемоаттрактантом для нейтрофилов. Наряду с депозитами преформированных иммуноглобулинов в почечной ткани наблюдалась обильная нейтрофильная инфильтрация [46].

Рецепторы нейтрофильных гранулоцитов при гломерулонефрите. Под влиянием определенных медиаторов воспаления значительно увеличивается способность эндотелия сосудов пропускать мигрирующие лейкоциты [47].

Лейкоцитарная инфильтрация при воспалении – стадийный процесс, разделяющийся для отдельной клетки на 3 этапа:

1. Краевое стояние лейкоцитов или маргинация, при которой эти клетки выходят из осевого кровотока и двигаются вдоль эндотелия (англ. *rolling*), затем прикрепляются к эндотелию и выстилают его изнутри (англ. *pavementing*).

2. Диapedез или проникновение лейкоцитов через стенку сосудов, которое занимает около 4 минут, начиная с момента остановки клетки у эндотелия. Все виды лейкоцитов способны к активному диapedезу. При этом полиморфонуклеарные лейкоциты и моноциты проникают через межэндотелиальные щели амебоидным способом, выпуская псевдоподии. Этот процесс не сопровождается существенной экстравазацией жидкости, но требует от клетки больших энергозатрат. При преодолении базальной мембраны могут иметь значение лизосомальные коллагеназа и эластаза. Пассивному диapedезу вместе с лейкоцитами может подвергаться некоторое количество эритроцитов.

3. Движение лейкоцитов к центру воспалительного очага происходит в результате хемотаксиса и рассматривается как первая фаза фагоцитоза.

Основным механизмом миграции лейкоцитов являются комплементарные лиганд-рецепторные взаимодействия между лейкоцитом и сосудистой стенкой, причем появление рецепторов индуцируется медиаторами воспаления. До активации молекулы адгезии располагаются во внутриклеточных гранулах и не функционируют. Часть из них распознает свои лиганды только после того, как первичная алтерация и/или медиаторы воспаления вызовут в последних конформационные изменения. При воспалении ряд медиаторов (фрагменты комплемента C5_a и B_b; лейкотриен B₄; лейкотриен B₄; фактор активации тромбоцитов; трансферрин; цитокины: ИЛ-1, ИЛ-8, γ-интерферон, ФНОα и ФНОβ; пептидные хемотаксические факторы: ма-

стоцитарные факторы хемотаксиса нейтрофилов, эозинофилов и базофилов, а также сами липополисахариды бактерий) вызывают высвобождение молекул адгезии и их лигандов из гранул, конформационные изменения, благоприятствующие их комплементарным взаимодействиям и, позже, синтез молекул *de novo*. При этом часть медиаторов индуцирует повышение адгезивных свойств только у лейкоцитов (лейкотриен B_4 – на нейтрофилах, факторы комплемента – на полиморфонуклеарах и моноцитах), часть действует только на эндотелий (ИЛ-1, эндотоксин бактерий), а большинство стимулирует адгезивность и лейкоцитов, и эндотелия (ФНО α и β). Большинство медиаторов-усилителей адгезивных свойств синтезируется лимфоцитами и макрофагами, но и сам эндотелий под влиянием липополисахаридов бактерий, тромбина и ФНО способен вырабатывать, например, ИЛ-1 [47].

Селектины опосредуют самую раннюю стадию маргинации лейкоцитов – обратимую адгезию. Важным шагом в реализации процесса активации нейтрофильных гранулоцитов в месте воспаления является его способность прикрепляться к поверхности эндотелия. Этот процесс осуществляется благодаря экспрессии на мембране эндотелиоцитов специальных адгезионных молекул, таких как Е-селектины, посредством которых НГ и может закрепиться на эндотелиальном монослое, что и обеспечивает приток НГ в места воспаления [48]. Взаимодействие лейкоцитов с поверхностью эндотелия с участием селективов приводит к тому, что лейкоциты покидают осевой кровоток, претерпевают краевое движение и краевое стояние. Так, при экспериментальном ГН у мышей возможно накопление нейтрофилов в почечной ткани независимо от комплемента, а только благодаря Р-селектину [49], который участвует в адгезии нейтрофильных гранулоцитов и тромбоцитов на эндотелии капилляров клубочков. Активную роль Р-селектина в инфильтрации гломерулы при экспериментальном гломерулонефрите подтверждают и другие авторы, которые наблюдали снижение нейтрофильной инфильтрации при использовании антител против Р-селектина [50; 51]. Тем не менее в литературе имеются данные об отсутствии эффекта синтетических блокаторов Р-селектина и L-селектина на адгезию нейтрофилов к эндотелию почечного клубочка при анти-ГБМ-гломерулонефрите у крыс [52]. Кроме того, у мышей, нокаутных по гену Р-селектина, развивается более агрессивный гломерулонефрит с повышением клубочковой аккумуляции нейтрофилов [18; 53]. Однако Р-селектин нокаутные мыши демонстрируют более высокий уровень нейтрофилии и дефицит раство-

римой формы Р-селектина, который, как было показано, приводит к подавлению прикрепления нейтрофилов [54].

K.N. Lai и соавт. (1994) обнаружили, что уровень Е-селектина в плазме крови у пациентов с IgA-нефропатией даже в состоянии ремиссии значительно выше, чем у здоровых людей [55]. Причем, чем выше уровень Е-селектина в плазме, тем более выражено поражение почечной ткани у этих больных. Уровень Е-селектина в плазме крови также коррелировал с выраженностью протеинурии у больных IgA-нефропатией [55]. Авторы предполагают, что высокий уровень Е-селектина в плазме крови является маркером степени интенсивности взаимодействия между активированными нейтрофилами и эндотелиоцитами при воспалительных процессах, что может привести к прогрессированию почечных поражений через высвобождение свободных кислородных радикалов нейтрофильными гранулоцитами [56].

Более длительный контакт и эмиграция лейкоцитов из сосудистого русла происходит благодаря сложному взаимодействию специфических молекул адгезии. При этом нейтрофилы плотно прилипают к эндотелию с помощью активированных интегринов. Интегрины – димерные трансмембранные белки, экспрессируемые лейкоцитами и другими клетками гемопоэтического ряда, фибробластами и клетками ряда внутренних органов. Эндотелий экспрессирует лишь некоторые интегрины.

Активированные лейкоциты, за счет имеющих на их поверхности интегринов (β_1 , β_2 , CD11/CD18, CD44), прикрепляются к молекулам межклеточной адгезии эндотелия ICAM-1, ICAM-2. Вследствие этого лейкоциты фиксируются на стенке сосудов и инициируют цепь процессов, приводящих к их уплощению и распластыванию, а в конечном итоге к эмиграции лейкоцитов в экстравазальное пространство [57].

При маргинации и диапедезе основными участниками процесса являются β_2 -интегрины LFA-1, p150 и CR3 (Mac-1) миелоидных и лимфоидных клеток. Они взаимодействуют с молекулами ICAM суперсемейства иммуноглобулинов, появляющимися на эндотелиоцитах под воздействием цитокинов. ICAM-1 играет важную роль в прикреплении нейтрофила к эндотелию сосуда [58]. Миграция нейтрофилов в клубочек облегчается благодаря экспрессии на эндотелиоцитах ICAMs [59]. Кроме того, предполагают, что роль $\alpha_m\beta_2$ -интегрина и $\alpha_{11b}\beta_3$ -интегрина значительнее в миграции НГ в ткань, чем Р-селектина [60].

Mac-1 ($\alpha_m\beta_2$, CD11b/CD18, комплементарный рецептор 3-го типа) представлен преимуществен-

но на гранулоцитах и моноцитах. Он связывается с межклеточной молекулой адгезии 1 (ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1), фрагментом комплемента C3 и C3bi, с гепарином и коагуляционными факторами, фибриногеном и фактором X. С помощью этого рецептора опосредуются адгезивно-зависимые процессы, такие, как адгезия к эндотелию, фагоцитоз, супероксидная продукция, и другие активационные события [61]. Мас-1 также взаимодействует с FcγR, после соединения его с иммунным комплексом, стимулируя фагоцитоз и адгезию [62]. Важность участия Мас-1 нейтрофильных гранулоцитов при развитии поражения почечной ткани была доказана на модели острого гломерулонефрита у крыс с использованием функциональной блокады этого рецептора [63, 64].

В то же время, на модели НТН, вызванного у мышей (мышь дикого типа и мыши, дефицитные по экспрессии Fc-рецепторов), обнаружено, что приток нейтрофилов в почечную ткань обеспечивается благодаря активному участию экспрессируемых Fc-рецепторов на мембране НГ. Более того, этот процесс опережает интегрин-зависимое поступление нейтрофильных гранулоцитов в ткань [65]. FcR-зависимый приток нейтрофилов в почечную ткань наблюдался раньше активации NF-κB и повышения экспрессии ФНО±. Усиление продукции H₂O₂ нейтрофилами, инфильтрирующими почечную ткань на данной модели НТН, также являлось FcR-зависимым. Авторы предполагают, что механизм FcR-зависимого респираторного взрыва, осуществляемого нейтрофильными гранулоцитами, участвует в поддержании длительного течения НТН [65]. Эти данные подтверждены и при исследовании развития анти-ГБМ-гломерулонефрита у мышей, дефицитных по экспрессии Fcγ-рецепторов (CD40-/-). У (CD40-/-) мышей отсутствовало повреждение почечной ткани, хотя нейтрофильно-гранулоцитарная инфильтрация ее была выявлена, как и у мышей дикого типа с анти-ГБМ-гломерулонефритом [66].

При экспериментальном гломерулонефрите, вызванном введением антител к гломерулярной базальной мембране, приток нейтрофилов в клубочек является Fc-зависимым, так как (Fab)₂ фрагменты этих антител не инициируют перемещение нейтрофилов в клубочек [11]. На этой же модели экспериментального гломерулонефрита, вызванного у мутантных мышей с отсутствием на нейтрофилах Мас-1, показано, что количество нейтрофилов, инфильтрирующих клубочек в первый час после индукции заболевания, не отличается от такого же у мышей дикого типа [67]. То есть приток нейтрофилов в почечную ткань в течение первого часа после

инъекции гетерологических антител не является Мас-1-зависимым. Спустя час, у мышей дикого типа с индуцированным анти-ГБМ-гломерулонефритом количество нейтрофилов в почечной ткани было значительно выше, чем у мышей, дефицитных по Мас-1. В этой же работе обнаружено, что нейтрофильные гранулоциты, дефицитные по Мас-1 рецепторам, способны вызвать повреждения ткани гломерулы (оголение базальной мембраны капилляров клубочков), но не вызывают функциональные нарушения (протеинурии). Авторы сделали вывод, что Мас-1 не является необходимым рецептором начального FcγR-зависимого прикрепления нейтрофильного гранулоцита к ИК, но он необходим для стабилизации взаимодействия нейтрофильных гранулоцитов с ИК [67]. Взаимодействие Мас-1 на НГ с фрагментом комплемента C3b на капиллярной стенке клубочка при анти-ГБМ-гломерулонефрите приводит к протеинурии [67]. Известно, что Fcγ-рецепторы обладают гетерогенностью. На экспериментальной модели острого гломерулонефрита показано, что интенсивность продукции почечных медиаторов и притока нейтрофилов коррелируют с супрессией FcγRII и активацией FcγRIII на мезангиоцитах [68].

При IgA-нефропатии отмечается усиленная экспрессия Fcα-рецепторов. Увеличение экспрессии Fcα-рецепторов на НГ сочетается с усилением окислительного метаболизма в нейтрофилах периферической крови у больных с IgA-нефропатией [69]. Выявлена также положительная взаимосвязь интенсивности экспрессии Fcα-рецепторов в почечной ткани и на нейтрофильных гранулоцитах при IgA-нефропатии. Почечные клубочки с высоким уровнем экспрессии Fcα-рецепторов были положительны по содержанию ФНОα, ИЛ-1 и мРНК к ИЛ-6 [70].

Элиминация иммунных комплексов из почечной ткани нейтрофильными гранулоцитами. По современным представлениям, одной из основных мишеней, на которую направлено действие нейтрофильных гранулоцитов в поврежденной ткани, является иммунный комплекс, который нейтрофильный гранулоцит «должен» удалить из ткани. При изучении утилизации иммунных комплексов при экспериментальном гломерулонефрите выяснено, что нейтрофилы способны поглощать только ИК, расположенные субэндотелиально, при этом нейтрофил находится в прямом контакте с эндотелиальной клеткой или субэндотелиальными комплексами. В утилизации субэпителиальных ИК активное участие принимают подоциты [71].

Известно, что ИК, содержащие измененный IgA, накапливаются в почечной ткани больных с IgA-нефропатией [46]. При исследовании отложенных о-гликозилированного IgA1 человека в почеч-

ной ткани крыс обнаружено, что депозиты фагоцитируются нейтрофилами, инфильтрующими почечную ткань. После однократной инъекции в почечную артерию крысы ферментативно измененных IgA, почечная ткань через 24 часа полностью освобождается от отложений благодаря фагоцитарной активности нейтрофилов. Эти данные получены с помощью электронной микроскопии. Авторы считают, что гистологическая картина почечной ткани при IgA-нефропатии у человека отлична от таковой у экспериментальных животных из-за постоянного и длительного по времени отложения IgA при IgA-нефропатии [46]. При IgA-нефропатии обнаружено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, которая отрицательно коррелирует с изменениями уровня сывороточного IgA [72].

Многие авторы считают, что при ХГН у человека нейтрофилы характеризуются незавершенным фагоцитозом [73,74]. У больных с латентным течением ХГН вне обострения фагоцитарный индекс (ФИ) не отличается от ФИ здоровых лиц, а показатели фагоцитарного числа (ФЧ) снижены. У больных с ХГН в стадии обострения ФИ и ФЧ ниже, чем у здоровых людей и у больных вне обострения. У больных тяжелой формой нефрита выявлено отсутствие резерва фагоцитоза [75,76].

Положительная роль нейтрофилов, инфильтрирующих почечную ткань, связана не только с удалением из нее ИК. На экспериментальной модели Anti-Thi-1.1 гломерулонефрита, вызванном у крыс, продемонстрировано, что снижение притока нейтрофилов в ткань путем введения блокирующих моноклональных антител против CD11b/CD18 приводит к повышению отложений в клубочках факторов комплемента C3 и C6. Так как эта модель является комплемент зависимой, при сниженном притоке нейтрофилов наблюдается более высокий процент микроаневризм в клубочках, поражения клеток клубочков и более высокая гематурия. Авторы считают, что при Anti-Thi-1.1 гломерулонефрите нейтрофилы участвуют в репаративных процессах, протекающих в почечной ткани при данной форме экспериментального гломерулонефрита, путем инактивации компонентов комплемента энзимами, освобожденных из нейтрофильных гранул [77].

Деструктивная роль нейтрофильных гранулоцитов в почечной ткани при гломерулонефрите. Выполняя свою положительную роль в очищении почечной ткани от ИК, нейтрофильный гранулоцит одновременно повреждает анатомический каркас стенки сосуда, открывая доступ мононуклеарам в паравасальное пространство. Нейтрофил распола-

гает широким набором факторов, вызывающих альтерацию ткани, которую он инфильтрирует.

Одним из патологических механизмов поражения почечной ткани при гломерулонефрите является продукция нейтрофилами активных кислородных метаболитов [78–80] и высвобождение миелопероксидазы, которая катализирует эти реакции [81]. Продукты активного кислорода могут непосредственно повреждать эндотелий и мезангиальные клетки клубочков. Так, продукция свободнорадикального кислорода активированными нейтрофилами может подавлять активность гломерулярной АДФазы, вызывая ингибирование АДФаз-зависимых антитромбических реакций, что может привести к быстрому образованию тромбов [82].

При исследовании продукции O_2^- и H_2O_2 нейтрофилами у больных с IgA-нефропатией обнаружено, что кислородный метаболизм нейтрофильных гранулоцитов у них выше, чем у пациентов с другими формами ГН и здоровых доноров. Самый высокий окислительный метаболизм наблюдается у пациентов с серьезными гистологическими повреждениями ткани [83].

На повышенную способность нейтрофильных гранулоцитов больных IgA-нефропатией генерировать кислородные радикалы указывает и то, что продукция перекиси водорода нейтрофилами после стимуляции агрегированным IgG или зимозаном выше у больных IgA-нефропатией, чем у больных с другими формами первичного ХГН [27]. Нейтрофилы, выделенные из крови больных IgA-нефропатией и обработанные N-формил-метионил-лейцил-фенилаланином, также продуцируют гораздо большее количество кислородных метаболитов, что приводит к повышению синтеза эндотелина-1 мезангиоцитами и к гибели мезангиоцитов [84]. Эти данные подтверждены исследованием, в котором показано, что выраженность протеинурии коррелирует с уровнем продукции супероксида нейтрофилами у больных IgA-нефропатией. Нейтрофилы, выделенные из крови больных IgA-нефропатией после стимуляции агрегированными IgA или IgG, продуцируют гораздо больше активных продуктов кислорода, чем нейтрофилы здоровых индивидуумов, подвергнутые такому же воздействию. У больных IgA-нефропатией интенсивность экспрессии Fc α AR на мембране нейтрофилов коррелирует с активностью продукции супероксида нейтрофильными гранулоцитами, инициированной агрегированным IgA [70].

Возможный механизм высокой продукции кислородных метаболитов нейтрофилами больных IgA-нефропатией, по-видимому, объясняется тем, что агрегированные формы IgA, выделенные из сыворотки больных IgA-нефропатией, влияют на ак-

тивность сигнальной трансдукции нейтрофилов, как это было продемонстрировано путем измерения продукции инозитола трифосфата [85]. Этот процесс сопровождается мобилизацией внутриклеточного кальция и повышением продукции супероксида [86]. Таким образом, циркулирующие нейтрофильные гранулоциты при IgA-нефропатии находятся в активном состоянии, вызванном постоянной стимуляцией полимеризованным IgA [56].

Реализуя окислительный потенциал, нейтрофилы сами попадают под воздействие собственных высокоактивных кислородных радикалов. Так, при изучении состояния мембран нейтрофильных гранулоцитов при ХГН у человека многие авторы выявили нарушение фосфолипидной композиции и существенное повышение уровня холестерина, а также значительную активацию перекисного окисления липидов и нарушение антиоксидантной защиты [87–89].

Нейтрофильный гранулоцит обладает широким набором и неоксидативных механизмов поражения инфильтрируемой ткани, так как в нейтрофильных гранулах содержатся различные гидролитические ферменты и антимикробные полипептиды, которые могут вызывать повреждения стенки сосудов и других тканей. Например, катионные белки, выделяемые из лизосомальных гранул нейтрофилов, повышают проницаемость стенки сосудов *in vivo* и обладают, помимо бактерицидной активности, цитотоксической и эластолитической активностью [90]. Протеазы нейтрофилов, являясь медиаторами тканевой деструкции, могут разрушать важные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (эластины, протеогликаны и гликопротеины) [91, 92]. Ферменты нейтрофильных гранул могут разрушать и различные ключевые протеины плазмы крови (иммуноглобулины, белки комплемента, факторы свертывания крови) [93, 94]. Активность протеаз регулируется большим количеством антипротеаз, содержащихся в плазме крови и интерстициальной жидкости [95]. В патогенезе повреждения почечной ткани участвуют и фосфолипазные продукты нейтрофилов [96, 97]. На нокаутных по гену эндотелиальной нитрооксидазы (II) синтетазы мышцах показано, что активированные нейтрофилы вызывают ингибцию эндотелиальной нитрооксидазы (II) синтетазы, что приводит к нарушению сосудистого тонуса и образованию тромбов [98].

Динамика нейтрофильной инфильтрации при гломерулонефрите. Нейтрофильная инфильтрация почечной ткани особенно часто встречается у больных с быстро прогрессирующим гломерулонефритом. При этой форме гломерулонефрита нейтрофильная эластаза, возможно, явля-

ется агентом, повреждающим гломерулы и перегломерулярное пространство [99]. Р. Kincaid-Smith с соавт. (1989) выявили повышение моноцитарной и нейтрофильной инфильтрации в почечных биопсиях больных IgA-нефропатией, полученных во время эпизодов гематурии [100].

Chen Н.С. и соавт. (1992) предоставили данные о повышении количества полиморфноядерных лейкоцитов в клубочках всех обследованных пациентов с IgA-нефропатией, несмотря на то, что биопсия почек у них была выполнена во время ремиссии. Более того, инфильтрация почечной ткани нейтрофилами усиливалась с увеличением гистопатологических изменений ткани [27]. Подобные результаты были получены и другими авторами [101].

При вызванном экспериментальном гломерулонефрите нейтрофильная инфильтрация развивается через 4 часа после воздействия и сохраняется до 24 часов. Пятая часть НГ гибнет в клубочках в результате апоптоза и утилизируется внутриклубочковыми макрофагами, а остальные иммигрируют из них, как предполагают авторы, обратно в кровеносное русло. Кинетика нейтрофильных гранулоцитов была прослежена с помощью радиоактивной метки [102, 103].

Быстрота, действенность и напряженность поступления в очаг воспаления нейтрофильных гранулоцитов и его очистки нейтрофильными гранулоцитами является важным компонентом эффективной защиты. Данные, полученные на моделях *in vitro* и при гистологических исследованиях, подтверждают, что тканевые повреждения, обусловленные нейтрофилами, ограничиваются путем их апоптоза и последующим фагоцитозом погибших в результате апоптоза нейтрофилов [104]. Снижение активности макрофагов в процессе утилизации погибших клеток из инфильтрируемой ткани играет негативную роль в патогенезе хронического воспаления, в том числе и при гломерулонефрите [105]. CD44 – адгезивный рецептор, который экспрессируется на нейтрофилах, лимфоцитах, мезангиоцитах и клетках тубулярного эпителия. При присоединении лиганда к CD44 возникает апоптоз только нейтрофилов, у других клеток соединение лиганда с CD44 не вызывает апоптоза. Авторы использовали антитела к CD44 (ОХ-50) для индукции апоптоза нейтрофилов, инфильтрирующих почечную ткань при анти-ГБМ-гломерулонефрите [106]. Повреждение почечной ткани у крыс при экспериментальном гломерулонефрите резко уменьшается при применении ОХ-50, что влечет за собой снижение протеинурии. Причем, этот эффект возможен в первые сутки после индукции заболевания, когда имеет место

нейтрофильно-гранулоцитарная инфильтрация, но не на десятки, когда уже преобладает мононуклеарная инфильтрация почечной ткани [106].

Методы лечения гломерулонефрита, основанные на представлении об активном участии нейтрофилов в патогенезе данного заболевания. Одним из возможных способов снижения токсического действия свободных кислородных радикалов, продуцируемых нейтрофилами, является использование натуральных антиоксидантов, например витамина Е. Он препятствует перекисному окислению липидов и, соответственно, защищает от оксидантного повреждения многие органы, включая и почки [107]. Витамин Е эффективно снижает развитие гломерулосклероза на модели пирамицин-индуцированного нефрита у крыс [108]. Введение α -токоферола снижает тканевой оксидативный стресс и протеинурию у мышей с экспериментальной моделью IgA-нефропатии [109].

Образование тромбов и отложение фибрина в клубочках является важной частью патологического процесса при гломерулярном повреждении [110]. Гломерулярные тромбы довольно часто обнаруживают при гломерулонефрите у человека [111]. При нормальных условиях тромбы не образуются, так как эндотелиальные клетки защищены многими антитромботическими факторами, среди которых присутствует и тромбомодулин. Повреждение эндотелиальных клеток понижает их антитромботические свойства, что и приводит к образованию тромбов [112]. В почках тромбомодулин синтезируется в основном эндотелиальными клетками, количество его повышено у пациентов с системной красной волчанкой или мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом [113]. При использовании экспериментальной модели тромботического гломерулонефрита у крыс проведено сравнение терапевтических эффектов рекомбинантного человеческого тромбомодулина (РЧ-ТМ) и гепарина, как антикоагулянтов [114]. Авторы выявили, что однократное введение тромбомодулина полностью подавляет образование тромбов в клубочковых капиллярах по сравнению с эффектом использования гепарина, кроме того, отсутствуют осложнения в виде массивных кровотечений, которые встречаются при введении гепарина. Одним из преимуществ РЧ-ТМ терапии является то, что введение РЧ-ТМ производят однократно. Введение РЧ-ТМ значительно снижает приток инфильтрирующих нейтрофилов в почку, тогда как гепарин такого влияния не оказывает. Авторами рассматриваются возможные противовоспалительные механизмы действия данного препарата [114].

При индукции экспериментального гломеруло-

нефрита у крыс (путем введения гетерологичных антител к гломерулярной базальной мембране) в первые три часа в инфильтрирующих клубочек нейтрофилах активируется р38 митоген-активированный протеинкиназный путь (МАПК), который является провоспалительным сигнальным путем. Авторы предполагают, что эта активация инициируется интерлейкином-1 (ИЛ-1) и фактором некроза опухоли $\pm$ A (ФНО $\pm$ A). При использовании селективного ингибитора этого пути (NPC31145), после индукции экспериментального гломерулонефрита у крыс снижались повреждения почечной ткани и сохранялась нормальная функция почек. Авторы предполагают, что блокада р38 МАПК пути в нейтрофилах может быть новой терапевтической стратегией при лечении острого воспаления почки [115].

Нейтрофильные и макрофагальные протеиназы при экспериментальном анти-ГБМ-нефрите вызывают разрушение базальной мембраны клубочков. Было показано, что применение ингибиторов протеиназ снижает поражение гломерулярной базальной мембраны в среднем в два раза [92]. Одним из таких ингибиторов является улиностаин, выделенный из мочи человека. Он не влияет на комплементарные реакции и отложение депозитов в ткани почки при воспроизведении экспериментальной модели гломерулонефрита у крыс, но приводит к уменьшению нейтрофильной и моноцитарно-макрофагальной инфильтрации ткани почки, и как следствие – к уменьшению протеинурии и повреждения ткани [116].

Таким образом, многочисленные исследования изменений функционального состояния нейтрофильных лейкоцитов подтверждают, что нейтрофильные лейкоциты активно участвуют в развитии и в прогрессировании гломерулонефритов, высвобождая комплекс различных агентов, которые при определенных условиях могут нарушать нормальную деятельность клеток и разрушать соединительную ткань.

Особое внимание отводят рассмотрению роли оксидативных механизмов поражения почечной ткани. В то же время в литературе имеются данные о неоксидативных механизмах поражения ткани почки, инфильтрованной нейтрофилами (в результате экзоцитоза гранул, содержащих гидролитические ферменты и антимикробные полипептиды).

Известны и механизмы, посредством которых нейтрофил попадает в почечную ткань. Так, на экспериментальных моделях гломерулонефрита, полученных на лабораторных животных, показана роль селектинов, интегринов и Fc-рецепторов в активации миграции нейтрофилов в почечную ткань

при развитии гломерулонефритов. Предполагается, что при развитии и прогрессировании различных пролиферативных форм хронического гломерулонефрита у человека механизмы миграции в почечную ткань нейтрофильных лейкоцитов аналогичны.

Определена роль различных медиаторов воспаления в привлечении нейтрофильных гранулоцитов в почечную ткань и их активации, в частности ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО α и ФНО β , липоксинов, лейкотриенов, МР-2, ГМ-КСФ, Г-КСФ.

В настоящее время предлагаются и разрабатываются новые терапевтические приемы, направленные на уменьшение повреждающего действия нейтрофилов на почечную ткань, основанные на современном понимании роли нейтрофильных гранулоцитов в динамике развития повреждения почки при ГН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тареева ИЕ. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. *Тер арх* 1988; (6): 3-7
2. Dixon FJ, Feldman JD, Vazques JJ. Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1961; 113(2):899-920
3. Альбини Б, Брентъенс ЯР, Андрес ДА. *Иммунопатология почки*. Медицина, М., 1982; 264
4. Theofilopoulos AN, Dixon FJ. The biology and detection of immune complexes. In: *Advances in immunology*. Ed. FJ Dixon, New York, 1979; 28: 89-220
5. Шилов ЕМ. Иммунопатология болезней почек. В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 132-144
6. Шулутко БИ. Концепция гломерулонефрита как нозологии. *Нефрология* 2002; 6(2): 102-108
7. Шулутко БИ. Нефропатии как сосудистая патология. *Нефрология* 2003; 7(4): 21-28
8. Мухин НА. Комментарии к разделам, написанным Е.М.Тареевым. В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 205-210
9. Johnson R, Klebanoff SJ, Couser WG. Cellular mediators of immune injury: Neutrophils. In: Neilson EG, Couser WG. *Immunologic Renal Diseases*, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997; 547-560
10. Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: From basic science to pathophysiologic and the therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 338-351
11. Schrijver G, Bogman JJT, Assmann KJM et al. Anti-GBN nephritis in the mouse: role of granulocytes in the heterologous phase. *Kidney Int* 1990; 38: 86-95
12. Noris M, Remuzzi G. New insights into circulating cell-endothelium interaction and their significance for glomerular pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(3): 541-548
13. Isha N, Cashman SJ, Hay H et al. Modulation of antibody mediated glomerular injury in vivo by bacterial lipopolysaccharide, tumor necrosis factor and IL-1. *J Immunol* 1989; 142: 3080-3090
14. Ohse T, Ota T, Kieran N et al. Modulation of interferon-induced genes by lipoxin analogue in anti-glomerular basement membrane nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(4): 919-927
15. O'Meara YM, Brady HR. Lipoxins, leukocyte recruitment and the resolution phase of acute glomerulonephritis. *Kidney Int [Suppl]* 1997; 58: S56-61
16. McMahon B, Mitchel S, Brady HR, Godson C. Lipoxins: Revelations in resolution. *TIPS* 2001; 22: 391-395
17. Papayianni A, Serhan CN, Philips ML et al. Transcellular biosynthesis of Lipoxin A₄ during adhesion of platelets and neutrophils in experimental immune complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994; 47: 1295-1302
18. Mayadas TN, Mendrick DL, Brady HR et al. Acute passive anti-glomerular basement membrane nephritis in P-selectin-deficient mice. *Kidney Int* 1996; 49: 1342-1349
19. Munger KA, Montero A, Fukunago M et al. Transfection of rat kidney with human 15-lipoxygenase suppresses inflammation and preserves function in experimental glomerulonephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13375-13380
20. Papayianni A, Serhan CN, Brady HR. Lipoxin A₄ and B₄ inhibit leukotriene-stimulated interaction of human neutrophils and endothelial cells. *J Immunol* 1996; 156: 2264-2272
21. Donovan KL, Coles GA, Williams JD. Tumor necrosis factor- α augments the pro-inflammatory interaction between PMN and GBN via a CD18 dependent mechanism. *Kidney Int* 1995; 48: 698-704
22. Harada A, Sekido N, Akahoshi T et al. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J Leukocyte Biol* 1994; 56(5): 559-564
23. Peichl P, Ceska M, Broell H et al. Human neutrophil activating peptide/interleukin 8 acts as an autoantigen in rheumatoid arthritis. *Annals Rheum Dis* 1992; 51: 19-22
24. Yoshioka K, Takemura T, Murakami K et al. In situ expression of cytokine in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1993; 44: 825-833
25. Li HL, Hancock WW, Hooke DH et al. Mononuclear cell activation and decreased renal function in IgA nephropathy with crescents. *Kidney Int* 1990; 37: 1552-1556
26. Matsumoto K. Effect of various cytokines, lipopolysaccharides, and soluble immune complexes on the release of interleukin-8 by monocytes from patients with IgA nephropathy (letter). *Nephron* 1995; 69: 352-353
27. Chen HC, Tomino Y, Yaguchi Y et al. Oxidative metabolism of polymorphonuclear leukocytes (PMN) in patients with IgA nephropathy. *J Clin Lab Analysis* 1992; 6 (1): 35-39
28. Wada T, Yokoyama H, Tomosugi N et al. Detection of urinary interleukin-8 in glomerular diseases. *Kidney Int* 1994; 46: 455-460
29. Saleem S, Dai Z, Coelho SN et al. IL-4 is endogenous inhibitor of neutrophil influx and subsequent pathology in acute antibody-mediated inflammation. *J Immunol* 1998; 160: 979-984
30. Wertim WA, Kunkel SL, Standiford TJ et al. Regulation of neutrophil-derived IL-8: the role of prostaglandin E₂, dexamethasone, and IL-4. *J Immunol* 1993; 151: 2166-2171
31. Feng L, Xia Y, Yoshimura T, Wilson CB. Modulation of neutrophil influx in glomerulonephritis in the rat with anti-macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) antibody. *J Clin Invest* 1995; 95:1009-1017
32. Wu X, Dolecki GJ, Sherry B et al. Chemokines are expressed in a myeloid cell-dependent fashion and mediate distinct functions in immune complex glomerulonephritis in rat. *J Immunol* 1997; 158: 3917-3924
33. Wu X, Helfrich MH, Horton Ma et al. Fibrinogen mediates platelet-polymorphonuclear leukocyte cooperation during immune-complex glomerulonephritis in rat. *J Clin Invest* 1994; 94(3): 982-936
34. Matsuda M, Shikata K, Makino H et al. Glomerular expression of macrophage colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with various forms of glomerulonephritis. *Lab Invest* 1996; 75: 403-412
35. Kitching AR, Huang XR, Turner AL et al. The requirement for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in leukocyte-mediated immune glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 13: 350-358, 2002.
36. Magen D, Mandel H, Berant M et al. MPGN type I induced by granulocyte colony stimulating factor. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(5): 370-372.
37. Klein JB, Rane MJ, Scherzer JA et al. Granulocyte-

- macrophage colony-stimulating factor delays neutrophil constitutive apoptosis through phosphoinositide 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase pathways. *J Immunol* 2000; 164: 4286-4291
38. Huang XR, Holdsworth SR, Tipping PG. Th2 responses induce humorally mediated injury in experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1101-1108
39. Asghar SS, Pasch MC. Therapeutic inhibition of the complement system. *Front Biosci* 2000; 1(5): E63-81
40. Sheerin NS, Springall T, Carrol Mc et al. Protection against anti-glomerular basement membrane (gbm)-mediated nephritis in C3- and C4- deficient mice. *J Clin Exp Immunol* 1997; 110(3): 403-409
41. Robson MG, Cook HT, Pusey CD et al. Antibody-mediated glomerulonephritis in mice: the role of endotoxin, complement and genetic background. *Clin Exp Immunol* 2003; 133(3): 326-333
42. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H et al. Evidence for involvement of IgA1 hinge glycopeptide in IgA1-IgA1 interaction in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 915-919
43. Hiki Y, Kokubo T, Iwase H et al. Under-glycosylation of IgA1 hinge plays a certain role for its glomerular deposition in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 760-769
44. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H et al. Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2048-2054
45. Coppo R, Amore A, Gianoglio B et al. Serum IgA and macromolecular IgA reacting with mesangial matrix components. *Contr Nephrol* 1993; 104: 162-171
46. Sano T, Hiki Y, Kokubo T, Iwase H et al. Enzymatically deglycosylated human IgA1 molecules accumulate and induce inflammatory cell reaction in rat glomeruli. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 50-56
47. Зайчик АШ, Чурилов ЛП. Основы общей патологии. ЭЛБИ-СПб, СПб, 1999; 297-302
48. Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA, Seed B. ELAM-1: An inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 1988; 243: 1160-1164
49. Tipping PG, Huang XR, Berndt MC, Holdsworth SR. A role of P-selectin in complement-independent neutrophil-mediated glomerular injury. *Kidney Int* 1994; 46: 79-88
50. Zachem CR, Alpers CE, Way W et al. A role for P-selectin in neutrophil and platelet infiltration in immune complex glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1838-1844
51. Ito I, Yuzawa Y, Mizuno M et al. Effects of a new synthetic selectin blocker in an acute rat thrombotic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 265-273
52. De Vriese AS, Endlich K, Elger M et al. The role of selectins in glomerular leukocyte recruitment in rat anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 10: 2510-2517, 1999
53. Rosenkranz AR, Mendrick DL, Cotran RS, Mayadas TN. P-selectin deficiency exacerbates experimental glomerulonephritis: A protective role for endothelial P-selectin in inflammation. *J Clin Invest* 1999; 103: 649-659
54. Gamble JR, Skinner MP, Berndt MC, Vadas MA. Prevention of activated neutrophil adhesion to endothelium by soluble adhesion protein GMP140. *Science* 1990; 249: 414-417
55. Lai KN, Wong KC, Li PKT et al. Circulating leukocyte-endothelial adhesion molecules in IgA nephropathy. *Nephron* 1994; 68: 294-300
56. Lai KN. Future directions in the treatment of IgA nephropathy. *Nephron* 2002; 92(2): 263-270
57. Шубич МГ, Авдеева МГ, Вакуленко АД. Адгезивные межклеточные взаимодействия. *Арх патологии* 1997; 59(6): 3-9
58. Xu H, Gonzalo J, Pierre Y et al. Leukocytosis and resistance to septic shock in intercellular adhesion molecule 1-deficient mice. *J Exp Med* 1994; 180: 95-102
59. Canton D. Adhesion molecules in renal disease. *Kidney Int* 1995; 48: 1687-1698
60. Lefkowitz JB. Leukocyte migration in immune complex glomerulonephritis: role of adhesion receptors. *Kidney Int* 1997; 51: 1469-1475
61. Arnaout MA. Structure and function of the leukocyte adhesion molecules CD11/CD16. *Blood*. 1990; 75: 1037-1050
62. Zhou MJ, Todd III RF, van de Winkel GJ, Petty HR. Co-capping of the leukoadhesion molecules complement receptor type 3 and lymphocyte function-associated antigen-1 with Fc γ receptor III on human neutrophils. *J Immunol* 1993; 150: 3030-3041
63. Wu X, Pippin J, Lefkowitz JB. Attenuation of immune-mediated glomerulonephritis with an anti-CD11b monoclonal antibody. *Am J Physiol* 1993; 264: F715-F721
64. Mulligan MS, Johnson KJ, Todd III RF et al. Requirements for leukocyte adhesion molecules in nephrotoxic nephritis. *J Clin Invest* 1993; 91: 577-587
65. Suzuki Y, Gomez-Guerrero C, Shirato I et al. Pre-existing glomerular immune complexes induce polymorphonuclear cell recruitment through an Fc γ receptor-dependent respiratory burst: potential role in the perpetuation of immune nephritis. *J Immunol* 2003; 170: 3243-3253
66. Wakayama H, Hasegawa Y, Kawabe T et al. Abolition of anti-glomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis in Fc γ -deficient mice. *Eur J Immunol* 2000; 30(4): 1182-1190
67. Tang BT, Rosenkranz A, Assmann KJM et al. A role for Mac-1 (CD11b/CD18) in immune complex-stimulated neutrophil function in vivo: Mac-1 deficiency abrogates sustained Fc γ receptor-dependent neutrophil adhesion and complement-dependent proteinuria in acute glomerulonephritis. *J Exp Med* 1997; 186(11): 1853-1863
68. Radeke HH, Janssen-Graafs I, Sowa EN et al. Opposite regulation of type II and III receptors for immunoglobulin G in mouse glomerular mesangial cells and in the induction of anti-glomerular basement membrane (GBM) nephritis. *J Biol Chem* 2002; 277(30): 27535-27544
69. Kashem A, Endoh M, Nomoto Y et al. Fc γ R expression on polymorphonuclear leukocyte and superoxide generation in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45: 868-875
70. Kashem A, Endoh M, Yano N et al. Glomerular Fc γ R expression and disease activity in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 389-396
71. Fujigaki Y, Nagase M, Kojima K et al. Glomerular handling of immune complex in the acute phase of active in situ immune complex glomerulonephritis employing cationized ferritin in rats. Ultrastructural localization immune complex, complements and inflammatory cells. *Virchow's Archiv* 1997; 431(1): 53-61
72. Ihm CG, Woo JT, Chang YW et al. Immunological abnormalities in patient with IgA nephropathy. *J Korean Med Sci* 1986; 1: 43-48
73. Мирошниченко НГ. Изменение фагоцитарного индекса у больных хроническим гломерулонефритом. *Врачебное дело* 1979; 9:36-38
74. Мирошниченко НГ, Полянцева ЛР, Козловская ЛВ. Фагоцитарная активность лейкоцитов крови у больных хроническим гломерулонефритом. *Тер архив* 1980; 4: 31-35
75. Ефремова НБ, Быкова ВА, Козловская ЛВ. Метод оценки резервной активности полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) у больных хроническим гломерулонефритом. *I съезд нефрологов России (тезисы докладов)*. Казань; 1994: 15.
76. Козловская ЛВ, Корыева БЧ, Артемьева ВБ. Воспалительные механизмы активности нефрита. *5 Пленум союзной проблемной комиссии «нефрология», 14-16 мая 1990. Тезисы докладов*. Фрунзе, 1990: 37
77. Westerhuis R, van Straaten SC, van Dixhoorn MGA et al. Distinctive roles of neutrophils and monocytes in Anti-Thi-1 nephritis. *Am J Pathol* 2000; 156(1): 303-310
78. Baund L, Fouqueray B, Philippe C, Ardaillou R. Reactive oxygen species as glomerular autacoids. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 132-138
79. Shah SV. The role of reactive oxygen metabolites in glomerular disease. *Ann Rev Physiol* 1995; 57: 245-262
80. Yoshioka T, Ichikawa I. Glomerular dysfunction induced

by polymorphonuclear leukocyte-derived reactive oxygen species. *Am J Physiol* 1989; 257: F53-F59

81. Johnson RL, Guggenheim SJ, Klebanoff SJ et al. Morphologic correlates of glomerular oxidant injury induced by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide – halide system of the neutrophil. *Lab Invest* 1988; 58: 294-301

82. Poelstra K, Hardonk MJ, Koudstaal J, Bakker WW. Intraglomerular platelet aggregation and experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990; 37(6): 1500-1508

83. Ventura MT, Gesualdo L, Capobianco V et al. Effects of in vitro nutrient supplementation on polymorphonuclear cell respiratory burst in primary IgA nephropathy. *Clin Nephrology* 1995; 43(1): 14-19

84. Chen HC, Guh JY, Chang JM, Lai YH. Differential effects of FMLP-activated neutrophils from patients with IgA nephropathy enhanced endothelin 1 production of glomerular mesangial cells. *Nephron* 2001; 89: 274-279

85. Lai KN, Leung JSK, Li PKT. Heat aggregated IgA prepared from patients with IgA nephropathy increases priming of human neutrophils to produce inositol triphosphate following FMLP stimulation in vitro. *Nephron* 1995; 69:1-8

86. Lai KN, Leung JSK. Heat aggregated IgA prepared from patients with IgA nephropathy increases calcium mobilization and superoxide production of human neutrophils in vitro. *Nephron* 1993; 64:129-135

87. Сейсембеков ТЗ, Айтпаев БК, Муравлева ЛЕ. Показатели свободно-радикального окисления и функционального состояния нейтрофилов при хронических заболеваниях почек и токсических нефропатиях. 5 Пленум союзной проблемной комиссии «нефрология». 14-16 мая 1990. Тезисы докладов. Фрунзе, 1990: 43

88. Жмуров ВА, Малишевский МВ, Гапон ЛИ, Мельников АН. Дестабилизация липидной фазы мембран нейтрофилов у больных гипертонической формой хронического гломерулонефрита. I съезд нефрологов России (тезисы докладов). Казань; 1994: 16

89. Малишевский МВ, Жмуров ВА, Гапон ЛИ и др. Нарушения функционально-метаболической активности полиморфноядерных лейкоцитов у больных гипертонической формой хронического гломерулонефрита в зависимости от морфологической картины. Сборник Клиническая морфология в нефрологии. СПб 1994: 93-94

90. Кокряков ВН. Биология антибиотиков животного происхождения. Наука, СПб., 1999; 162.

91. Matzner Y, Bar NM, Yahalom J et al. Degradation of heparan sulfate in the subendothelial extracellular matrix by a readily released heparanase from human neutrophils: Possible role in invasion through basement membranes. *J Clin Invest* 1985; 76: 1306-1313

92. Hruby Z, Wendycz D, Kopec W et al. Mechanism of antinephritic effect of proteinase inhibitors in experimental anti-GBM glomerulopathy. *Res Exp Med* 2000; 199(5): 295-307

93. Janoff A. Neutrophil proteases in inflammation. *Ann Rev Medicine* 1972; 23: 177-190

94. Janoff A. Elastase in tissue injury. *Ann Rev Medicine* 1985; 36: 207-216

95. Travis J, Savesen GS. Human plasma proteinase inhibitors. *Ann Rev Biochem* 1983; 52: 655-709

96. McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Leukotrienes C4 and D4 stimulate human endothelial cells to synthesize platelet-activating factor and bind neutrophils. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 2204-2208

97. Yared A, Albrightson WC, Griswold D et al. Functional

significance of leukotriene B4 in normal and glomerulonephritic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 45-56

98. Heeringa P, van Goor H, Iton-lindstrom Y, Maeda N. Lack of endothelial nitric oxide synthase aggravates murine accelerated anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2000; 156(3): 879-888

99. Oda T, Hotta O, Taguma Y et al. Involvement of neutrophil elastase in crescentic glomerulonephritis. *J Human Pathology* 1997; 28(6): 720-728

100. Kincaid-Smith P, Nicholls K, Birchall I. Polymorphs infiltrate glomeruli in mesangial IgA glomerulonephritis. *Kidney Int* 1989; 36(6): 1108 – 1111

101. Lai KN, Shute J, Lindley I et al. Neutrophil attractant protein-1/Interleukin 8 and its autoantibodies in IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 80: 47-54

102. Savill J, Smith J, Sarraf C et al. Glomerular mesangial cells and inflammatory macrophages ingest neutrophils undergoing apoptosis. *Kidney Int* 1992; 42(4): 924-936

103. Hughes J, Johnson RJ, Mooney A et al. Neutrophil fate in experimental glomerular capillary injury in the rat. Emigration exceeds in situ clearance by apoptosis. *Am J Pathol* 1997; 150(1): 223-234

104. Savill J, Fadok VA. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature* 2000; 407: 784-787

105. Taylor PR, Carugati A, Fadok VA et al. A hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells in vivo. *J Exp Med* 2000; 192: 3359-3366

106. Takazoe K, Tesch GH, Hill PA et al. CD44-mediated neutrophil apoptosis in the rat. *Kidney Int* 2000; 58(5): 1920-1930

107. Nath KA, Croatt AJ, Hostetter TN. Oxygen consumption and oxidant stress in surviving nephrons. *Am J Physiol* 1990; 258: F1354-F1362

108. Trachtman B, Schwob N. Administration of vitamin E attenuates chronic puromycin aminonucleoside nephropathy (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 785

109. Ward KP, Kuemmerle NB, Krieg RJ et al. Indices of progression of IgA nephropathy are modulated by 6-tocopherol in rats. *Clin Exp Nephrol* 2000; 4: 187-192

110. Carla Z, Remuzzi G. Coagulation and thrombosis in immunologic renal disease. *Immunol Renal Dis* 1996; 1: 489-499

111. Pollak VE. Glomerular thrombosis predicts progression of glomerulonephritis: Can we prevent progression? *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 535-540

112. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340: 1555-1564

113. Mizutani M, Yuzawa Y, Maruyama I et al. Glomerular localization of thrombomodulin in human glomerulonephritis. *Lab Invest* 1993; 69:193-202

114. Ikeguchi H, Maruyama S, Morita Y et al. Effects of human soluble thrombomodulin on experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002; 61: 490-501

115. Stambe C, Atkins RC, Tesch GH et al. Blockade of p38a MAPK ameliorates acute inflammatory renal injury in rat anti-GBM glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrology* 2003; 14: 338-351

116. Koizumi R, Kanai H, Maezawa A et al. Therapeutic effects of ulinastatin on experimental crescentic glomerulonephritis in rats. *Nephron* 2000; 84(4): 347-352

Поступила в редакцию 17.10.2004 г.