

Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита (Обзор литературы, часть I)

Т.В. Вашурина, Т.В. Сергеева
НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

The cytokines and adhesion molecules in pathogenesis of chronic glomerulonephritis

T.V. Vashourina, T.V. Sergeeva

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, цитокины, адгезивные молекулы.

За последние десять лет, благодаря интенсивному развитию иммунологии, клеточной и молекулярной биологии, был достигнут большой прогресс в изучении и понимании патогенеза гломерулонефрита (ГН). Патогенез гломерулонефрита условно может быть разделен на две стадии: иммунную и воспалительную [152].

Первая стадия включает различные звенья иммунного ответа на чужеродные или собственные антигены (АГ) и заканчивается образованием иммунных комплексов (ИК), нефритогенных лимфоцитов или аутоантител [152].

Вторая стадия подразумевает почечное воспаление, которое запускается и пролонгируется данными иммунными агентами [152]. Она включает активацию собственно почечных клеток, миграцию моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов в гломерулу и интерстиций, а также высвобождение медиаторов тканевого повреждения [42, 152, 169] (рис. 1).

«В поврежденной гломеруле повышенная капиллярная проницаемость ассоциируется, как и при другой локализации воспаления, с повышенной «липкостью» эндотелиальных клеток. Циркулирующие полиморфно-нуклеарные нейтрофилы плотно соединяются с этими «липкими» стенками и таким образом скапливаются в гломеруле» [85]. Это наблюдение, описанное D.V. Jones в 1950 году, послужило предпосылкой к фундаментальному изучению изменений межклеточных взаимодействий

при остром и хроническом ГН, которые осуществляются за счет молекул клеточной адгезии [4, 10, 122]. Нарушение их нормальной экспрессии запускает неконтролируемое развитие лейкоцитарной инфильтрации, клеточной пролиферации и аккумуляции экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в гломеруле и интерстиции [3, 4, 6, 10, 43, 105, 140, 145]. В конечном итоге формируется гломерулярный и интерстициальный фиброз, определяющий прогрессирование гломерулонефрита.

Цитокины моноцитов/макрофагов, Т-лимфоцитов, резидентных почечных клеток участвуют в механизмах развития и регуляции вышеописанных процессов [1, 3, 4, 6, 27, 42, 93, 134, 152, 168].

Этот обзор будет сконцентрирован на роли основных про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10, ТФР- β), ИЛ-2 и молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) в гломерулярном повреждении при хроническом гломерулонефрите (ХГН).

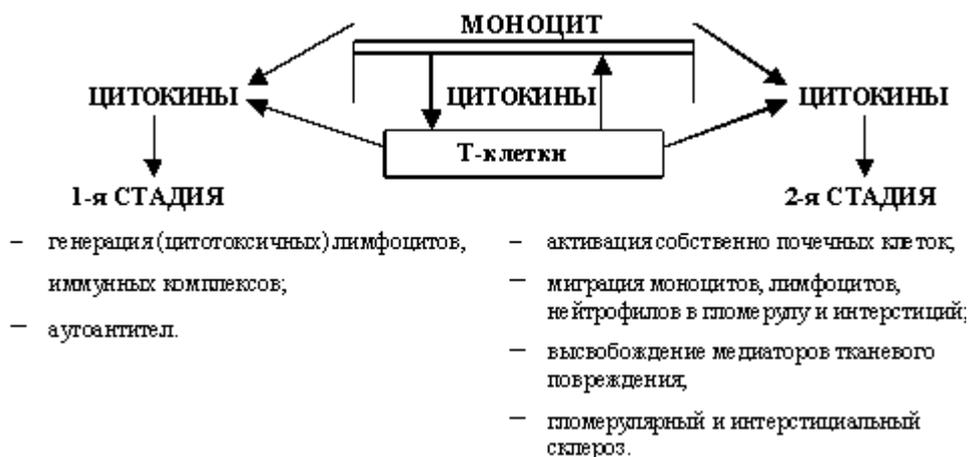


Рис. 1. Стадии развития гломерулонефрита (Guido H., Ring G., Lakkis, 1997)

*Адрес для переписки: 117963, г. Москва, Ломоносовский просп., 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, отделение нефрологии
Телефон: 134-04-49. Сергеева Тамара Васильевна*

1.1. Цитокины и адгезивные молекулы: краткая характеристика основных свойств, механизм действия

Цитокины – полипептиды, которые являются медиаторами межклеточных взаимодействий при иммунном ответе, воспалении, гемопоэзе и лишены специфичности в отношении антигенов [4, 15, 134].

Большинство цитокинов продуцируется непостоянно, но быстро синтезируется и секретируется под воздействием антигенных и других стимулов в малых (пикомолярных) количествах [2, 4, 9, 15, 134].

В связи с коротким полупериодом жизни их регуляция осуществляется точно и быстро на транскрипционном уровне [4, 15, 134].

Индукция генов цитокинов определяется воздействием транскрипционных факторов на промотерный участок соответствующего гена [15]. Например для активации гена ИЛ-2 и ряда других лимфокинов необходимо связывание с промотером ядерных белков нуклеарного фактора активированных Т-клеток (NFAT), активатора протеина-1 (AP-1), нуклеарного фактора-к β (NF-к β). Эти факторы отсутствуют в покоящихся клетках и формируются в процессе клеточной активации [15].

Наиболее важными функциями цитокинов являются локальная паракринная и аутокринная модуляция клеток. Совпадение условий включения секреции цитокинов и усиления экспрессии рецепторов на клетках-мишенях обеспечивает локальный характер действия цитокинов [15]. Только при интенсивном и длительном воспалительном процессе в крови происходит накопление провоспалительных (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6) цитокинов, ТФР- β_1 , которые могут влиять на клетки дистантных органов [2, 4, 9, 15, 134].

ФНО- α – ММ (молекулярная масса) – 17 кДа. Источником продукции являются активированные моноциты/макрофаги, в меньшей степени эндотелиальные, мезангиальные клетки; наряду с ИЛ-1 относится к основным провоспалительным цитокинам. Данный фактор усиливает пролиферацию Т- и В-клеток, цитотоксических лимфоцитов, фагоцитоз, индуцирует синтез ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН- γ , ИЛ-2, хемоаттрактантов, адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1 и др.), острофазных белков, активирует фибробласты, синтез коллагена и коагуляцию [2, 4, 9, 15, 134, 150].

ИЛ-6 – ММ – 26 кДа. Источники – моноциты/макрофаги, активированные Т-клетки, фибробласты, эндотелиальные, мезангиальные клетки. С одной стороны, усиливает пролиферацию В- и Т-клеток, выработку ИЛ-2, IgM, IgG, IgA, острофазных белков (провоспалительные эффекты), с другой – стимулирует продукцию и секрецию антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1РА) и растворимого рецептора ФНО- α (p55) (противовоспалительные эффекты) [2, 4, 9, 27, 134]. Индукция синтеза α_2 -макроглобулина может способствовать как переносу, так и быстрому удалению провоспалительных цитокинов посредством связывания со специальными рецепторами на поверхности макрофагов [4, 27].

ИЛ-2 – лимфокин, синтезирующийся Тх0, Тх1, обладает ключевым иммунорегуляторным действием, контролируя пролиферацию и функции Т-лимфоцитов [15].

ИЛ-10 (ММ – 35 кДа) – вырабатывается Т-хелперами, цитотоксическими лимфоцитами, В-лимфоцитами, активированными моноцитами/макрофагами, мезангиальными клетками [46, 56, 118, 202].

ФНО- α – единственный цитокин, который обуславливает высокий уровень продукции ИЛ-10 (20–120-кратное повышение от базального). Достигнув наибольшей концентрации, ИЛ-10 начинает тормозить секрецию собственного индуктора. Существование уникальной саморегуляции ФНО- α по принципу обратной связи с ИЛ-10 было описано С. Wanidworanum [191]. ТФР- β_1 также способен индуцировать синтез ИЛ-10, хотя и менее значительно [56, 106, 191].

Являясь основным противовоспалительным цитокином, ИЛ-10 угнетает секрецию ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИФН- γ , колониестимулирующих факторов [46, 52, 118, 178] через ингибицию экспрессии главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) II класса активированных моноцитов/макрофагов [46, 118, 202]. Блокируя секрецию провоспалительных цитокинов, ИЛ-10 уменьшает экспрессию ICAM-1 [192].

К негативным эффектам ИЛ-10 относятся индукция Е-селектина, способствующая увеличению нейтрофильной инфильтрации в очаге острого воспаления [187], повышение пролиферации и дифференцировки В-клеток [52], увеличение антителозависимой клеточной цитотоксичности [186].

ТФР- β – ММ – 25 кДа; три изоформы ТФР- β_1 , - β_2 , - β_3 ; источники продукции – активированные моноциты/макрофаги, тромбоциты, эндотелиальные и мезангиальные клетки. Ингибирует пролиферацию В- и Т-лимфоцитов, экспрессию адгезивных молекул, синтез провоспалительных цитокинов, ИЛ-2. Одновременно с противовоспалительными эффектами оказывает выраженное просклеротическое действие за счет стимуляции пролиферации фибробластов, продукции металлопротеиназ, аккумуляции основных компонентов ЭЦМ [3, 4, 42, 93, 134].

α_2 -макроглобулин при связывании с ТФР- β_1 может выступать в роли клиренсового белка или носителя-протектора, опосредовав его дистантное действие [4].

Одним из условий развития ответа клеток на действие цитокинов является их соединение с высококоэффинными мембранными рецепторами, которые экспрессируются при активации клеток и обеспечивают передачу сигналов внутрь клетки [2, 4, 9, 15, 134, 176].

После образования комплекса цитокин–рецептор тирозинкиназы последовательно активируют фосфолипазу С, протеинкиназы и цитозольные субъединицы NFAT, NF-к β , связывающие свои ядерные части и запускающие пролиферацию клеток, цитокиновый синтез, экспрессию адгезивных молекул [4, 70, 128, 134, 154, 176].

Экстрацеллюлярная часть некоторых экспрессируемых рецепторов в результате протеолитической обработки или альтернативного синтеза появляется в циркулирующей крови в виде **растворимых рецепторов** (sИЛ-Р), которые связывают и нейтрализуют соответствующие цитокины. Описаны растворимые рецепторы для ИЛ-2, ИЛ-1, ФНО- α [2, 4, 9, 27, 134].

Высокие сывороточные уровни sИЛ-2Р способны вмешиваться в ИЛ-2-медируемую Т-клеточную проли-

ферацию и быть ингибиторами бластогенеза [4, 27, 71].

Растворимые рецепторы ИЛ-6 не снижают его активности, выполняя роль белка носителя [4].

Молекулы клеточной адгезии – это поверхностные (трансмембранные) гликопротеины, обеспечивающие многочисленные клеточно-матриксные и клеточно-клеточные взаимодействия [4, 10, 14, 97, 117, 122].

В настоящее время различают несколько классов данных молекул: кадгерины, суперсемейство иммуноглобулинов, семейство интегринов и семейство селектинов [4, 10, 14].

Для реализации лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий наиболее важны несколько членов суперсемейства иммуноглобулинов, семейств интегринов и селектинов [4, 10, 14, 97, 117].

ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии-1, MM – 55 кДа), **ICAM-2**, **VCAM-1** (сосудистая молекула межклеточной адгезии-1) принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов.

ICAM-2, VCAM-1 распределяются на одних эндотелиальных клетках, ICAM-1 – на эндотелиальных, эпителиальных клетках, активированных моноцитах, Т-лимфоцитах, NK-клетках (ICAM-1) [4, 14].

В покое на эндотелии ICAM-2 экспрессируются постоянно, ICAM-1 выявляются плохо, VCAM-1 отсутствуют. При активации экспрессия ICAM-1, VCAM-1 быстро усиливается [4, 14, 97, 117]. Встречными рецепторами (лигандами) для ICAM-1, ICAM-2 являются лимфоцит-ассоциированный антиген-1 (LFA-1) и макрофагальный антиген-1 (MAC-1), которые относятся к семейству β_2 -интегринов, для VCAM-1 – «очень поздний антиген»-4 (VLA-4, β_1 -интегрин).

LFA-1 (CD11a/CD18) находится на всех лейкоцитах, **MAC-1** (CD11b/CD18) – на моноцитах/макрофагах, нейтрофилах и NK-клетках, VLA-4 имеется на моноцитах, лимфоцитах, эозинофилах [4, 10, 14, 97, 117].

Для адгезии («прилипания») клетки к матриксу или клетки к другой клетке необходимо соединение рецептора с комплементарным лигандом. Этот механизм осуществляется благодаря взаимодействию внеклеточных (надмембранных) участков адгезивных молекул с последующей передачей сигналов внутрь клетки, изменением ее формы и функций [4, 14].

Провоспалительные цитокины, хемоаттрактантные протеины способны усиливать транскрипцию генов ICAM-1, VCAM-1, E-селектина [4, 14, 97, 117, 169, 182].

Растворимые изоформы ICAM-1, VCAM-1, селектинов могут быть найдены в циркулирующей крови. Seth с соавторами (1991 г.) первым продемонстрировал растворимую фракцию ICAM-1 (sICAM-1) в сыворотке человека, применив иммуноблоттинг. R. Rothlein с соавторами под-

твердил это наблюдение, используя энзим-связанный иммуносорбентный анализ (ELISA) [63, 153].

sICAM-1 представляет собой экстрацеллюлярную часть клеточно-связанной ICAM-1 [63, 153].

Секреция sICAM-1 осуществляется моноцитами и эндотелиальными клетками [63, 153].

Очень мало известно о механизмах клиренса и полупериоде жизни этой молекулы.

Экспрессия синтеза или секреции sICAM-1 медируется тромбином, гистамином и провоспалительными цитокинами [55, 63, 148].

Свои **физиологические эффекты** растворимая фракция ICAM-1 осуществляет по следующим направлениям [63, 153]:

- с одной стороны, имея возможность связывать LFA-1 на лимфоцитах и моноцитах, молекула конкурирует с мембранной ICAM-1 на эндотелиальных клетках и тем самым снижает адгезию лейкоцитов к эндотелию;

- с другой стороны, в экспериментальной работе Rothlein R. с соавторами была продемонстрирована ее способность связывать антитела к LFA-1, блокирующим LFA-1/ICAM-1-зависимую адгезию, и таким образом индуцировать адгезию лейкоцитов к эндотелию.

Необходимо отметить, что sICAM-1 может отражать простое следствие воспаления, тканевого повреждения или неспецифического протеолиза и поэтому не играть истинной физиологической роли [63, 153].

1.2. Цитокины и тип иммунного ответа

В последнее время стало очевидным, что существуют три клона Т-хелперов, которые различаются между собой набором синтезируемых цитокинов в ответ на различные стимулы [2, 152] (рис. 2).

ИЛ-12 совместно с ИЛ-1 вырабатываются моноцитами в ответ на антигенную стимуляцию и способствуют активации Тх0 с их дальнейшим превращением (ИЛ-12) в Тх1, ответственные за стимуляцию цитотоксических (CD8+) лимфоцитов и клеточное звено иммунного ответа [2, 9, 152].

ИЛ-4 регулирует превращение Тх0 в Тх2 и совместно с ИЛ-10 – ответ Тх2, стимуляцию В-лимфоцитов и гуморальное звено иммунного ответа [2, 9, 152].

НЕ ФРИТ ОГЕННЫЙ АНТИГЕН



Рис. 2. Участие цитокинов в дифференцировке иммунного ответа (Guido H., Ring G., 1997)

Цитокиновый дисбаланс между Tх1 и Tх2 определяет направление нарушений иммунного ответа.

Повышенный синтез ИФН- γ и ИЛ-12 ингибирует дифференцировку и пролиферацию Tх2, приводя к доминированию ответа Tх1.

ИЛ-4 совместно с ИЛ-10 угнетает продукцию ИФН- γ Tх1, что приводит к преобладанию ответа Tх2 [2, 152].

1.3. Воспалительные механизмы гломерулярного повреждения

Гиперклеточность гломерулы вследствие инфильтрации лимфоцитами, моноцитами, пролиферации резидентных гломерулярных клеток отражает воспалительные изменения, происходящие в клубочке при IgA-нефропатии, мезангиопролиферативном ГН без IgA-депозитов (МПГН), мезангиокапиллярном ГН (МКГН) и экстракапиллярном ГН [42].

1.3.1. Формирование гломерулярного мононуклеарного инфильтрата

При хроническом гломерулярном воспалении моноциты, лимфоциты покидают циркулирующую кровь и входят в клубочек, мигрируя через эндотелий капилляров. Трансэндотелиальная миграция этих клеток включает несколько этапов [97, 117]:

1) первоначальный роллинг («прокатывание») вдоль эндотелия, который медируется L- и E-селектинами;

2) стойкую адгезию, которая происходит через активацию молекул межклеточной адгезии ICAM-1, ICAM-2 на эндотелии и их лигандов LFA-1, MAC-1 на поверхности лимфоцитов, моноцитов;

3) движение через эндотелиальные межклеточные соединения, опосредуемое повышенной экспрессией VCAM-1/VLA-4.

Взаимодействия ICAM-1/MAC-1, ICAM-1/LFA-1 вносят наиболее существенный вклад в развитие мононуклеарной инфильтрации гломерулы с последующей стимуляцией мезангиальной пролиферации.

Доказательства этому можно суммировать следующим образом:

1. Выраженная гломерулярная экспрессия ICAM-1 на мезангиальных, эндотелиальных клетках и ее тесная связь с инфильтрацией моноцитами, лимфоцитами, диффузной мезангиальной пролиферацией наблюдается:

– в экспериментальных моделях анти-ГБМ-гломерулонефрита, анти-Thy-МПГН, IgA-нефропатии, липид-индуцированного гломерулярного повреждения [58, 68, 73, 79, 123, 155, 188, 199];

– при непосредственных исследованиях биоптатов больных IgA-нефропатией [17, 103, 121, 131, 136, 141, 172, 184, 189, 200], МПГН (без IgA-депозитов) [105, 189], МКГН (I типа) [39, 140], экстракапиллярном ГН [23, 145].

2. В аутологичную фазу анти-ГБМ-гломерулонефрита у мышей с удаленным геном ICAM-1 («knockout» мыши) отсутствуют повреждение ГБМ с дальнейшей редукцией полулуний и гломерулярной макрофагальной инфильтрации [84].

3. Блокада ICAM-1, MAC-1, LFA-1 специфическими моноклональными антителами значительно уменьшает тяжесть гломерулярного повреждения *in vivo* [90, 132,

188] и ингибирует поражение мезангиальных и гломерулярных клеточных культур *in vitro* [143].

ФНО- α стимулирует адгезию моноцитов и лимфоцитов (*in vitro*) к мезангиальным клеткам (МК), индуцируя экспрессию ICAM-1 [103, 133, 143]. В экспериментальной модели анти-ГБМ-ГН, анти-Thy-ГН усиление экспрессии ICAM-1 наблюдается параллельно увеличению мРНК ФНО- α , ИЛ-1, ИФН- γ и количества гломерулярных моноцитов/макрофагов [58]; артериальные инфузии ФНО- α вызывают индукцию [49, 123], а введение моноклональных антител к ФНО- α или растворимых рецепторов данного фактора – блокаду экспрессии ICAM-1 [79, 123].

ФНО- α «knockout» мыши не показывают усиления экспрессии ICAM-1, развития гломерулярной мононуклеарной инфильтрации и формирования полулуний при экспериментальном анти-ГБМ-ГН [100, 157].

Н. Yokoуama и соавторы продемонстрировали тесную корреляцию высоких сывороточных уровней ФНО- α ($18,9 \pm 4,1$ пг/мл, при норме $12,1 \pm 1,5$ пг/мл) с возрастающей гломерулярной экспрессией ICAM-1 у больных IgA-нефропатией [200]. Т. Taketura с соавторами идентифицировал связь интенсивного цитоплазматического окрашивания ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 с инфильтрирующими гломерулу моноцитами/макрофагами при МКГН и МПГН [32, 179]. Необходимо отметить интересные наблюдения А. Dal Canton с соавторами и J. Markovic-Lipkovski с соавторами, которые предположили, что мезангиальная экспрессия ICAM-1 *de novo* в нефробиоптатах больных ФГС может предполагать вторичный характер его развития [43, 110]. Можно предположить, что ИЛ-10 и ТФР- β_1 , дезактивируя макрофаги, будут тормозить гломерулярную мононуклеарную инфильтрацию через уменьшение экспрессии ICAM-1.

Действительно, *in vitro* ИЛ-10 ингибирует базальную и индуцированную экспрессию ICAM-1 на моноцитах человека [192], но повышает ее на стимулированных МК (1097 клеточной линии) [35].

ТФР- β_1 снижает экспрессию MAC-1 на макрофагах [93].

Литературные данные о содержании растворимой фракции ICAM-1 (sICAM-1) в сыворотке больных с пролиферативными вариантами ГН немногочисленны и противоречивы.

Т. Nguyen с соавторами, С. Mrowka с соавторами, К. Lai с соавторами, Н. Yokoуama с соавторами доложили об отсутствии изменений sICAM-1 при IgA-нефропатии [99, 121, 131, 200]. М. Zahran с соавторами выявил их повышение у детей со стероид-резистентным НС, но не нашел каких-либо корреляций с активностью заболевания, степенью гистологических повреждений, наличием или отсутствием стероидной терапии [204]. V. Daniel с соавторами обнаружил, напротив, снижение уровня циркулирующих ICAM-1 в активной стадии стероид-резистентного НС [44].

1.3.2. Пролiferация мезангиальных клеток

Многочисленные промитогенные факторы, включая комплекс компонентов комплемента C5b-C9, различные типы ИК и цитокины, способны стимулировать пролиферацию мезангиальных клеток (МК) [5, 37, 42, 139, 168].

При кратковременном и неповторяющемся повреждении ранняя и активная пролиферация МК после мезангиолизиса способствует репарации нормальной структуры гломерулы [168] (рис. 3). Вмешательство в восстановительную пролиферацию МК приводит к дефектной репарации клубочка и формированию гломерулосклероза с уменьшенным количеством МК [168] (рис. 3).

При повторяющемся или постоянном повреждающем воздействии на гломерулу нарушение контроля пролиферации МК запускает неконтролируемый клеточный рост с последующим развитием вторичного гломерулосклероза на фоне увеличенного количества МК [168] (рис. 3).

В экспериментальных моделях ГН пролиферация МК часто предшествует и сопутствует гломерулосклерозу [53, 147], а редукция их репликации низкобелковой диетой [60], гепарином [54], ровастатином [149] ведет к уменьшению склеротических изменений.

Стимуляция или ингибция пролиферации МК зависят от преобладания действия провоспалительных цитокинов или ТФР- β_1 .

Стимулирующее влияние **ИЛ-6, ФНО- α** на мезангиально-клеточную пролиферацию подтверждается:

1) опытами с мезангиальными клеточными культурами *in vitro* [41, 65, 76, 83, 100, 119, 196];

2) исследованиями нефробиоптатов больных IgA-нефропатией, МПГН (без IgA-депозитов), МПГН (с IgM-депозитами), в которых выявлялся высокий уровень мРНК ИЛ-6, ФНО- α в области пролиферации МК [22, 32, 38, 48, 59, 74, 86, 180, 181, 183, 190, 201];

3) обнаружением тесной корреляции между высокими уровнями ИЛ-6 [16, 48, 66, 74, 86, 151, 183], ФНО- α [101, 107, 142] в моче и диффузной мезангиальной пролиферацией в нефробиоптатах больных IgA-нефропатией и МПГН (без IgA-депозитов) с гематурической формой заболевания.

Существует работа S. Inaba и соавторов, которые, исследовав детей, страдающих IgA-нефропатией, продемонстрировали сильную корреляцию степени увеличения сывороточного ФНО- α с величиной гематурии ($34,4 \pm 75,7$ пг/мл – при микрогематурии, $190,5 \pm 201,6$ пг/мл – при макрогематурии) и выраженностью мезангиально-клеточной пролиферации [81].

К.Н. Shu с соавторами выявил ассоциацию частых эпизодов макрогематурии с высокой частотой носительства гена ФНО- α [171].

Тем не менее несколько работ *in vivo* ставят под сомнение способность влияния ИЛ-6 на пролиферацию МК [51, 156]. В серии экспериментов F. Eicher с соавторами [51] было показано, что:

– ИЛ-6 «knockout» мыши развивают МПГН, тяжесть которого сравнима с течением заболевания в контрольной группе;

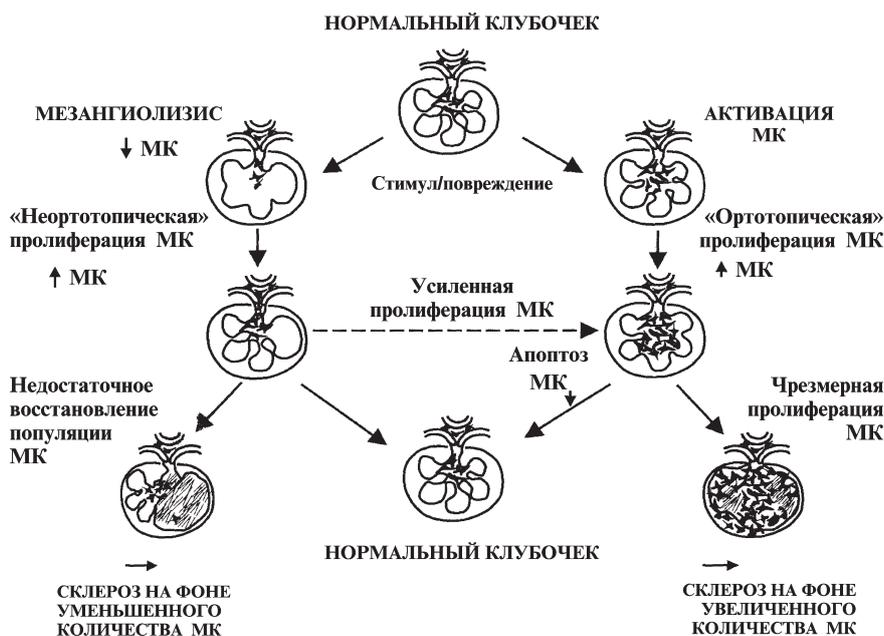


Рис. 3. Восстановительная пролиферация мезангиальных клеток (МК) и дефектная репарация клубочка с формированием вторичного ФГС (Schocklmann H.O. et al., 1999)

– внутрибрюшные инфузии рекомбинантного человеческого ИЛ-6 (50 мкг/сут, 7 дней) крысам с первичными минимальными изменениями МК не вызывают их активации, пролиферации и аккумуляции мезангиального матрикса;

– инфузии ИЛ-6 крысам с анти-Thy-ГН повышают транскрипцию матриксных протеинов без усиления их аккумуляции.

Разноречивы экспериментальные данные о регуляции мезангиальной пролиферации **ИЛ-10**. S.J. Chabdan с соавторами показал, что он является ростовым фактором для МК. В эксперименте сравнивалось лечение иммунологически индуцированного ГН с использованием ИЛ-10 и без него [35]. Аналогичный результат наблюдался при культивировании МК с ИЛ-10 [35]. В другом опыте у крыс линии Sprague-Dawley после подкожного введения рекомбинантного мышинового ИЛ-10 (0,5 мг/кг) в течение 3, 7 и 14 дней отмечалась более выраженная мезангиальная пролиферация по сравнению с контролем [36]. Напротив, A.R. Kitching с соавторами сообщил об уменьшении площади мезангиальной пролиферации при МПГН в ответ на введение рекомбинантного мышинового ИЛ-10 (50 мг/100 г) крысам этой же линии, начинавшемся спустя два часа после введения анти-Thy-1.1-антител и продолжавшемся в течение трех дней [94]. По мнению J.W. Je-Fijter, увеличенная продукция ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α , наблюдаемая в стимулированных цельных кровяных культурах больных IgA-нефропатией, приводит к непосредственному увеличению секреции ИЛ-10, который способен повышать число IgA-продуцирующих В-лимфоцитов костного мозга [45]. Результаты исследований **ФНО- α , ИЛ-6 в сыворотке крови и моче** больных IgA-нефропатией и МПГН (без IgA-депозитов) приведены в табл. 1.1 и 1.2.

Различия в результатах частично объясняются тем, что ФНО- α может ингибироваться своими растворимыми рецепторами как в крови, так и в моче [177],

Таблица 1.1
Уровни ФНО- α в сыворотке крови и моче у больных IgA-нефропатией и МПГН (без IgA-депозитов)

Цитокин	Выше нормы	Ниже нормы	Норма	Литературный источник
IgA-нефропатия Сыворотка крови	*		*	[81, 108, 203] [107, 196]
Моча	*			[107, 196]
МПГН (без IgA-депозитов) Сыворотка крови			*	[87]
Моча	*			[142]

Таблица 1.2
Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови и моче у больных IgA-нефропатией и МПГН (без IgA-депозитов)

Цитокин	Выше нормы	Норма	Не определяется	Литературный источник
IgA-нефропатия Сыворотка крови		*	*	[107, 196, 203] [77, 108]
Моча	*			[76, 107, 108], [16, 77, 137], [48, 151, 183]
		*		[196]
МПГН (без IgA-депозитов) Сыворотка крови		*	*	[66] [66, 77, 87]
Моча	*		*	[77, 87, 137, 142] [74] [66]

которые не определялись в данных работах. D. Maksic с соавторами показал зависимость изменений увеличенного уровня ФНО- α в сыворотке взрослых больных IgA-нефропатией от экскреции белка и клиренса креатинина [108].

ИЛ-6 может реабсорбироваться, катаболизироваться и экскретироваться почечными канальцами [125], поэтому его уровни в моче связаны не только с пролиферацией МК, но и степенью нарушений почечных функций.

Несмотря на это, наиболее тяжелые варианты пролиферативных ГН (экстракапиллярный ГН, МКГН) сочетаются с высокими уровнями ФНО- α в сыворотке крови, моче [87, 142] и увеличенным содержанием ИЛ-6 в моче [77, 87, 137, 142]. Сывороточные уровни ИЛ-6 повышены при экстракапиллярном ГН [87] и не определяются при МКГН [77, 87].

Не было найдено ИЛ-2 в сыворотке крови и моче у больных IgA-нефропатией [34, 102, 144, 196].

А.А. Соловьев приводит данные об увеличенной экспрессии ИЛ-10, коррелирующей с выраженной мезангиальной пролиферацией, в нефробиоптатах больных МПГН и МКГН без различий между группами [7].

ТФР- β_1 является потенциальным эндогенным ингибитором роста МК (в высоких концентрациях) и стимулятором синтеза основных компонентов ЭЦМ (коллагена, фибронектина, протеогликанов) [93, 168]. Мезангиальные клетки и инфильтрирующие моноциты/макрофаги – основные источники **ТФР- β_1** в гломеруле.

Изучения культур МК *in vitro* и экспериментальных гломерулярных заболеваний *in vivo* доказали антимиотическое и профибротическое действие ТФР- β_1 [1, 23, 92, 93, 120, 164, 168].

Молекулярный механизм угнетения митоза МК этим фактором осуществляется за счет влияния на активность и экспрессию ингибиторов (*p15*, *p27*) ядерных киназ [168]. В норме пролиферация МК контролируется циклин-зависимыми киназами и их регуляторными единицами – циклинами. Ингибиторы ядерных киназ модулируют энзиматическую активность циклин-киназного комплекса. Соответственно ТФР- β_1 , повышая активность ингибиторов этого комплекса, блокирует прогрессию клеточного цикла [168].

Исследования фактора в клинических условиях малочисленны.

K.N. Lai с соавторами, K. Yoshioka с соавторами описали существенное увеличение экспрессии мРНК ТФР- β_1 в нефробиоптатах с выраженной мезангиальной пролиферацией и сегментарным гломерулосклерозом [98, 201]. F. Ballard с соавторами, N. Yano с соавторами видели уменьшение мРНК ТФР- β_1 в мезангиальном матриксе при IgA-нефропатии [22, 197].

По данным В. Baskin, уровень ТФР- β_1 в сыворотке крови больных IgA-нефропатией был сравним с контролем [25].

1.3.3. Гломерулосклероз

Гломерулосклероз – процесс, который характеризуется аккумуляцией экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), приводящей к коллапсу гломерулярных структур [166].

Развиваясь не только в поврежденных, но и в оставшихся интактных нефронах, он ведет к прогрессированию гломерулонефрита и развитию ХПН.

При гломерулосклерозе как первичном заболевании (первичный ФСГС), так и вторичном процессе, сочетающемся с нарушенной пролиферацией МК, аккумуляция ЭЦМ опосредуется:

1) увеличенным синтезом матриксных протеинов (коллагена IV, V типов, гепарансульфатпротеогликанов, фибронектина, ламинина, интерстициальных коллагенов III, I типов, декорина);

2) сниженной деградацией этих протеинов вследствие уменьшения синтеза некоторых протеаз либо их активности за счет гиперпродукции или гиперактивности протеазных ингибиторов [93, 166] (рис. 4).

Понятно, что связь между количеством структурных протеинов, протеазами и ингибиторами более важна, чем скорость синтеза определенного компонента. Например увеличенный синтез ЭЦМ не перейдет в его аккумуляцию при параллельном повышении активности протеаз.

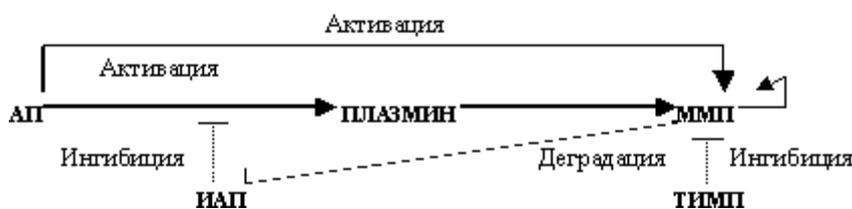


Рис. 4. Взаимодействия между матриксными протеолитическими системами (Schnaper H.W., 1995): АП – активатор плазминогена; ММП – матриксные металлопротеиназы; ИАП – ингибитор активатора плазминогена; ТИМП – тканевые ингибиторы металлопротеиназ

Данные механизмы контролируются ТФР- β_1 , который оказывает как локальное, так и дистантное воздействие [93, 166, 168].

ТФР- β_2 обладает менее выраженным, но сходным влиянием, действуя локально [193].

ТФР- β_3 является антагонистом профибротических эффектов ТФР- β_1 , ТФР- β_2 , способным также уменьшать макрофагальную инфильтрацию гломерулы [193].

Факты о **точках приложения действия ТФР- β_1** в каскаде ферментных взаимодействий, уменьшающих дегградацию ЭЦМ, противоречивы.

В культуре мезангиальных клеток человека данный фактор увеличивает уровень ингибитора активатора плазминогена и редуцирует превращение латентной металлопротеиназы-2 в активную [24]; у мышей с трансгенной экспрессией ТФР- β_1 повышает тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 [120].

In vitro ТФР- β_1 увеличивает синтез гломерулярными мезангиальными и эпителиальными клетками протеогликанов [31, 127], коллагена IV и I типов [127, 205], фибронектина [146] и индуцирует экспрессию $\alpha_1\beta_1$ -интегрин [88].

Ангиотензин II повышает выработку ТФР- β_1 [91], а ФНО- α и ИЛ-1 синергетически усиливают локальное действие ТФР- β_1 , повышая накопление фибронектина в культуре МК крыс при их комбинированном действии [146].

J. Douthwaite, перфузируя интактную почку крысы рекомбинантным человеческим ТФР- β_1 , обнаружил существенное накопление в ней фибронектина, гепарансульфатпротеогликанов, ламинина, коллагена IV (α_1) и III (α_1) типов [50].

In vivo продемонстрированы:

- стимуляция синтеза ТФР- β_1 моноцитарным хемоттактантным протеином-1 (MCP-1) [64, 167];

- торможение формирования гломерулосклероза низкопротеиновой диетой, подавляющей синтез MCP-1 и ТФР- β_1 в экспериментальной модели гломерулосклероза [165];

- развитие гломерулосклероза и накопление коллагена I, III типов у мышей с трансгенной экспрессией ТФР- β_1 [82, 120];

- повышение внутригломерулярной экспрессии этого фактора в экспериментально-индуцированных нефритах [138], почках гипертензивных крыс с зажимом на одной из почечных артерий [194];

- снижение увеличенного матриксного синтеза и экспрессии ТФР- β_1 при применении терапии, блокирующей его в анти-Thy-ГН [29, 30]; лозартана у гипертензивных крыс [64].

Дополнительные возможности ТФР- β_1 включают:

- стимуляцию экспрессии эндотелина – потенциального вазоконстриктора и гладкомышечного митогена [26];

- индукцию гладкомышечной гипертрофии и фиброцеллюлярной гиперплазии сосудов, приводящей к их ремоделированию, сужению просвета и гипертензивным сосудистым заболеваниям [124, 159].

При исследовании афроамериканцев, находящихся на гемодиализе в терминальной стадии ХПН, обусловленной диабетической нефропатией, артериальной гипертензией, ХГН, Н. Suthanthiran с соавторами выявил высокие уровни ТФР- β_1 в сыворотке и их тесную корреляцию со средним АД [175]. Он же высказал предположение о генетической детерминированности продукции ТФР- β_1 .

Литература

1. Богомазов С.Ю., Гладских О.П., Иванов А.А. и др. Цитокины и внеклеточный матрикс при экспериментальных гломерулопатиях. Арх. патологии 1997; 59; 6: 45–50.
2. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. Иммунология 1995; 3: 30–44.
3. Пальцев М.А., Иванов А.А. Возможные механизмы развития гломерулосклероза при нефропатиях различного генеза. Арх. патологии 1994; 56; 6: 13–16.
4. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995; 26.
5. Сергеева Т.В., Вознесенская Т.С., Клочков С.А. Клинические проявления мезангиопролиферативного гломерулонефрита у детей. Рос. педиатр. журнал 1999; 1: 7–10.
6. Сергеева Т.В., Цыгин А.Н., Чумакова О.А. и др. Факторы прогрессирования гломерулонефрита у детей. Рос. педиатр. журнал 2000; 5: 20–22.
7. Соловьев А.А. Клинико-иммунологические и морфологические особенности ХГН у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук 1998; 45.
8. Студеникин М.Я., Наумова В.И., Гнатюк А.И. и др. Классификация гломерулонефрита у детей. Педиатрия 1977; 2: 3–8.
9. Фрейдлин И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети. Иммунология 1995; 3: 44–48.
10. Хиллис Г.С., Маклеод А.М. Роль интегриновых рецепторов адгезии при заболеваниях почек. Нефрология 1997; 1; 1: 11–26.
11. Цыгин А.Н. Патогенетические основы первичного нефротического синдрома и лечения его стероидрезистентных вариантов у детей: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. 1996; 42.
12. Цыгин А.Н., Сенцова Т.Б., Сергеева Т.В. и др. Уровень растворимого рецептора к интерлейкину-2 и фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови детей с нефротическим синдромом. Педиатрия 1997; 2: 53–56.
13. Цыгин А.Н., Сергеева Т.В. Лечение гломерулонефрита у детей. Рус. мед. журнал 1998; 6; 9: 580–585.
14. Шубич М.Г., Авдеева М.Г., Вакуленко А.Д. Адгезивные межклеточные взаимодействия. Арх. патологии 1997; 59; 6: 3–9.
15. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. Иммунология 1997; 5: 7–14.
16. Akutsu Y. Study of correlation between urinary IL-6 level and mesangial lesion in childhood onset IgA nephropathy. Hokkaido Igaku Zasshi 1994; 69; 4: 686–696.
17. Alexopoulos E., Apostolos K., Papadimitriou M. Increased glomerular and interstitial LFA-1 expression in proteinuric immunoglobulin A nephropathy. Am J Kidney Dis 1996; 27; 3: 327–333.
18. Baba Y., Akagi H., Fukushima K. et al. Quantitative analysis of interleukin 6 (IL-6) in patients with IgA nephropathy after tonsillectomy. Auris Nasus Larynx 1999; 26; 2: 177–180.
19. Bagga A., Vasudev A.S., Moudgil A., Sriwastava R.N. Peripheral blood lymphocyte subsets in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. Indian J Med Res 1996; 104: 292–295.
20. Bai L.Q., Chen X.M., Mao J. Effects of methylprednisolone pulse

therapy on TNF-alpha levels in chronic nephritis. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1994; 33; 12: 827–829.

21. *Bakker W.W., Baller J.F.W., Luijk W.H.J.* A kallikrein-like molecule and plasma vasoactivity in minimal change disease. *Contrib Nephrol* 1988; 67: 31–36.

22. *Ballardie F.W., Gordon M.T., Sharpe P.T.* et al. Intrarenal cytokine mRNA expression and location in normal and IgA nephropathy tissue: TGF-alpha, TGF-beta, IGF-1, IL-4 and IL-6. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9; 11: 1545–1552.

23. *Baraldi A., Zambruno G., Furci L.* et al. Beta 1 and beta 3 integrin upregulation in rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10; 7: 1155–1161.

24. *Baricos W.H., Cortez S.L., Deboisblanc M.* et al. Transforming growth factor-beta is a potent inhibitor of extracellular matrix degradation by cultured human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10; 4: 790–795.

25. *Baskin B., Pettersson E., Rekola S.* et al. Studies of the molecular basis of IgA production, subclass regulation and class-switch recombination in IgA nephropathy patients. *Clin Exp Immunol* 1996; 106; 3: 509–517.

26. *Battistini B., Chabrier P., D'Orleans-Juste P.* et al. Growth regulatory properties of endothelins. *Peptides* 1993; 14: 385–399.

27. *Baud L., Fouqueray B., Belloqo A.* Switching off renal inflammation by anti-inflammatory mediators: The facts, the promise and the hope. *Kidney Int* 1998; 53: 1118–1126.

28. *Bock G.H., Ongkingco J.R., Patterson L.T., Ruley J.* et al. Serum and urine soluble interleukin-2 receptor in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; 7; 5: 523–528.

29. *Border WA., Noble NA., Yamamoto T.* et al. Natural inhibitor of TGF-beta protects against scarring in experimental kidney disease. *Nature* 1992; 360: 361–364.

30. *Border WA., Okuda S., Languino L.K.* et al. Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against TGF-beta. *Nature* 1990; 346: 371–374.

31. *Border WA., Okuda S., Ruoslabti E.* et al. Transforming growth factor-beta regulates production of proteoglycans by mesangial cells. *Kidney Int* 1990; 37: 689–695.

32. *Boucher D., Gogusev J., Droz D.* Expression of IL6 and TNF-alpha in normal and pathological kidney. *C R Seances Soc Biol Fil* 1993; 7; 4: 425–433.

33. *Bustos C., Gonzalez E., Mulley R.* et al. Increase of tumor necrosis factor-alpha synthesis and gene expression in peripheral blood mononuclear cells of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Eur J Clin Invest* 1994; 24; 12: 799–805.

34. *Campos A., Rivera F., Egido J., Parera M.* T-cell alterations in immunoglobulin A nephropathy. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992; 12; 4: 191–195.

35. *Chabdan S.H., Tesch G.H., Foti R.* et al. Interleukin-10 differentially modulates MHC class II expression by mesangial cells and macrophages *in vitro* and *in vivo*. *Immunology* 1998; 94: 72–78.

36. *Chabdan S.H., Tesch G.H., Foti R.* et al. Interleukin-10 is a mesangial cell growth factor *in vitro* and *in vivo*. *Lab Invest* 1997; 76: 619–627.

37. *Chen A., Chen W.P., Sheu L.F., Lin C.Y.* Pathogenesis of IgA nephropathy: *in vitro* activation of human mesangial cells by IgA immune complex leads to cytokine secretion. *J Pathol* 1994; 173; 2: 119–126.

38. *Chen W.P., Lin C.Y.* Augmented expression of interleukin-6 and interleukin-1 genes in the mesangium of IgM mesangial nephropathy. *Nephron* 1994; 68; 1: 10–19.

39. *Chen X., Xu Q., Tang L.* Expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 in kidney of patients with lupus nephritis and membranoproliferative glomerulonephritis. *Chung Hua Ping Li Hsueh Tsa Chih* 1995; 24; 3: 149–151.

40. *Chrul S., Zochniak K., Zochniak J.* et al. CD3-CD25 lymphocyte population and blood serum IL-2R in children with liponephrosis. *Pol Merkuris Lek* 2000; 8; 46: 214–215.

41. *Coleman D.L., Ruef C.* Interleukin-6: an autocrine regulator of mesangial cell growth. *Kidney Int* 1992; 41: 604–606.

42. *Couser W.G.* Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 10–15.

43. *Dal Canton A., Fuiano G., Sepe V.* et al. Mesangial expression of intercellular adhesion molecule-1 in primary glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1992; 41; 4: 951–955.

44. *Daniel V., Trautmann Y., Konrad M.* et al. T-lymphocyte populations, cytokines and other growth factors in serum and urine of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1997; 47; 5: 289–297.

45. *De Fijter J.W., Daba M.R., Schroeieters W.E.* et al. Increased IL-10

production by stimulated whole blood cultures in primary IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1998; 11: 429–434.

46. *Del Prete G., De Carli M., Almerigogna F.* et al. Human IL-10 is produced by both Type 1 Helper (Th1) and Type 2 Helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and Cytokine Production. *J Immunol* 1993; 150: 353–360.

47. *Diamond J.R., Pesck I.* Glomerular tumor necrosis factor and interleukin-1 during acute phase aminonucleoside nephrosis. An immunohistochemical study. *Lab Invest* 1991; 64: 21–28.

48. *Dobi K., Iwano M., Muraguchi A.* et al. The prognostic significance of urinary interleukin-6 in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1991; 35; 1: 1–5.

49. *Donovan K.L., Coles G.A., Williams J.D.* Tumor necrosis factor-alpha augments the pro-inflammatory interaction between PMN and GBM via a CD18 dependent mechanism. *Kidney Int* 1995; 48; 3: 698–704.

50. *Doutbwaite J.A., Johnson T.S., Haylor J.L.* et al. Effects of transforming growth factor-beta 1 on renal extracellular matrix components and their regulating proteins. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10; 10: 2109–2119.

51. *Eitner F., Westerhuis R., Burg M.* et al. Role of interleukin-6 in mediating mesangial cell proliferation and matrix production *in vivo*. *Kidney Int* 1997; 51; 1: 69–78.

52. *Fiorentino D.F., Zlotnik A., Mosmann T.R.* et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 1991; 147: 3815–3822.

53. *Floege J., Burns M.W., Alpers C.E.* et al. Glomerular cell proliferation and PDGF expression precede glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Kidney Int* 1992; 41: 297–309.

54. *Floege J., Eng E., Young B.A.* et al. Heparin suppress mesangial cell proliferation and matrix expansion in experimental mesangioproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993; 43: 369–370.

55. *Fortis C., Galli L., Consogno G.* et al. Serum levels of soluble cell adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) and of cytokine TNF-alpha increase during interleukin-2 therapy. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 76; 2: 142–147.

56. *Fouqueray B., Boutard V., Philippe C.* et al. Mesangial cell-derived interleukin-10 modulates mesangial cell response to lipopolysaccharide. *Am J Patol* 1995; 147: 176–182.

57. *Frank C., Herrmann M., Fernandez S.* et al. Dominant T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int* 2000; 57; 2: 510–517.

58. *Fujinaka H., Yamamoto T., Feng L.* et al. Crucial role of CD8-positive lymphocytes in glomerular expression of ICAM-1 and cytokines in crescentic glomerulonephritis of WKY rats. *J Immunol* 1997; 158; 10: 4978–4983.

59. *Fukatsu A., Matsuo S., Tamai H.* et al. Distribution of interleukin-6 in normal and diseased human kidney. *Lab Invest* 1991; 65; 1: 61–66.

60. *Fukui M., Nakamura T., Ebihara I.* et al. Low-protein diet attenuates increased gene expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta in experimental glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 224–234.

61. *Futrakul N., Buttkep P., Patumraj S.* et al. Enhanced tumor necrosis factor in the serum and renal hypoperfusion in nephrosis associated with focal segmental glomerulosclerosis. *Ren Fail* 2000; 22; 2: 213–217.

62. *Garin E.H.* Circulating mediators of proteinuria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14; 8–9: 872–878.

63. *Gearing A.J.H., Newman W.* Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993; 14; 10: 506–512.

64. *Gharraee-Kermani M., Denholm E.M., Phan S.H.* Costimulation of fibroblast collagen and transforming growth factor-beta 1 gene expression by monocyte chemoattractant protein-1 via specific receptors. *J Biol Chem* 1996; 271: 17779–17784.

65. *Gomez Guerrero C., Lopez Armada M.J., Gonzalez E.* et al. Soluble IgA and IgG aggregates are catabolized by cultured rat mesangial cells and induce production of TNF-alpha and IL-6, and proliferation. *J Immunol* 1994; 153; 11: 5247–5255.

66. *Gordon C., Richards N., Howie A.J.* et al. Urinary IL-6: a marker for mesangial proliferative glomerulonephritis? *Clin Exp Immunol* 1991; 86; 1: 145–149.

67. *Hamar P., Peti Peterdi J., Razga Z.* et al. Coinhibition of immune and renin-angiotensin systems reduces the pace of glomerulosclerosis in the rat remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 234–238.

68. *Hattori M., Nikolic Paterson D.J., Miyazaki K.* et al. Mechanisms of glomerular macrophage infiltration in lipid-induced renal injury. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: 47–50.

69. *Hattori T., Fujitsuka N., Kurogi A., Shindo S.* Effects of neutralizing antibodies on cytokine treatment for anti-GBM nephritis in mouse.

Nippon Jinzo Gakkai Shi 1996; 38; 12: 563–570.

70. Heck S, Bender K, Kullmann M. et al. I-k β alpha-independent downregulation of NF-k β activity by glucocorticoid receptor. EMBO J 1997; 16: 4698–4707.

71. Henderson B. Therapeutic modulation of cytokines. Annals Rheumatic Disease 1995; 54; 6: 519–523.

72. Heslan JM, Branell AL, Pilatte Y. et al. Differentiation between vascular permeability factor and IL-2 in lymphocyte supernatants from patients with minimal-change nephrotic syndrome. Clin Exp Immunol 1991; 86; 1: 157–162.

73. Hill PA, Lan HY, Nikolic Paterson DJ, Atkins RC. The ICAM-1/LFA-1 interaction in glomerular leukocytic accumulation in anti-GBM glomerulonephritis. Kidney Int 1994; 45; 3: 700–708.

74. Hirata E, Iwano M, Hirayama T. et al. Rapid measurement of urinary IL-6 by ELISA: urinary IL-6 as a marker of mesangial proliferation. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1994; 36; 1: 33–37.

75. Honkanen E, Teppo AM, Tornroth T. et al. Urinary transforming growth factor-beta in membranous glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1997; 12; 12: 2562–2568.

76. Horii Y, Iwano M, Hirata E. et al. Role of interleukin-6 in the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. Kidney Int 1993; 39: 71–75.

77. Hrvacevic R, Topalov D, Stojanovic R. et al. Serum and urinary interleukin-6 levels in patients with primary glomerulonephritis. Srp Arh Celok Lek 1996; 124; 1: 40–42.

78. Hulton SA, Sbab V, Byrne MR. et al. Lymphocyte subpopulations, interleukin-2 and interleukin-2 receptor expression in childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1994; 8; 2: 135–139.

79. Ibm C.G., Kim JP, Park JK. et al. The expression of beta 1 integrin and intercellular adhesion molecule-1 on mesangial cells and its modulation in glomerulonephritis. Korean J Intern Med 1994; 9; 2: 93–98.

80. Ibm C.G., Park JK, Hong SP. et al. Circulating factors in sera or peripheral blood mononuclear cells in patients with membranous nephropathy or diabetic nephropathy. J Korean Med Sci 1997; 12; 6: 539–544.

81. Inaba S, Takabashi T, Isibihara S. et al. Serum tumor necrosis factor in mesangial IgA glomerulonephritis with macroscopic hematuria in children. Nephron 1996; 72; 4: 518–522.

82. Isaka Y, Fujiiwara Y, Ueda N. et al. Glomerulosclerosis induced by *in vivo* transfection of TGF-beta or platelet derived growth factor gene into the rat kidney. J Clin Invest 1993; 92: 2597–2601.

83. Iwano M, Dobi K, Hirata E. et al. Induction of interleukin-6 synthesis in mouse glomeruli and cultured mesangial cells. Nephron 1992; 62; 1: 58–65.

84. Janssen U, Ostendorf T, Gaertner S. et al. Improved survival and amelioration of nephrotic nephritis in intercellular adhesion molecule-1 knockout mice. J Am Soc Nephrol 1998; 9; 10: 1805–1814.

85. Jones DB. Glomerulonephritis. Am J Pathol 1953; 29: 33–43.

86. Kacprzyk F. The importance of interleukin-6 (IL-6) in pathogenesis and diagnosis of renal glomerular diseases. Postepy Hig Med Dosw 1995; 49; 4: 513–522.

87. Kacprzyk F, Chrzanoski W. Tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-6 (IL-6) in patients with glomerulonephritis. Pol Arch Med Wewn 1996; 96; 3: 224–233.

88. Kagami S, Kondo S, Loster K. et al. α 1 β 1 integrin-mediated collagen matrix remodeling by rat mesangial cells is differentially regulated by transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor- β . J Am Soc Nephrol 1999; 10; 4: 779–789.

89. Kanai H, Mitusbashi N, Ono R. et al. Increased excretion of urinary transforming growth factor-beta in patients with focal glomerular sclerosis. Nephron 1994; 66: 391–395.

90. Kawamura O. Antinephritis effect of anti-ICAM-1 monoclonal antibody and anti-LFA-1 monoclonal antibody on accelerated-type anti-GBM nephritis in rats. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1994; 36; 2: 103–112.

91. Ketteler M, Noble NA, Border WA. Transforming growth factor-beta and angiotensin II: the missing link from glomerular hyperfiltration to glomerulosclerosis. Annu Rev Physiol 1995; 57: 279–295.

92. Kitamura M, Burton S, English J. et al. Transfer of a mutated gene encoding active transforming growth factor-beta 1 suppresses mitogenesis and IL-1 response in the glomerulus. Kidney Int 1995; 48: 1747–1757.

93. Kitamura M, Suto TS. TGF-beta and glomerulonephritis: anti-inflammatory versus proscloerotic actions. Nephrol Dial Transplant 1997; 12; 4: 669–679.

94. Kitching AR, Tipping PG, Power PA. et al. IL-10 treatment of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis reduces glomerular inflammatory cell recruitment and cellular proliferation. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 514A.

95. Kluth DC, Rees AJ. New approaches to modify glomerular inflammation. J Nephrol 1999; 12; 2: 66–75.

96. Kobayashi M, Muro K, Yob K. et al. Effects of FK506 on experimental membranous glomerulonephritis induced by cationized bovine serum albumin in rats. Nephrol Dial Transplant 1984; 13; 10: 2501–2508.

97. Kulidjiant AA, Inman R, Isserutz T. Rodent models of lymphocyte migration. Sem Immunol 1999; 11; 2: 85–93.

98. Lai KN, Ho RT, Li PK. Transforming growth factor-beta mRNA expression in CD4+ T cells from patients with primary glomerulonephritis. Scand J Urol Nephrol 1996; 30; 3: 223–226.

99. Lai KN, Wong KC, Li PK. et al. Circulating leukocyte-endothelial adhesion molecules in IgA nephropathy. Nephron 1994; 68; 3: 294–300.

100. Le Hir M, Haas C, Marino M, Ryffel B. Prevention of crescentic glomerulonephritis induced by anti-glomerular membrane antibody in tumor necrosis factor-deficient mice. Lab Invest 1998; 78; 12: 1625–1631.

101. Lee WT, Abm JH, Park JK. et al. Tumor necrosis factor alpha from peripheral blood mononuclear cells of IgA nephropathy and mesangial cell proliferation. Korean J Intern Med 1994; 9; 1: 1–8.

102. Lee TW, Kim MJ. Production of interleukin-2 (IL-2) and expression of IL-2 receptor in patients with IgA nephropathy. Korean J Intern Med 1992; 7; 1: 31–38.

103. Lee TW, Park JK, Abm JH. et al. Role of mononuclear cells of IgA nephropathy on ICAM-1 expression in mesangial cells. Korean J Intern Med 1998; 13; 1: 27–32.

104. Levin M, Gascoine P, Turner MW. et al. A highly cationic protein in plasma and urine of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. Kidney Int 1989; 36: 867–877.

105. Ma L, Zou W, Zhang Z. *In situ* expression of intercellular adhesion molecule-1 in human glomerulonephritis. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih 1995; 75; 4: 201–203.

106. Maeda H, Kuwabara H, Icbimura Y. et al. TGF- β enhances macrophage ability to produce IL-10 in normal and tumor-bearing mice. J Immunol 1995; 155: 4926–4932.

107. Maksic D, Spasic P, Dimitrijevic J. et al. Significance of inflammatory cytokines in the pathogenesis of IgA nephropathy. Vojnosanit Pregl 1998; 55; 2: 141–149.

108. Maksic DJ, Dimitrijevic J, Spasic P. et al. Correlation of inflammatory cytokines in the urine and serum with clinico-laboratory and pathohistologic features in patients with IgA nephropathy. Srp Arh Celok Lek 1996; 124; 1: 37–40.

109. Mandreoli M, Beltrandi E, Casadei M. et al. Lymphocyte release of soluble IL-2 receptors in patients with minimal change nephropathy. Clin Nephrol 1992; 37; 4: 177–182.

110. Markovic-Lipkouski J, Muller CA, Rister T. et al. Mononuclear leukocytes, expression of HLA class II antigens and intercellular adhesion molecule 1 in focal segmental glomerulosclerosis. Nephron 1991; 59; 2: 286–293.

111. Matsumoto K. Decreased release of IL-10 by monocytes from patients with lipid nephrosis. Clin Exp Immunol 1995; 102: 603–607.

112. Matsumoto K. Interleukin-10 inhibits vascular permeability factor release by perypheral blood mononuclear cells in patients with lipid nephrosis. Nephron 1997; 75: 154–159.

113. Matsumoto K. Spontaneous and LPS-stimulated release of tumor necrosis factor-alpha by peripheral blood monocytes in patients with focal glomerular sclerosis. Nephron 1995; 70; 1: 118–119.

114. Matsumoto K, Atkins RC. Glomerular cells and macrophages in the progression of experimental focal and segmental glomerulosclerosis. Am J Pathol 1989; 134: 933–945.

115. Matsumoto K, Obi H, Kamatsuse K. Interleukin-10 and interleukin-13 synergize to inhibit vascular permeability factor release by perypheral blood mononuclear cells from patients with lipid nephrosis. Nephron 1997; 77: 212–218.

116. Matsumoto K, Obi H, Kamatsuse K. Interleukin-4 cooperates with interleukin-10 to inhibit vascular permeability factor release by perypheral blood mononuclear cells from patients with minimal-change nephrotic syndrome. Am J Nephrol 1999; 19: 21–27.

117. Meerschaert J, Furie MB. The adhesion molecules used by monocytes for migration across endothelium include CD11a/CD18, CD11b/CD18 and VLA-4 on monocytes and ICAM-1, VCAM-1, and other ligands on endothelium. J Immunol 1995; 154; 8: 4099–4112.

118. Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R. et al. Interleukin-10. Annu Rev Immunol 1993; 1: 165–190.

119. Moriyma T, Fujibayashi M, Fujiwara Y. et al. Angiotensin II stimulates interleukin-6 release from cultured mouse mesangial cells. J Am Soc Nephrol 1995; 6; 1: 95–101.

120. *Mozes M.M., Bottinger E.P., Jacot T.A.* et al. Renal expression of fibrotic matrix proteins and of transforming growth factor-beta isoforms in TGF-beta transgenic mice. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10; 2: 271–280.
121. *Mrouka C., Heintz B., Sieberth H.G.* VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in IgA nephropathy and Schonlein-Henoch syndrome: differences between tissue expression and serum concentration. *Nephron* 1999; 81; 3: 256–263.
122. *Muller G.A., Muller C.A., Markovic-Lipkouski J.* Adhesion molecules in renal diseases. *Ren Failure* 1996; 18: 711–724.
123. *Mulligan M.S., Johnson K.J., Todd R.F.* et al. Requirements for leukocyte adhesion molecules in nephrotoxic nephritis. *J Clin Invest* 1993; 91; 2: 577–587.
124. *Nabel E.G., Shum L., Pompili V.J.* et al. Direct transfer transforming growth factor-beta 1 gene into arteries stimulates of fibrocellular hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10759–10769.
125. *Nakamura A., Suzuki T., Kobsaka T.* Renal tubular function modulates urinary levels of interleukin-6. *Nephron* 1995; 70; 4: 416–420.
126. *Nakamura T., Ebihara I., Fukui M.* et al. Altered glomerular steady-state levels of tumour necrosis factor-alpha mRNA during nephrotic and sclerotic phases of puromycin aminonucleoside nephrosis in rats. *Clin Sci Colch* 1993; 84; 3: 349–356.
127. *Nakamura T., Miller D., Ruoslabti E.* et al. Production of extracellular matrix by glomerular epithelial cells is regulated by transforming growth factor-beta1. *Kidney Int* 1992; 41: 1213–1221.
128. *Nakazato Y., Hayashida T., Kanno Y.* et al. Interleukin (IL)-1 and IL-4 synergistically stimulate NF-IL6 activity and IL-6 production in human mesangial cells. *Kidney Int* 1998; 54; 1: 71–79.
129. *Neubaus T.J., Shah V., Callard R.E.* et al. T-lymphocyte activation in steroid-sensitive nephrotic syndrome in childhood. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10; 10: 1348–1352.
130. *Neubaus T.J., Wadhwani M., Callard R., Barrat T.M.* Increased IL-2, IL-4 and interferon-gamma (IFN-gamma) in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol* 1995; 100; 3: 475–479.
131. *Nguyen T.T., Shou L., Funabiki K.* et al. Correlations among expression of glomerular intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), levels of serum soluble ICAM-1, and renal histopathology in patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 1999; 19; 4: 495–499.
132. *Nishikawa K., Guo Y.J., Miyasaka M.* et al. Antibodies to intercellular adhesion molecule-1/lymphocyte function-associated antigen 1 prevents crescent formation in rat autoimmune glomerulonephritis. *J Exp Med* 1993; 177; 3: 667–677.
133. *Nitta K., Yumura W., Uchida K.* et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 on cultured glomerular endothelial cells by pro-inflammatory cytokines and lipopolysaccharide. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1995; 42; 3: 361–366.
134. *Noronha I.L., Niemir Z., Stein H.* et al. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10; 6: 775–786.
135. *Oda T., Kimura M., Hisbida A., Yamashita A.* et al. Cell-to-cell interaction is required to induce proteinuria in *in situ* immune complex glomerulonephritis. *J Lab Clin Med* 1998; 132; 2: 112–123.
136. *Ogawa T., Yorioka N., Ito T.* et al. Precise ultrastructural localization of endothelial leukocyte adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 1997; 75; 1: 54–64.
137. *Obita K., Takano N., Seno A.* et al. Detection and clinical usefulness of urinary interleukin-6 in the diseases of the kidney and the urinary tract. *Clin Nephrol* 1992; 38; 4: 185–189.
138. *Okuda S., Languino L.R., Ruoslabti E.* et al. Elevated expression of TGF-beta and proteoglycan production in experimental glomerulonephritis. *J Clin Invest* 68: 453–462.
139. *Ooi B.S., Cohen D.J., Veis J.H.* Biology of the mesangial cell in glomerulonephritis – role of cytokines. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996; 213; 3: 230–237.
140. *Ootaka T., Saito T., Soma J.* et al. Glomerulointerstitial interaction of adhesion molecules in IgA nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29; 6: 843–850.
141. *Ootaka T., Saito T., Soma J.* et al. Intercellular adhesion molecule-1/leukocyte function associated antigen-1-mediated and complement receptor type 4-mediated infiltration and activation of glomerular immune cells in immunoglobulin A nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1996; 28; 1: 40–46.
142. *Ozen S., Saatici U., Tmaztepe K.* et al. Urinary tumor necrosis factor levels in primary glomerulopathies. *Nephron* 1994; 66; 3: 291–294.
143. *Pai R., Bassa B., Kirschenbaum M.A., Kamanna V.S.* TNF-alpha stimulates monocyte adhesion to glomerular mesangial cells. The role of intercellular adhesion molecule-1 gene expression and protein kinases. *J Immunol* 1996; 156; 7: 2571–2579.
144. *Parera M., Rivera F., Egado J., Campos A.* The role of interleukin-2 (IL-2) and serum-soluble IL-2 receptor cells in idiopathic IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 63; 2: 196–199.
145. *Patey N., Lesavre P., Halbwachs-Mecarelli L., Noel L.H.* Adhesion molecules in human crescentic glomerulonephritis. *J Pathol* 1996; 179; 4: 414–420.
146. *Pawluczyk I.Z., Harris K.P.* Cytokine interactions promote synergistic fibronectin accumulation by mesangial cells. *Kidney Int* 1998; 54; 1: 62–70.
147. *Pesce C.M., Striker L.J., Peten E.* et al. Glomerulosclerosis at both early and late stages is associated with increased cell turnover in mice transgenic for growth hormone. *Lab Invest* 1991; 65: 601–605.
148. *Pigott R., Dillon L.P., Hemingway I.H.* et al. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187; 2: 584–590.
149. *Pippin J.W., Qu Q., Meijer L.* et al. Direct *in vivo* inhibition of the nuclear cell cycle cascade in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis with Roscovitine, a novel cyclin-dependent kinase antagonist. *J Clin Invest* 1997; 100: 2512–2520.
150. *Pirotzki E., Dellatre R.M., Hellegouarch A.* et al. Interleukin-6 production by tumor necrosis factor and lipopolysaccharide-stimulated rat renal cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 56: 271–279.
151. *Ranieri E., Gesualdo L., Petrarulo F., Schena F.P.* Urinary IL-6/EGF ratio: a useful prognostic marker for the progression of renal damage in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50; 6: 1990–2001.
152. *Ring G.H., Lakkis F.G.* T lymphocyte-derived cytokines in experimental glomerulonephritis: testing the Th1/Th2 hypothesis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13; 5: 1101–1103.
153. *Rotblein R., Mainoff E.A., Czajkowski M.* et al. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol* 1991; 147; 11: 3788–3793.
154. *Rovin B.H., Dickerson J.A., Tan L.C.* Activation of nuclear factor-kappa beta correlates with MCP-1 expression by human mesangial cells. *Kidney Int* 1995; 48: 1263–1271.
155. *Roy Chaudhury P., Wu B., McDonald S.* et al. Phenotypic analysis of the glomerular and periglomerular mononuclear cell infiltrates in the Thy 1.1 model of glomerulonephritis. *Lab Invest* 1995; 72; 5: 524–531.
156. *Ryffel B., Car B.D., Gunn H.* et al. Interleukin-6 exacerbates glomerulonephritis in (NZB x NZW) F1 mice. *Am J Pathol* 1994; 144; 5: 927–937.
157. *Ryffel B., Eugster H., Haas C., Le Hir M.* Failure to induce anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in TNF alpha/beta deficient mice. *Int J Exp Pathol* 1998; 79; 6: 453–460.
158. *Sakurai H., Shigemori N., Hisada Y.* et al. Suppression of NF-kappa B and AP-1 activation by glucocorticoids in experimental glomerulonephritis in rats: molecular mechanisms of anti-nephritic action. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1362; 2–3: 252–262.
159. *Saltis J., Agrotis A., Bobil A.* Regulation and interactions of transforming growth factor-beta with cardiovascular cells: Implications for development and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23: 193–200.
160. *Satriano J.A., Hora K., Sban Z.* et al. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage colony-stimulating factor-1 by IFN-gamma, tumor necrosis factor-alpha, IgG aggregates, and cAMP in mouse mesangial cells. *J Immunol* 1993; 150: 1971–1978.
161. *Savin V.J., Sharma R., Sharma M.* et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 878–883.
162. *Saxena S., Mittal A., Andral A.* Pattern of interleukins in minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Nephron* 1993; 65; 1: 56–61.
163. *Schalhboub R.J.* Pathogenesis of lipoid nephrosis: A disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2: 556–560.
164. *Schankland S.J., Johnson R.J.* TGF-beta in glomerular disease. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 168–173.
165. *Schiller B., Moran J.* Focal glomerulosclerosis in the remnant kidney model – an inflammatory disease mediated by cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12; 3: 430–437.
166. *Schnaper H.W.* Balance between matrix synthesis and degradation. *Pediatr Nephrol* 1995; 9; 1: 104–111.
167. *Schneider A., Panzer U., Zahmer G.* et al. Monocyte chemoattractant protein-1 mediates collagen deposition in experimental glomerulonephritis by transforming growth factor-beta. *Kidney Int* 1999; 56; 1: 135–144.
168. *Schocklmann H.O., Lang S., Sterzel B.* Regulation of mesangial cell proliferation. *Kidney Int* 1999; 56; 4: 1199–1207.
169. *Segeer S., Nelson P.J., Schlondorff P.* Chemokines, Chemokine Receptors, and Renal disease: From Basis Science to pathophysiology

- and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11; 1: 152–176.
170. *Sharma M, Sharma R, Mc Carthy E.T.* et al. The FSGS factor: enrichment and *in vivo* effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 552–561.
171. *Sbu KH, Lee SH, Cheng CH.* et al. Impact of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism on IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58; 2: 783–789.
172. *Soma J, Saito T, Ootaka T.* et al. Differences in glomerular leukocyte infiltration between IgA nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13; 3: 608–616.
173. *Stachowski JS, Barth C, Michalkiewicz J.* et al. Th1/Th2 balance and CD45-positive T cell subsets in primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14; 8–9: 779–785.
174. *Suranyi M.G, Guasch A, Hall B.M., Myers B.D.* Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in the nephrotic syndrome in humans. *Am J Kidney Dis* 1993; 21; 3: 251–259.
175. *Suthanthiran M, Khanna A, Cukran D.* et al. Transforming growth factor-beta1 hyperexpression in African-American end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 1999; 53; 3: 639–644.
176. *Suthanthiran M, Strom T.B.* Immunoregulatory drugs: mechanistic basis for use in organ transplantation. *Pediatr Nephrol* 1997; 11; 5: 651–657.
177. *Suzuki J, Tomizawa S, Arai H.* et al. Purification of two types of TNF inhibitors in the urine of the patient with chronic glomerulonephritis. *Nephron* 1994; 66; 4: 386–390.
178. *Taga K, Mostowski H, Tosato G.* Human IL-10 Can Directly Inhibit T-cell growth. *Blood* 1993; 81: 2964–2971.
179. *Takemura T, Yoshioka K, Murakami K.* et al. Cellular localization of inflammatory cytokines in human glomerulonephritis. *Virchows Arch* 1994; 424; 5: 459–464.
180. *Taniguchi Y, Yorioka N.* Interleukin-6 localization and the prognosis of IgA nephropathy. *Nephron* 1999; 81; 1: 94–98.
181. *Taniguchi Y, Yorioka N, Oda H, Yamakido M.* Platelet-derived growth factor, interleukin (IL)-1 beta, IL-6R and tumor necrosis factor-alpha in IgA nephropathy. An immunohistochemical study. *Nephron* 1996; 74; 4: 659–660.
182. *Thornhill M.H, Wellicome S.M, Mabious P.S.* et al. Tumor necrosis factor combines with IL-4 or JFN-gamma to selectively enhance endothelial cell adhesiveness for T cells: The contribution of vascular cell adhesion molecule-dependent and independent binding mechanisms. *J Immunol* 1991; 146: 592–598.
183. *Tomino Y, Funabiki K, Obmuro H.* et al. Urinary levels of interleukin-6 and disease activity in patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 1991; 11; 6: 459–464.
184. *Tomino Y, Obmuro H, Kuramoto T.* et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and infiltration of lymphocytes in glomeruli of patients with IgA nephropathy. *Nephron* 1994; 67; 3: 302–307.
185. *Topaloglu R, Saatci U, Arikani M.* et al. T-cell subsets, interleukin-2 receptor expression and production of interleukin-2 in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8; 6: 649–652.
186. *Velde A, de Waal Malefyt R, Huijbens R.* et al. IL-10 stimulates monocyte FcR surface expression and cytotoxic activity. *J Immunol* 1992; 149: 4048–4052.
187. *Vora M, Romero L.I., Karasek M.A.* Interleukin-10 induces E-selectin on small and large blood vessel endothelial cells. *J Exp Med* 1996; 184: 821–829.
188. *Wada J, Shikata K, Makino H.* et al. The critical role of intercellular adhesion molecule-1 in Masugi nephritis in rats. *Nephron* 1996; 73; 2: 264–272.
189. *Wagrowska Danilewicz M, Danilewicz M.* Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), leucocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) and leucocyte infiltration in proliferative human glomerulonephritis. *Acta Histochem* 1998; 100; 2: 201–215.
190. *Waldner R, Noronba I.L., Niemier Z.* et al. Expression of cytokines and growth factors in human glomerulonephritides. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 471–478.
191. *Wanidvoranum C, Strober W.* Predominant role of tumor necrosis factor-alpha in human monocyte IL-10 synthesis. *J Immunol* 1993; 151: 6853–6861.
192. *Willems F, Marchant A, Delville J.-P.* et al. Interleukin-10 inhibits B7 and intercellular adhesion molecule-1 expression on human monocytes. *Eur J Immunol* 1994; 24: 1007–1009.
193. *Wilson H.M, Minto A.W, Brown P.A.* et al. Transforming growth factor-beta isoforms and glomerular injury in nephrotoxic nephritis. *Kidney Int* 2000; 57; 6: 2434–2444.
194. *Wolf G, Schneider A, Wenzel U.* et al. Regulation of glomerular TGF-beta expression in the contralateral kidney of two-kidney, one-clip hypertensive rats. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9; 5: 763–772.
195. *Wu T.H, Tsai C.Y, Yang W.C.* Excessive expression of the tumor necrosis factor-alpha gene in the kidneys of patients with membranous glomerulonephritis. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei* 1998; 61; 9: 524–530.
196. *Wu T.H, Wu S.C, Huang T.P.* et al. Increased excretion of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta in urine from patients with IgA nephropathy and Schonlein-Henoch purpura. *Nephron* 1996; 74; 1: 79–88.
197. *Yano N, Endob M, Nomoto Y.* et al. Phenotypic characterization of cytokine expression in patients with IgA nephropathy. *J Clin Immunol* 1997; 17; 5: 396–403.
198. *Yap H.K, Cbeung W, Murugasu B.* et al. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10; 3: 529–537.
199. *Ye X.F, Yorioka N, Oda H.* et al. Role of intercellular adhesion molecule-1, lymphocyte function-associated antigen-1, and macrophages in ddY mouse nephropathy. *Hiroshima J Med Sci* 1997; 46; 2: 75–80.
200. *Yokoyama H, Takaeda M, Wada T.* et al. Glomerular ICAM-1 expression related to circulating TNF-alpha in human glomerulonephritis. *Nephron* 1997; 76; 4: 425–433.
201. *Yoshioka K, Takemura T, Murakami K.* et al. *In situ* expression of cytokines in IgA nephritis. *Kidney Int* 1993; 44: 825–833.
202. *Yssel H, de Waal Malefyt R, Roncarolo M.G.* et al. IL-10 is produced by subsets of human CD4+ T-cell clones and peripheral blood T-cell. *J Immunol* 1992; 149: 2378–2384.
203. *Yu L.F, Chen X.M, Bo L.Q.* Tumor necrosis factor alpha in IgA nephropathy. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1993; 32; 5: 322–323.
204. *Zabran M, Nessim L.* ICAM-1 in pediatric renal disease. *Pediatr Nephrol* 2000; 14; 6: 48 (abstract).
205. *Ziyadeh F.N, Sharma K, Ericsson M.* et al. *Stimulation of collagen gene expression and protein synthesis in murine mesangial cells by high glucose is mediated by activation of transforming growth factor-beta.* *J Clin Invest* 1994; 93: 536–542.