

Система самозащиты почки: современный взгляд на механизмы, определяющие течение и исход гломерулонефрита

(Обзор литературы)

И.Н. Бобкова, Н.В. Чеботарева, Л.В. Козловская, Н.В. Непринцева
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Kidney self-defense system: modern view on the mechanisms defining a current and an outcome of glomerulonephritis

Review

I.N. Bobkova, N.V. Chebotareva, L.V. Kozlovskaya, N.V. Neprintseva
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, механизмы самозащиты, противовоспалительные цитокины, липоксины, ингибиторы протеолиза, белки теплового шока.

В настоящее время среди механизмов, определяющих течение и исход заболеваний почек, наиболее изучены повреждающие (эффektorные) звенья патогенеза – формирование клеточного воспалительного инфильтрата, высвобождение воспалительных цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты и кислородных радикалов, активация компонентов комплемента. Однако степень поражения ткани почки зависит от баланса локально воздействующих повреждающих факторов и противостоящих им эндогенных медиаторов, ограничивающих развитие патологического процесса, что представляет особый интерес для понимания основных закономерностей прогрессирования поражения почек.

В обзоре изложены современные представления о «самозащите» почки как об универсальном механизме многоуровневого регулируемого синтеза защитных медиаторов – внутри- и внеклеточного, а также на поверхности клеток. Некоторые из них экспрессируются в почке постоянно (конституциональные молекулы), а локальный синтез других многократно усиливается под действием воспалительного микроокружения (индуцибельные молекулы). В обзоре обсуждается роль регуляторных иммунных клеток при повреждении почечной ткани, подробно рассмотрены эффекты отдельных факторов самозащиты (противовоспалительных цитокинов, липоксинов, ингибиторов протеолиза, белков теплового шока), представлены результаты их эффективного применения в эксперименте на различных моделях нефрита. Усиление эндогенных защитных механизмов путем введения ключевых факторов, способных модулировать воспаление в почке и «переключать» этот процесс в сторону ограничения/резолуции, представляет собой перспективное направление терапевтического воздействия при прогрессирующих заболеваниях почек у человека.

Among mechanisms which define the time course and an outcome of the kidney diseases the mostly interesting has been such processes as the formation of cellular inflammatory infiltrate, the release of inflammatory cytokines, eicosanoids, oxygen radicals, activation of complement cascade and others. However, the balance between local offense factors and the defense machinery determines the fate of tissue injury (its prolongation or resolution); that has a special interest for understanding of kidney diseases progression.

This review outlines how the kidney, when faced with injurious cells or is exposed to pathogenic mediators, defends itself via intrinsic system of various protective molecules, which counteract the damage on multiple levels (intracellular, extracellular, cell-surface). Some of the protective factors are expressed in kidney constantly (constitutive defense), and local synthesis of others is amplified in response to environmental perturbation (inducible defense).

In the review the role of some defense factors are considered in detail (cytokine inhibitors, anti-inflammatory cytokines, protein inhibitors, lipoxins, and the heat shock proteins). The results of effective application of some defense molecules in experimental models of glomerulonephritis are presented. This approach has a special interest as a perspective therapeutic direction in human progressive kidney diseases.

Ключевые слова: chronic glomerulonephritis, self-defense mechanism, anti-inflammatory cytokines, lipotoxins, proteolysis inhibitors, heat shock proteins.

Адрес для переписки: г. Москва, ул. Россолимо, 111, стр. 5
Телефон: 8-917-559-71-43. Бобкова Ирина Николаевна
E-mail: irbo.mma@mail.ru

Введение

Долгие годы внимание исследователей в области нефрологии было сосредоточено на изучении повреждающих (эффektorных) звеньев патогенеза различных заболеваний почек (формирование клеточного воспалительного инфильтрата, высвобождение воспалительных цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты и кислородных радикалов, активация компонентов комплемента и др.). Но в 90-х годах прошлого столетия были опубликованы результаты исследований, проведенных *in vitro* на клеточных культурах и в эксперименте на моделях животных, которые позволили по-новому взглянуть на механизмы, определяющие течение и исход заболеваний почек. Эти работы показали, что кратковременное воздействие различных повреждающих факторов на почечную ткань приводит к уменьшению ее чувствительности к дальнейшему повреждению. Полученные в эксперименте данные легли в основу концепции существования в почке системы «самозащиты» – механизма, противостоящего повреждению [47].

В частности, была подтверждена способность почки к «самоограничению» воспаления. Так, добавление к культуре резидентных клеток неповрежденных клубочков почек провоспалительного цитокина интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β) приводило к усиленной выработке этими клетками медиаторов воспаления, тогда как при уже развившемся нефрите ответ клеток на введение ИЛ-1 β был значительно слабее [48]. К парадоксальному торможению воспалительных реакций в почке при экспериментальном нефрите также приводило введение в клубочки активированных макрофагов [33]. Позднее было показано, что активированные в процессе воспаления резидентные клетки способны секретировать во внеклеточное пространство ингибиторы лейкоцитов и тромбоцитов или ингибиторы специфических медиаторов – цитокинов и факторов роста, оксидантов, метаболитов арахидоновой кислоты, различных протеаз, факторов коагуляции [45, 47].

На модели «ишемия–реперфузия» была продемонстрирована способность почек отвечать «резистентностью» на другой вид повреждения – нарушение гемодинамики. Установлено, что короткий период ишемии в почке активирует локальный синтез ряда факторов и приводит к компенсаторным изменениям гемодинамики, которые в последующем защищают почку от тяжелой ишемии [38]. Кроме того, были получены данные, свидетельствующие о наличии у разных тканей свойства «термотолерантности». В частности, в культуре клеток различных тканей было показано, что быстрое нагревание до сублетальных температур приводит к синтезу «стрессорных» молекул (так называемых белков теплового шока), способствующих сохранению структуры белков и предупреждающих их разрушение при дальнейшем температурном воздействии [47].

Последующие исследования продемонстрировали, что активация факторов локальной самозащиты тканей в ответ на повреждение представляет собой универсальную запрограммированную реакцию на различных уровнях – внутри- и внеклеточном, а также на поверхности клеток [47]. Система самозащиты почки состоит из «конституциональных», постоянно экспрессирующихся молекул, которые участвуют в

поддержании целостности почечной ткани и оберегают ее от повреждения (например, отдельные белки теплового шока, регуляторные белки комплемента, гепарин/гепарансульфатпротеогликан). Однако главным участником протективной системы являются «индуцибельные» молекулы, локальный синтез которых многократно усиливается под действием микроокружения. Только такая «индуцированная» защита может эффективно блокировать повреждение и обеспечивать его резолюцию.

В эксперименте было показано, что введение ряда защитных факторов животным с различной патологией почек подавляет воспаление [18, 28, 49, 85], и это может представлять практический интерес для разработки новых направлений терапевтического воздействия у человека с целью предупреждения прогрессирования заболевания и развития фиброза в почке.

В настоящее время очерчен спектр медиаторов, ответственных за поддержание «противовоспалительного статуса» почки (таблица). В данном обзоре представлен современный взгляд о действии отдельных факторов, противостоящих на разном уровне процессам иммунного воспаления и фиброза, анализируются нарушения их функционирования при заболеваниях почек, в том числе при хроническом гломерулонефрите (ХГН), обсуждаются перспективные направления коррекции.

Таблица

Противовоспалительные факторы ткани почки

Внеклеточные/клеточно-поверхностные факторы

Ингибиторы цитокинов

ИЛ-1RA

sTNFR

декорин

Ингибиторы протеаз

ТИМП

Ингибиторы комплемента

DAF

CR1

C1-ингибитор

Фактор H

Витронектин

Противовоспалительные цитокины

ИЛ-10

ИЛ-4

ИЛ-13

TGF- β 1

Противовоспалительные эйкозаноиды

Простагландин E2, I2

Липоксин A4, B4

Антитромботические молекулы

Ингибитор тканевого фактора

Активатор плазминогена тканевого типа

Активатор плазминогена урокиназного типа

Внутриклеточные факторы

Белки теплового шока (27, 60, 70, 90),

Гемоксигеназа-1

Антиоксиданты (СОД, каталаза, глутатионпероксидаза)

Ингибиторы циклинкиназ (p21, p27)

Ингибиторы воспалительных медиаторов

Одним из механизмов ограничения воспаления в почке является выделение специфических ингибиторов провоспалительных медиаторов, которые могут секретироваться как клетками воспалительного инфильтрата, так и резидентными клетками ткани почки.

Антагонист рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1RA)

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) – провоспалительный цитокин, продуцируется клетками воспаления, вызывает высвобождение и экспрессию других воспалительных медиаторов (цитокинов/факторов роста, хемокинов, биоактивных липидов, металлопротеиназ и реактивных радикалов кислорода, адгезивных рецепторов), пролиферацию резидентных клеток, накопление экстрацеллюлярного матрикса [77]. Естественным ингибитором ИЛ-1 является антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1RA) [6]. В здоровых почках крыс экспрессия ИЛ-1RA не определяется, однако было показано ее существенное увеличение при экспериментальном анти-БМК-нефрите. В этой модели экспрессия ИЛ-1RA достигала пика (10–20-кратного повышения) через 6 часов после индукции и персистировала до 4 суток. Но этого количества эндогенного ИЛ-1RA оказалось недостаточно для подавления ИЛ-1-индуцированного воспаления, поскольку для осуществления защитного эффекта ИЛ-1RA должно быть заблокировано более 95% рецепторов к ИЛ-1 [7, 83].

Баланс ИЛ-1 и ИЛ-1RA лежит в основе регуляции воспалительного ответа. Величина продукции ИЛ-1RA тесно связана с генетическими факторами. Продемонстрировано значение аллеля-2 ИЛ-1RA (IL1RN-2) как предиктора развития заболеваний почек [57]. Так, носители аллеля IL1RN-2 отличались низкой продукцией (низкие продуценты) защитного ИЛ-1RA моноцитами в ответ на воспалительные стимулы, но при сохранении уровня продукции провоспалительного ИЛ-1 [55]. У гомозиготных носителей этого аллеля отмечалось прогрессирующее течение гломерулонефрита и диабетической нефропатии с быстрым формированием терминальной почечной недостаточности – в среднем через 1,5 и 2,2 года соответственно [15, 31]. В исследовании V. Rauta у больных IgA-нефропатией уровень экскретируемого с мочой ИЛ-1RA был ниже, чем у здоровых лиц. Уровень экскреции ИЛ-1RA и ИЛ-1 не коррелировал с величиной протеинурии, длительностью болезни и гистологической картиной в биоптатах почки. Однако при более высоком индексе ИЛ-1RA/ИЛ-1 процессы накопления мезангиального матрикса, а также степень интерстициального воспаления и фиброза были менее выражены, чем при низком или нормальном соотношении ИЛ-1RA/ИЛ-1β [74].

При IgA-нефропатии было показано, что высокая концентрация ИЛ-1RA в сыворотке крови и моче больных является предиктором хорошего ответа на иммуносупрессивную терапию и определяет меньший риск нарушения функции почек [101]. В исследовании G. Sturfelt и соавт. также были выявлены низкие значения ИЛ-1RA в сыворотке крови больных с волчаночным нефритом в отличие от повышенных концентраций ИЛ-1RA у больных СКВ без поражения почек [81].

При введении ИЛ-1RA экспериментальным животным с тяжелым прогрессирующим анти-БМК-нефритом уменьшалось количество полулуний, капиллярных тромбов в клубочках, отмечалось снижение степени гломерулосклероза, тубулярной атрофии и интерстициального фиброза, что сопровождалось снижением протеинурии и улучшением функции почек [18]. Про-

теktivное противовоспалительное и антифиброгенное действие ИЛ-1RA наиболее выражено в тубулоинтерстициальном отделе почки, где отмечалось торможение экспрессии адгезивной молекулы ICAM-1 и уменьшение макрофагальной инфильтрации в эндотелии перитубулярных капилляров и на поверхности тубулярных клеток [68].

Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП)

Как показали исследования последних лет, ТИМП являются многофункциональными протеинами и способны оказывать разнообразные эффекты, связанные главным образом с регуляцией активности основных протеолитических ферментов – матриксных металлопротеиназ (ММП) [91]. ММП играют ключевую роль в расщеплении компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), базальных мембран и цитоскелета клеток. Субстратом действия ММП помимо матриксных белков являются цитокины, факторы роста и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии, хемокины, что объясняет регулируемую функцию системы ММП/ТИМП в механизмах воспаления, фиброза, в межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях, клеточной миграции, в процессах эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации [59, 97]. Установлены эффекты ТИМП, не связанные напрямую с ингибированием протеолитической активности ММП, в частности, участие в регуляции процессов клеточного роста, пролиферации, апоптоза.

В физиологических условиях в почке функционирует сбалансированная система ММП/ТИМП. Нарушение соотношения компонентов этой системы может быть одним из патогенетических механизмов развития ряда острых и хронических заболеваний почек, в том числе и ХГН [1]. На определенных этапах увеличение экспрессии в ткани почки ТИМП можно рассматривать как адаптивное, направленное на ограничение провоспалительных эффектов ММП. Увеличение уровня ТИМП, сопровождающееся снижением ММП, ассоциируется с усиленным накоплением фиброза в клубочках и особенно в интерстиции почки, что приводит к развитию почечной недостаточности. В последние годы появилась возможность определения отдельных факторов системы протеолиза в моче больных ХГН, но исследования такого направления пока единичны.

Ранее нами был проведен комплексный анализ изменений уровня в моче ММП и их ингибиторов (ТИМП и ПАИ-1) на разных стадиях течения ХГН в сопоставлении с выраженностью морфологических изменений в почке [2]. Мы установили, что с нарастанием активности заболевания (высокая протеинурия, нефротический синдром, остроснефритический синдром) отмечается однонаправленный характер изменений всех факторов – увеличение в моче ММП и их ингибиторов (ТИМП и ПАИ-1), отличающееся только количественно. По нашему мнению, такие однонаправленные изменения носят адаптационный характер в условиях активного воспаления в почке. У больных ХГН со стойкой ПН был отмечен дисбаланс в системе протеолиза, характеризующийся резким снижением уровня в моче ММП, ТИМП и непропорционально высокой активностью ПАИ-1. Та-

кой спектр мочевых биомаркеров, по нашему мнению, отражает дезадаптационные изменения в почке – ослабление механизмов протеолиза, усиление фиброгенеза, приводящее к развитию почечной недостаточности.

Полученное в последние годы подтверждение важной роли компонентов системы ММП/ТИМП в механизмах воспаления и фиброза в почке обосновывает новые подходы к нефропротекции путем целенаправленного воздействия на ММП и ТИМП, в частности через нивелирование эффектов основных провоспалительных и профиброгенных цитокинов – ангиотензина II и трансформирующего фактора роста $\beta 1$.

Инактиваторы лейкоцитов и резидентных клеток

В период выздоровления при остром гломерулонефрите инфильтрирующие почку воспалительные лейкоциты подвергаются инактивации, взаимодействуя с медиаторами защиты – противовоспалительными цитокинами и биоактивными липидами, что играет важную роль в предотвращении персистенции (хронизации) воспаления.

Интерлейкин-10

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) (молекулярный вес 37 кДа) – многофункциональный противовоспалительный цитокин. Главными источниками ИЛ-10 *in vivo* являются лимфоциты и макрофаги [8], а также активированные резидентные клетки, которые аутокринным путем подавляют продукцию различных воспалительных цитокинов соседними клетками [29]. Секреция ИЛ-10 начинается через несколько часов после действия провоспалительных факторов – иммунных комплексов, липополисахаридов, простагландинов, катехоламинов, цитокинов, главным образом ФНО- α [80, 94].

Основные иммунологические эффекты ИЛ-10 связаны с регуляцией баланса Т-хелперов первого типа/Т-хелперов второго типа (Th1/Th2) [8]. Активация Th1, через секрецию ФНО- α , ИЛ-2 и интерферона- γ , ведет к стимуляции главным образом Т-лимфоцитов и макрофагов и к развитию клеточного типа ответа (Т-клеточная цитотоксичность, активация макрофагов, клеточно-опосредованное воспаление), тогда как Th2 цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13 и ИЛ-25) имеют противовоспалительные свойства, ингибируя активацию макрофагов, пролиферацию Т-клеток и продукцию провоспалительных цитокинов и стимулируя гуморальное звено иммунитета – синтез антител IgE, IgA, некомплементарное связывание IgG [17]. Продукцию ИЛ-10 помимо Th2 осуществляют особые регуляторные противовоспалительные Т-клетки (CD4+, CD25+ и Tr1). Повышение уровня ИЛ-10 подавляет Th1-клеточно-опосредованное повреждение и сдвигает баланс Th1/Th2 преимущественно в сторону Th2-противовоспалительных цитокинов [4].

Помимо влияния на баланс Т-хелперов ИЛ-10 ингибирует в мононуклеарных клетках продукцию воспалительных цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул, реактивных радикалов кислорода и простагландинов, литических ферментов моноцитов – матриксных металлопротеиназ, супероксид-анионов [24, 51, 70].

Противовоспалительный эффект ИЛ-10 был оценен в экспериментальных моделях гломерулонефрита. У крыс с нефротоксическим сывороточным нефритом, профилактически получавших инъекции ИЛ-10 за сутки до инициации нефрита, величина протеинурии была на 75% ниже, чем в контроле [28]. В модели с анти-БМК-нефритом у мышей назначение ИЛ-10 оказывало не только профилактический, но и лечебный эффект. Рекомбинантный ИЛ-10 предотвращал образование полулуний, отложение фибрина в клубочках, накопление Т-лимфоцитов и макрофагов в ткани почки, что приводило к снижению протеинурии и креатинина сыворотки [85].

Результаты применения ИЛ-10 при экспериментальном анти-Thy1 мезангио-пролиферативном нефрите подтвердили не только его противовоспалительное (уменьшение экспрессии ИЛ-1 β и ICAM-1 в клубочках), но и антипролиферативное действие (уменьшение пролиферации мезангиальных клеток) [49].

В экспериментальных моделях нефротоксического нефрита и анти-БМК-нефрита активация Th1 клеток и уменьшение продукции ИЛ-10 приводило к клеточно-опосредованному повреждению клубочка, часто с формированием полулуний (экстракапиллярная пролиферация, накопление моноцитов и Т-клеток) [20]. У человека тяжелые формы ГН с морфологической картиной анти-БМК-нефрита с полулуниями, ANCA-ассоциированного ГН, редкие случаи мембранозной нефропатии с формированием полулуний характеризуются активацией преимущественно Th1-зависимого механизма гиперчувствительности замедленного типа с дефицитом ИЛ-10 [16, 61, 84]. При пролиферативных формах нефрита, в том числе при диффузном пролиферативном волчаночном нефрите, выявляется более низкий уровень цитокинов Th2, в том числе ИЛ-10, чем при непролиферативных формах (мембранозная нефропатия, нефрит с минимальными изменениями) [37, 56, 75]. Таким образом, у больных с преимущественным Th1-клеточным иммунным ответом и дефицитом противовоспалительных, антипролиферативных цитокинов, в первую очередь ИЛ-10, развиваются прогрессирующие формы поражения почек, требующие наиболее активного лечения.

Эффективность применения ИЛ-10 в эксперименте раскрывает перспективы его использования в лечении гломерулонефрита у человека, особенно форм с доминированием Th1-клеточного иммунного ответа (пролиферативный ГН с образованием полулуний).

Протективная роль регуляторных иммунных клеток при повреждении почечной ткани

Исследованиями последних лет было продемонстрировано не только повреждающее, но и протективное действие клеток почечного инфильтрата (Т-лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток), способствующее торможению гломерулярного и тубулоинтерстициального воспаления. В некоторых экспериментальных моделях заболеваний почек установлено, что отдельные подтипы CD4+ Т-хелперных клеток являются защитными или регуляторными. Мигрируя в очаг повреждения, они блокируют патогенные

подтипы Т-клеток, уменьшают воспаление и тормозят развитие заболевания [93]. Позже была показана принадлежность этих клеток к субпопуляции CD4+CD25+ (Трег), участвующей в механизме формирования иммунологической толерантности к собственным антигенам и обеспечивающей негативный контроль иммунного ответа, в том числе аутоиммунного. При заболевании почек «адаптивные» Трег могут оказывать супрессивное действие на эффекторные и цитотоксические Т-лимфоциты почечного инфильтрата при непосредственном клеточном контакте, а также путем продукции противовоспалительных цитокинов и усиления апоптоза [71, 76]. Более того, Трег снижают активацию и пролиферацию других клеток воспалительного инфильтрата – макрофагов, дендритных клеток, В-клеток, нейтрофилов [82].

Хорошо известна роль макрофагов в механизмах прогрессирования заболеваний почек, однако появились данные о том, что эти клетки могут оказывать и защитное действие, участвуя в процессе репарации почечной ткани после повреждения. Эти макрофаги относятся к «альтернативному» фенотипу – M2. Активация макрофагов по альтернативному пути происходит под действием Th2-цитокинов – ИЛ-4 или ИЛ-13 (M2a), а также иммунных комплексов в комбинации с ИЛ-1β или липополисахаридами (M2b) или при добавлении ИЛ-10, TФР-β, глюкокортикоидов (M2c) [60]. В результате формируется M2-иммунорегуляторный/иммуносупрессивный фенотип, который участвует в разрешении воспалительного процесса и репарации [92]. Наряду с подавлением секреции провоспалительных медиаторов иммунными клетками M2 характеризуются повышенной способностью к фагоцитозу и усиленной продукцией противовоспалительных и трофических факторов: ИЛ-1RA, аргиназы-1 (тормозящей продукцию NO), TФР-β [65, 96].

Противовоспалительные эйкозаноиды

Липоксины

В последние годы появились данные, свидетельствующие об участии в резолуции воспаления эндогенных липидных медиаторов с противовоспалительными свойствами. В то время как в начальной фазе иммунного ответа преобладают липидные медиаторы воспаления (лейкотриены, простагландины), в дальнейшем происходит «переключение» на противовоспалительные липоксины. Липоксины – продукты метаболизма арахидоновой кислоты, которые продуцируются локально в очаге воспаления в процессе различных межклеточных взаимодействий: при контакте нейтрофилов с эпителиальными клетками или тромбоцитами происходит активация липоксигеназы (ЛО) с образованием липоксинов A4 и B4 [43, 72]. При приеме аспирина ацетилирование циклооксигеназы-2 на эндотелии в очаге воспаления приводит к синтезу аспирина-индуцированных липоксинов (АИЛ) с более высоким потенциалом, чем нативные липоксины – 15-эпи-липоксин В4 или 15-эпи-липоксин В4 [19].

Потенциальными активаторами синтеза липоксинов при межклеточных взаимодействиях являются Th2-цитокины – ИЛ-4 и ИЛ-13, которые повышают

экспрессию ЛО на моноцитах и эпителиальных клетках [14, 22, 35]. Полагают, что липоксины выполняют роль эндогенных стоп-сигналов для миграции нейтрофилов в очаг воспаления [63]. Нативные липоксины, АИЛ и их синтетические аналоги ингибируют все этапы миграции нейтрофилов в очаг воспаления – хемотаксис, адгезию к эндотелиальным клеткам, «качение» вдоль слоя эндотелия, трансмиграцию через эндотелиальные клетки [21, 54]. По-видимому, противовоспалительный потенциал липоксинов очень широк, так как назначение синтетического аналога 15-эпи-липоксина A4 в ранней фазе экспериментального анти-БМК-нефрита приводило к ингибированию транскрипции 21 гена провоспалительных медиаторов [68, 79]. Липоксины способствуют формированию макрофагов M2, приводя к повышению их фагоцитарной активности, не сопряженной с высвобождением провоспалительных цитокинов [30], обладают антипролиферативным действием в отношении мезангиальных клеток клубочков и являются потенциальными ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [26, 72]. Кроме того, липоксины могут повышать почечный кровоток и уровень клубочковой фильтрации [41].

Продукция липоксинов была изучена при остром постстрептококковом гломерулонефрите (ОГН) у детей – ярком примере заболевания с возможным выздоровлением, при котором наблюдается адекватный синтез противовоспалительных факторов и механизмы самозащиты почки оказываются состоятельными. Начало разрешения воспаления приходилось на пик экспрессии 15-ЛО и липоксина A4 (LXA4) и совпадало по времени со значительным снижением количества лейкотриена B4 (LTB4) и инфильтрации ткани почки нейтрофилами [98].

В отличие от ОГН при хроническом течении гломерулонефрита отмечается уменьшение индекса LXA4/LTB4, свидетельствующее о выраженном дисбалансе между этими факторами [13]. Так, у больных с развитием нефрита при пурпуре Шенляй–Геноха экспрессия 15-ЛО в ткани почки, а также уровень LXA4 в сыворотке крови и моче были ниже, чем у больных без поражения почек, коррелируя с тяжестью нефрита [99].

Белки теплового шока

Белки теплового шока (БТШ) – внутриклеточные высокостабильные белки, которые контролируют образование и обмен других внутриклеточных белков и участвуют в поддержании целостности клетки, функционируя как молекулярные шапероны. БТШ объединяются в семейства по молекулярному весу: малые БТШ (16–40 кДа), БТШ 60 кДа, БТШ 70 кДа, БТШ 90 кДа, БТШ 110 кДа. Наряду с конституциональными БТШ, которые экспрессируются в норме в количестве 5–10% всех белков клетки, существуют индуцибельные БТШ, составляющие до 15% всех клеточных белков, синтез которых повышается в ответ на различные виды повреждающего внешнего воздействия: температурный, оксидантный, токсический, осмотический, а также воспалительный стресс. Многие БТШ экспрессируются в норме в ткани почки, после повреждения уровень их экспрессии изменяется [10].

Малые (низкомолекулярные) БТШ

Низкомолекулярные БТШ играют роль в процессах полимеризации/деполимеризации актина [52]. БТШ препятствуют агрегации белков, взаимодействуют с гидрофобными участками белка, участвующими в образовании структуры глобулы [53]. Среди низкомолекулярных форм в защите ткани почки от повреждения важная роль принадлежит БТШ 25/27 (БТШ 25 экспрессируется в ткани почек экспериментальных животных, БТШ 27 – у человека). Цитопротективная функция БТШ 27 обусловлена взаимодействием с актиновым цитоскелетом, что обеспечивает стабилизацию актиновых волокон клетки в условиях воздействия (стресса), например, под влиянием ФНО- α [64]. Структура ножек подоцитов – неотъемлемой части фильтрационного барьера почки – напрямую зависит от состояния актиновых микрофиламентов и процессов их полимеризации и регулируется БТШ 27 [78]. Недостаточная экспрессия БТШ 27 в подоцитах может привести к утрате нормальной структуры фильтрационного барьера и развитию протеинурии.

Экспрессия БТШ 27 в ткани почки была изучена при волчаночном нефрите у человека [88]. Повышение экспрессии БТШ 27 отмечалось главным образом в резидентных клетках ткани почки (клубочков, сосудов и канальцев – проксимальных и дистальных) [88]. Предполагают, что синтез внутриклеточных БТШ как свидетельство цитопротективного ответа увеличивается по мере нарастания тяжести повреждения клетки. Так, например, особенно высокой экспрессия была при диффузном пролиферативном нефрите (с наиболее выраженными процессами воспаления и пролиферации клеток) и коррелировала с гистологическими индексами активности нефрита, а также уровнем креатинина сыворотки крови.

БТШ 70

БТШ 70 играют роль в формировании структуры вновь синтезированных белков, в восстановлении структуры частично денатурированных и в деградации белков, не подлежащих восстановлению. БТШ 70 могут взаимодействовать со структурами цитоскелета и участвовать в транспорте белков через мембраны в органеллы, а также в расщеплении белковых агрегатов. В семейство БТШ 70 входят два белка: БТШ 73 кДа и БТШ 72 кДа. БТШ 73 – главный конституциональный белок семейства, у экспериментальных животных в норме он экспрессируется во всех зонах почечной ткани. У человека – преимущественно клетками дистальных канальцев, в меньшей степени проксимальных [25]. При ПАН-нефрозе внутриклеточная экспрессия БТШ 73 повышается в мезангиальных клетках, клетках петли Генле, дистальных канальцев, собирательных трубочек, что может быть обусловлено повышенной реабсорбцией белка и служить защитой от повреждающего действия протеинурии [50]. Предполагают, что в мезангиальных клетках БТШ 73 выполняют функцию защиты от апоптоза, так как под действием БТШ 70 эти клетки приобретают резистентность к оксидантному стрессу [100].

БТШ 72 – индуцибельный белок, экспрессирующийся и в нормальной почке. Особенности его распределения вдоль кортикопапиллярных областей свидетельствуют об участии этого белка в адаптации клеток мозгового слоя к гипертоническому стрессу (высокой внеклеточной концентрации солей): БТШ 72 стабилизирует внутриклеточные белки и таким образом уменьшает денатурирующий эффект гипертонической среды [25]. Экспрессия этого белка резко возрастает в условиях повреждения клеток, что было установлено во многих исследованиях при ишемической и токсической почечной недостаточности [9, 23]. БТШ 72 играет важную роль в процессах клеточного восстановления после ишемии-реперфузии [32]. Т. Mueller и соавт. изучили экскрецию БТШ 72 с мочой больных после пересадки почки [66]. Отмечено, что экскреция БТШ 72 резко возрастает в первые часы после операции и может указывать на степень повреждения тубулярного эпителия [66]. Иммуногистохимические исследования экспрессии БТШ 72 в ткани почки больных нефритом с минимальными изменениями, ФСГС, мембранозной нефропатией и хроническим интерстициальным нефритом показали выраженное накопление этого белка в клетках дистальных канальцев, петле Генле и гломерулярном эпителии [90]. При исследовании ткани почек больных волчаночным нефритом экспрессия БТШ 72 выявлена в цитоплазме тубулярных клеток проксимальных, дистальных канальцев и собирательных трубочек [88].

БТШ 60

Семейство БТШ 60 действуют как молекулярные шапероны, обеспечивающие сшивание мономерных белков и объединение олигомерных комплексов [25].

В нормальной ткани почки БТШ 60 наиболее интенсивное иммуногистохимическое окрашивание отмечается в клетках эпителия проксимальных канальцев и с умеренной интенсивностью – в дистальных канальцах. В клубочках БТШ 60 экспрессируется подоцитами [34]. Однако точно роль внутриклеточного БТШ 60 при заболеваниях почек не определена.

Таким образом, увеличение синтеза БТШ внутри клетки в ответ на различные повреждающие факторы, в том числе воспалительные, является адаптивным защитным механизмом, повышающим резистентность клеток к клеточному стрессу и предотвращающим гибель клеток за счет стабилизации и восстановления поврежденных белковых молекул [95]. Вместе с тем БТШ могут высвободиться во внеклеточную среду или экспрессироваться на поверхности клеток [67], и в этом случае их особая протективная роль заключается в контроле воспаления.

Роль БТШ в Т-клеточной регуляции хронического воспаления

Белки теплового шока, особенно белки семейства 60 и 70, относятся к иммунодоминантным молекулам, то есть пептидные последовательности микробных БТШ 60 и 70 являются основными эпитопами, стимулирующими противомикробный иммунный ответ. Для БТШ прокариотических клеток (бактерий) и

эукариотических клеток (млекопитающих и человека) характерна высокая степень гомологии, достигающая 50–60% (как, например, для семейства БТШ 60)[42]. Это может означать, что белки теплового шока являются потенциальными кандидатами для молекулярной мимикрии и могут играть роль не только в развитии противoinфекционного иммунитета, но и аутоиммунитета [58]. Данные о повышении уровня БТШ 60 и 70 при иммунных, в том числе аутоиммунных заболеваниях – диабете, ревматоидном артрите, склеродермии, а также при трансплантации органов свидетельствуют в пользу этого предположения [39, 86]. В исследовании Н.А. Мухина и соавт. уровень антител к БТШ 70 был значительно повышен у больных с системной красной волчанкой, дерматомиозитом и хроническим гломерулонефритом, причем в большей степени при наличии нефротического синдрома [3].

Первым доказательством того, что БТШ оказывают противовоспалительный эффект, то есть играют протективную роль при иммуновоспалительных заболеваниях, были результаты исследования с введением БТШ 60 экспериментальным животным с аутоиммунным адьювантным артритом с последующим торможением развития заболевания [89].

При воспалении и повреждении клеток расположенные внутриклеточно белки теплового шока могут экспрессироваться на их поверхности или выделяться во внеклеточное пространство. Эпитопы БТШ распознаются Т-клетками, что приводит к формированию регуляторных противовоспалительных фенотипов реактивных Т-клеток [5]. В результате происходит «переключение» Th1-фенотипа на Th2 с повышением уровня противовоспалительных ИЛ-10 и ИЛ-4 в Т-лимфоцитах [73].

Противовоспалительный потенциал БТШ при заболеваниях почек мало изучен. Выявлено повышение внеклеточной экспрессии БТШ при экспериментальном нефрите [11], а также у больных с различными формами нефрита: нефрите с минимальными изменениями, ФСГС, мембранозной нефропатии, пролиферативных формах гломерулонефрита, включая волчаночный нефрит [26, 90].

Стратегии, направленные на укрепление самозащиты почки – лечение препаратами цитокинов

Усиление действия эндогенных цитокинов путем введения в организм природных или рекомбинантных молекул цитокинов является одним из перспективных методов терапевтического вмешательства при заболеваниях почек. Несмотря на успех введения противовоспалительных агентов в экспериментальных моделях нефрита, множество нерешенных вопросов являются препятствием для применения этих препаратов у человека. Межвидовые различия между экспериментальными моделями затрудняют трактовку результатов и возможность переноса в клиническую практику у человека. Например, при применении ИЛ-10 были получены хорошие результаты в модели нефрита у мышей, в то время как в модели у крыс эффекта обнаружено не было [12, 48]. Большое количество экспериментальных данных, демонстрирующих хороший протективный

потенциал естественных противовоспалительных медиаторов, получено при их назначении перед индукцией нефрита или в раннюю фазу развития заболевания. Но наиболее важно установить, какие медиаторы могут затормозить прогрессирование уже развившегося заболевания, так как у человека время начала заболевания во многих случаях неизвестно. Кроме того, заболевания почек у человека характеризуются длительным периодом развития и прогрессирования, несмотря на элиминацию этиологического фактора, тогда как экспериментальные болезни имеют короткий период течения. При лечении цитокиновыми препаратами необходимо учитывать фазу повреждения. Например, ТФР- β имеет протективное значение в инициальной фазе экспериментального гломерулонефрита, но оказывает профиброгенный эффект в случае дальнейшего развития заболевания [12, 48]. Так как гломерулонефрит у человека в большинстве случаев к моменту диагностики и начала лечения имеет развернутое течение, этот цитокин малоприменим для терапевтических целей. Выбор наиболее оптимальных комбинаций цитокинов, а также их сочетание с глюкокортикоидными гормонами и нефропротективными препаратами являются целью дальнейших исследований в этом направлении.

При длительном системном назначении противовоспалительные медиаторы могут оказывать неблагоприятные побочные эффекты (в частности, профиброгенный). По-видимому, предпочтительными являются короткие курсы с преимущественно локальным воздействием препарата. Особый интерес представляют повышение экспрессии отдельных противовоспалительных молекул с помощью генной инженерии. Этот способ лечения в некоторых случаях привел к лучшим результатам, чем введение рекомбинантных цитокинов, помимо этого, он позволяет преодолеть нежелательные системные эффекты. В течение последних лет разработаны различные способы переноса экзогенных генов во взрослую почку.

1) *Перенос генов в клубочки*. Введение чужеродных генов в клубочки возможно через почечный кровоток. Например, перенос гена осуществляется *липосомным методом* с введенным гемагглютинирующим вирусом (HVJ). ДНК, ядерный белок и липиды конъюгируются в виде липосом. Очищенный HVJ инактивируется ультрафиолетом и вводится в липосомы. Такие липосомы быстро проникают через плазматическую мембрану эндотелиальных клеток при взаимодействии HVJ гликопротеинов с сиаловыми кислотами. Они доставляют ДНК непосредственно в цитоплазму без деградации в лизосомах [40]. Так, при введении HVJ-липосомной плазмиды в почечную артерию экспрессия трансгена обнаруживается в клетках клубочка, главным образом в мезангиальных клетках [36]. Для того чтобы экзогенные гены экспрессировались только в клетках ткани почки в течение определенного времени, экспрессия трансгенов, инкапсулированных в HVJ-липосомах, должна управляться клеточно-специфичными и индуцибельными промоторами. Другой методикой переноса является использование *аденовирусного вектора*. Свиные почки длительно перфузируют *in vivo* или *ex vivo* аденовирусом с введенным генным маркером. Интенсивная экспрессия трансгенного продукта отмечена в клетках клубочка, главным образом в подоцитах [87]. *Мезанги-*

альные клетки также можно использовать как вектор для переноса генов. Мезангиальные клетки выделяют из изолированных клубочков, вводят *in vitro* необходимый ген и переносят в ткань почки путем введения в почечный кровоток. Так, введение гена, кодирующего ТФР- β , уменьшило пролиферацию клеток клубочка и продукцию провоспалительных цитокинов [46]. А введение мезангиального вектора, экспрессирующего ИЛ-10, привело к значительному снижению протеинурии при анти-ГМБ-нефрите у крыс.

2) *Контроль трансгенной активности in vivo*. Степень продукции многих защитных молекул определяется локальным воспалительным микроокружением. Поэтому в будущем очень важно создание систем переноса генов с индуцибельными промоторами, для того чтобы получить возможность изменять свойства эндогенных защитных молекул уже в организме. Используя мезангиальные векторы в комбинации с контролируруемыми системами активации, можно создать обратимые системы «включения–отключения», контролирующие активность генов *in vivo* [44]. Возможна регуляция *in vivo* генов защитных молекул таким образом, что необходимые трансгены будут активироваться во время воспаления и дезактивироваться при его резолюции.

Заключение

В ткани почки существует многоуровневая конституциональная защитная система, экспрессирующая разнообразие медиаторов, противостоящие факторам повреждения. Так называемая индуцированная защита, многократно усиливаемая под действием микроокружения, является неотъемлемым компонентом процесса воспаления. Благодаря активации этой системы влияние воспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α и др.) ограничивается соответствующими ингибиторами или взаимодействующими цитокинами. Для системы самозащиты в почке характерно формирование каскадов защитных молекул. Так, ИЛ-10 может повышать экспрессию ИЛ-1RA и рецептора к ФНО- α , а также БТШ в ткани почки. ИЛ-4 и ИЛ-13 стимулируют продукцию ИЛ-1RA и липоксинов. Главным источником противовоспалительных факторов, ограничивающих дальнейшее распространение воспаления, являются «альтернативные» клетки воспалительного инфильтрата почки: регуляторные Т-лимфоциты (CD4+CD25+), «альтернативные» M2 макрофаги, дендритные клетки. В основе противовоспалительного действия экспрессирующихся на поверхности клеток БТШ (60 и 70) лежит активация регуляторных клеток инфильтрата и секреция ими противовоспалительных цитокинов.

Своевременная реализация противовоспалительной составляющей процесса повреждения – залог успешного его разрешения и выздоровления. Так, значительное повышение экспрессии липоксинов в почке в период выздоровления при ОГН в эксперименте и у человека позволяет отнести их к важным молекулам-регуляторам, способным ограничить воспалительный процесс. Несостоятельность (недостаточность) эндогенных механизмов самозащиты почки приводит к персистенции воспаления и способствует прогрессирующему течению болезни. О дисбалансе между про- и противовоспалительными локально-почечными факторами при хронических прогрессирующих заболеваниях

почек можно судить по индексам ИЛ1ра/ИЛ-1 β , ММП/ТИМП, а также LXA4/ЛТВ4 в моче.

Усиление эндогенных защитных механизмов путем введения ключевых протективных факторов, способных модулировать воспаление в почке и «переключать» этот процесс в сторону ограничения/резолюции, представляет собой перспективное направление терапевтического воздействия при прогрессирующих заболеваниях почек.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Ли О.А. Матриксные металлопротеиназы в патогенезе острых и хронических заболеваний почек // Нефрология и диализ. 2008. Т. 2. № 10. С. 105–111.
2. Ли О.А., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Клиническое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче больных хроническим гломерулонефритом // Тер. архив. 2009. № 8. С. 10–14.
3. Мухин Н.А., Ляшко В.Н., Маргулис Б.А. и др. Амиллоидоз и антитела к белкам теплового шока // Тер. архив. 1992. Т. 64. С. 79–82.
4. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1 № 1. С. 9–16.
5. Anderton S.M., van der Zee R., Prakken B. et al. Activation of T cells recognizing self 60-kDa heat shock protein can protect against experimental arthritis // J. Exp. Med. 1995. Vol. 181. P. 943–952.
6. Arend W.P. Interleukin-1 receptor antagonist: A new member of the interleukin-1 family // J. Clin. Invest. 1991. Vol. 88. P. 1445–1451.
7. Arene W.P., Welgus H.G., Thompson R.C. et al. Biologic properties of recombinant human monocyte-derived interleukin-1 receptor antagonist // J. Clin. Invest. 1990. Vol. 85. P. 1694–1697.
8. Asadullab K., Sterry W., Volk H.D. Interleukin-10 therapy – review of a new approach // Pharmacol. Rev. 2003. Vol. 55. P. 241–269.
9. Aufricht C., Lu E., Thulin G., Kashgarian M., Siegel N.J., Van Why S.K. ATP releases HSP72 from protein aggregates after renal ischemia // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 1998. Vol. 274. P. 268–274.
10. Beck F.-X., Neuberger W., Muller E. Molecular chaperones in the kidney: distribution, putative roles and regulation // An. J. Physiol. Renal. Physiol. 2000. Vol. 279. P. 203–215.
11. Birnbaum G., Kotilinek L., Miller S.D. et al. Heat shock proteins and experimental autoimmune encephalomyelitis. II: environmental infection and extra-neuraxial inflammation after the course of chronic relapsing encephalomyelitis // J. Neuroimmunol. 1998. Vol. 90 (2). P. 149–161.
12. Border W.A., Noble N.A. Transforming growth factor β in tissue fibrosis // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 331. P. 1286–1292.
13. Boutet P., Bureau F., Dengand G., Lekeux P. Imbalance between lipoxin A4 and leukotriene B4 in chronic mastitis-affected cows // J. Dairy. Sci. 2003. Vol. 86. P. 3430–3439.
14. Brinckmann R., Topp M.S., Zalan I. et al. Regulation of 15-lipoxygenase expression in lung epithelial cells by interleukin-4 // Biochem. J. 1996. Vol. 318. P. 305–312.
15. Buraczynska M., Ksiazek P., Kubit P. et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism affects the progression of chronic renal failure // Cytokine. 2006. Vol. 36 (3–4). P. 167–172.
16. Cairns L.S., Pbelps R.G., Bowie L. et al. The fine specificity and cytokine profile of T-helper cells responsive to the alfa3 chain of type IV collagen in Goodpasture's disease // J. Am. Soc. Nephrol. 2003. Vol. 14. P. 2801–2812.
17. Chan R.W., Lai F.M., Li E.K. et al. Imbalance of Th1/Th2 transcription factors in patients with lupus nephritis // Rheumatology. 2006. Vol. 45. P. 951–957.
18. Chen A., Sheu L.F., Chou W.Y. et al. Interleukin-1 receptor antagonist modulates the progression of a spontaneously occurring IgA nephropathy in mice // Am. J. Kidney. Dis. 1997. Vol. 30 (5). P. 693–702.
19. Claria J., Serban C.N. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interaction // Proc Natl Acad Sci USA. 1995. Vol. 92. P. 9475.
20. Coelbo S.N., Saleem S., Konieczny B.T. et al. Immunologic determinants of susceptibility to experimental glomerulonephritis: role of cellular immunity // Kidney. Int. 1997. Vol. 51. P. 646–652.

21. Colgan SP, Serban CN, Parcos CA et al. Lipoxin A4 modulates transmigration of human neutrophils across intestinal epithelial monolayers // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 92. P. 75–82.
22. Conrad DJ, Kubn H, Mulkins M et al. Specific inflammatory cytokines regulate the expression of human monocyte 15-lipoxygenase // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1992. Vol. 89. P. 217–221.
23. Cowley BD, Gudapaty S. Temporal alterations in regional gene expression after nephrotoxic renal injury // J. Lab. Clin. Med. 1995. Vol. 125. P. 187–199.
24. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG et al. Interleukin-10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes: An autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes // J. Exp. Med. 1991. Vol. 174. P. 1209–1220.
25. Dinda AK, Mathur M, Guleria S et al. Heat shock protein (HSP) expression and proliferation of tubular cells in end stage renal disease with and without haemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant. 1998. Vol. 13. P. 99–105.
26. Dodd SM, Martin JE, Swash M et al. Expression of heat shock protein epitopes in renal disease // Clinical. Nephrology. 1993. Vol. 39 (5). P. 239–244.
27. Fierro IM, Kutok JL, Serban CN. Novel lipid mediator regulators of endothelial cell proliferation and migration: Aspirin-triggered-15R-lipoxin A4 and lipoxin A4 // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. Vol. 300. P. 385–392.
28. Fouqueray B, Suberville S, Isaka Y et al. Reduction of proteinuria in anti-glomerular basement membrane nephritis by interleukin-10 (IL-10) gene transfer // J. Am. Soc. Nephrol. 1996. Vol. 7 (9). P. 2259–2259.
29. Fouqueray B, Boutard V, Phillipe C et al. Mesangial cell-derived interleukin-10 modulates mesangial cell response to lipoipolysaccharide // Am. J. Pathol. 1995. Vol. 147. P. 176–182.
30. Godson C, Mitchell S, Harvey K et al. Cutting edge: Lipoxins rapidly stimulate nonphagocytic phagocytosis of apoptotic neutrophils by monocyte-derived macrophages // J. Immunol. 2000. Vol. 164. P. 1663–1667.
31. Habn WH, Cho BS, Kim SK, Kang S. Interleukin-1 cluster gene polymorphism in childhood IgA nephropathy // Pediatr. Nephrol. 2009. Vol. 24 (7). P. 1329–1336.
32. Harrison EM, Sharpe E, Bellamy C.O et al. Heat shock protein 90-binding agents protect renal cells from oxidative stress and reduce kidney ischemia-reperfusion injury // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2008. Vol. 295. P. 397–405.
33. Hayakawa K, Meng Y, Hiramatsu N et al. Priming of glomerular mesangial cells by activated macrophages causes blunted responses to proinflammatory stimuli // J. Immunol. 2006. Vol. 176. P. 2529–2537.
34. Hernandez-Pando R, Pedraza-Chaverri J, Orozco-Estevez H et al. Histological and subcellular distribution of 65 and 70 kD heat shock proteins in experimental nephrotoxic injury // Exp. Toxic. Pathol. 1995. Vol. 47. P. 501–508.
35. Imai E, Hoover RL, Makita N et al. Localisation and relative abundance of 5-lipoxygenase, 15-lipoxygenase, 12-lipoxygenase and leukotriene A4 hydrolase gene expression in cultured glomerular cells (abstract) // J. Am. Soc. Nephrol. 1990. Vol. 1. P. 751.
36. Imai E, Isaka Y, Akagi Y et al. Gene transfer into the glomerulus by hemagglutinating virus of Japan (HVJ)-liposome method, in Genetic Manipulation of the kidney, edited by Kitamura M. // Exp. Nephrol. 1997. Vol. 5. P. 112–117.
37. Isbida H, Muchamuel T, Sakaguchi S et al. Continuous administration of anti-interleukin 10 antibodies delays onset of autoimmunity in NZB/W F1 mice // J. Exp. Med. 1994. Vol. 179. P. 305–310.
38. Jang H-S, Kim J, Kim J.I et al. Previous ischemia and reperfusion injury results in resistance of the kidney against subsequent ischemia and reperfusion insult in mice; a role for the Akt signal pathway // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. Vol. 27 (10). P. 3762–3770.
39. Jorgensen C, Gedon E, Jaquet C et al. Gastric administration of recombinant 65 kDa heat shock protein delays the severity of type II collagen induced arthritis in mice // J. Rheumatol. 1998. Vol. 25. P. 763–767.
40. Kaneda Y, Morishita R, Tomita N. Increased expression of DNA cointroduced with nuclear protein in adult rat liver // J. Mol. Med. 1995. Vol. 73. P. 289–297.
41. Katob T, Takahashi K, DeBoer DK et al. Renal hemodynamic actions of lipoxins in rats: A comparative physiological study // Am. J. Physiol. 1992. Vol. 263. P. 436–442.
42. Kaufmann SH. Heat shock protein and the immune response // Immunol. Today. 1990. Vol. 11. P. 129–136.
43. Kieran NA, Maderna P, Godson C. Lipoxins: potential anti-inflammatory, proresolution and antifibrotic mediators in renal disease // Kidney. Int. 2004. Vol. 65. P. 1145–1154.
44. Kitamura M. Creation of a reversible on/off system for site-specific *in vivo* control of exogenous gene activity in the renal glomerulus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. Vol. 93. P. 7387–7391.
45. Kitamura M. TGF- β as an endogenous defender against macrophage-triggered stromelysin gene expression in the glomerulus // J. Immunol. 1998. Vol. 160. P. 5163–5168.
46. Kitamura M, Burton S, English J et al. Transfer of a mutated gene encoding active transforming growth factor- β 1 suppresses mitogenesis and IL-1 response in the glomerulus // Kidney. Int. 1995. Vol. 48. P. 1747–1757.
47. Kitamura M, Fine MG. Concept of glomerular self-defense // Kidney. Intern. 1999. Vol. 55. P. 1639–1671.
48. Kitamura M, Suto TS. TGF- β and glomerulonephritis: Anti-inflammatory versus proscloerotic action // Nephrol. Dial. Transplant. 1997. Vol. 12. P. 669–679.
49. Kitching AR, Katerelos M, Mudge SJ et al. Interleukin-10 inhibits experimental mesangial proliferative glomerulonephritis // Clin. Exp. Immunol. 2002. Vol. 128. P. 36–43.
50. Komatsuda A, Wakui H, Imai H et al. Renal localization of the constitutive 73-kDa heat-shock protein in normal and PAN rats // Kidney Int. 1992. Vol. 41. P. 1204–1212.
51. Kuga S, Otsuka T, Niuro H et al. Suppression of superoxide anion production by interleukin-10 is accompanied by a down regulation of the genes for subunit proteins of NADPH oxidase // Exp. Hematol. 1996. Vol. 24. P. 151–157.
52. Lavoie JN, Hickey E, Weber LA et al. Modulation of actin microfilament dynamics and fluid phase pinocytosis by phosphorylation of heat shock protein 27 // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 268. P. 24210–24214.
53. Lee GJ, Roseman AM, Saibil HR et al. A small heat shock protein stably binds heat-denatured model substrates and can maintain a substrate in a folding-complement state // EMBO. J. 1997. Vol. 16. P. 659–671.
54. Lee TH, Horton CE, Kyan-Aung U et al. Lipoxin A4 and lipoxin B4 inhibit chemotactic responses of human neutrophils stimulated by leukotriene B4 and N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine // Clin. Sci. 1989. Vol. 77. P. 195–203.
55. Liu Z, Yang J, Chen Z et al. Gene polymorphism in IL-1 receptor antagonist affects its production by monocytes in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis // Chin. Med. J. 2001. Vol. 114 (12). P. 1313–1316.
56. Llorente L, Zou W, Levy Y et al. Role of interleukin-10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus // J. Exp. Med. 1995. Vol. 181. P. 839–844.
57. Luttrupp K, Lindholm B, Carrero JJ et al. Genetics/genomics in chronic kidney disease – towards personalized medicine? // Seminars. in Dialysis. 2009. Vol. 22 (4). P. 417–422.
58. Lydyard PM, van Eden W. Heat shock proteins: immunity and immunopathology // Immunol. Today. 1990. Vol. 11. P. 228–229.
59. Marti HP. Role of matrix metalloproteinases in the progression of renal lesion // Press. Med. 2000. Vol. 29. P. 811–817.
60. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization // Front. Biosci. 2008. Vol. 13. P. 453–461.
61. Masutani K, Tokumoto M, Nakashima H. Strong polarization toward Th1 immune response in ANCA-associated glomerulonephritis // Clin. Nephrol. 2003. Vol. 59. P. 395–405.
62. McMabon B, Mitchell S, Shattock R et al. Lipoxin, leukotriene and PDGF receptors cross-talk to regulate mesangial cell proliferation // FASEB. J. 2002. Vol. 16. P. 1817–1819.
63. McMabon B, Mitchell S, Brady HR, Godson C. Lipoxins: Revelation on resolution // Trends. Pharmacol. Sci. 2001. Vol. 8. P. 391–395.
64. Meblen P, Hickey E, Weber LA, Arrigo AP. Large unphosphorylated aggregates as the active form of hsp27 which controls intracellular reactive oxygen species and glutathione levels and generated a protection against TNF α in NIH-3T3-ras cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997. Vol. 241. P. 187–192.
65. Mosser DM. The many faces of macrophage activation // J. Leukoc. Biol. 2003. Vol. 73. P. 209–212.
66. Mueller T, Bidmon B, Pichler P et al. Urinary heat shock protein-72 excretion in clinical and experimental renal ischemia // Pediatr. Nephrol. 2003. Vol. 18. P. 97–99.
67. Multiboff G, Hightower LE. Cell surface expression of heat shock proteins and the immune response // Cell. Stress. Chaperones. 1996. Vol. 1. P. 167–176.
68. Nikolic-Paterson DJ, Lan HY, Hill PA, Vannice JL, Atkins RC. Suppression of experimental glomerulonephritis by the interleukin-1 receptor antagonist: Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 expression // J. Am. Soc. Nephrol. 1994. Vol. 4. P. 1695–1700.

69. *Obse T, Ota T, Kieran N, Godson C. et al.* Modulation of interferon-induced genes by lipoxin analogue in anti-glomerular basement membrane nephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 919–927.
70. *Olszina D.P., Pajkert D., Lauw F.N., van Deventer S.J.* Interleukin-10 inhibits the release of CC chemokines during human endotoxemia // *J. Infect. Dis.* 2000. Vol. 181. P. 613–620.
71. *Pandiyani P., Zheng L., Ishihara S. et al.* CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells // *Nat. Immunol.* 2007. Vol. 8. P. 1353–1362.
72. *Papayianni A., Serban C.N., Philips M.L. et al.* Transcellular biosynthesis of lipoxin A4 during adhesion of platelets and neutrophils in experimental immune complex glomerulonephritis // *Kidney. Int.* 1995. Vol. 47. P. 1295–1302.
73. *Paul A.G.A., van Kooten P.J.S., van Eden W., van der Zee R.* Highly autoproductive T cells specific for 60-kDa heat shock protein produce IL-4/IL-10 and IFN- γ and are protective in adjuvant arthritis // *J. Immunol.* 2000. Vol. 165. P. 7270–7277.
74. *Rauta V., Teppo A.-M., Törnroth T. et al.* C. Lower urinary interleukin-1 receptor antagonist excretion in IgA nephropathy than in Henoch-Schönlein nephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. 1785–1791.
75. *Romagnani S.* Biology of human Th1 and Th2 cells // *J. Clin. Immunol.* 1995. Vol. 15. P. 121–129.
76. *Scheffold A., Murphy K.M., Hofer T.* Competition for cytokines: T(reg) cells take all // *Nat. Immunol.* 2007. Vol. 8. P. 1285–1287.
77. *Sedor J.R., Nakazato Y., Konieczkowski M.* Interleukin-1 and the mesangial cell // *Kidney. Int.* 1992. Vol. 41. P. 595–599.
78. *Smoyer W.E., Gupta A., Mundel P. et al.* Altered expression of glomerular heat shock protein 27 in experimental nephrotic syndrome // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 97. P. 2697–2704.
79. *Sodin-Semrl S., Taddeo B., Tseng D. et al.* Lipoxin A4 inhibits IL-1 beta-induced IL-6, IL-8 and matrix metalloproteinase-3 production in human synovial fibroblasts and enhances synthesis of tissue inhibitors of metalloproteinases // *J. Immunol.* 2000. Vol. 164. P. 2660–2666.
80. *Stenwinkel P., Ketteler M., Jonson J.R., Lindholm B. et al.* IL-10, IL-6 and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia – The good, the bad, and the ugly // *Kidney. Int.* 2005. Vol. 67. P. 1216–1233.
81. *Sturfelt G., Roux-Lombard P., Wollheim F.A., Dayer J.-M.* Low levels of interleukin-1 receptor antagonist coincide with kidney involvement in systemic lupus erythematosus // *British. J. Rheumatology.* 1997. Vol. 36. P. 1283–1289.
82. *Taams L.S., van Amelsfort J.M., Tiemessen M.M. et al.* Modulation of monocyte/macrophage function by human CD4+/CD25+ regulatory T cells // *Hum. Immunol.* 2005. Vol. 66. P. 222–230.
83. *Tam F.W.K., Smith J., Cashman S.J. et al.* Glomerular expression of interleukin receptor antagonist and interleukin-1 β genes in antibody-mediated glomerulonephritis // *Am. J. Pathol.* 1994. Vol. 145. P. 126–136.
84. *Tipping P.G., Kitching A.R.* Th1 and Th2: what's new? // *Clin. and Exp. Immunol.* 2005. Vol. 142. P. 207–215.
85. *Tipping P.G., Kitching A.R., Huang X.R. et al.* Immune modulation with interleukin-4 and interleukin-10 prevent crescent formation and glomerular injury in experimental glomerulonephritis // *Eur. J. Immunol.* 1997. Vol. 27. P. 530–537.
86. *Trieb K., Blahovec H., Margreiter R. et al.* Heat shock protein expression in the transplanted human kidney // *Transplant. International.* 2005. Vol. 14 (5). P. 281–286.
87. *Tryggvason K., Heikkila P., Pettersson E. et al.* Can Alport syndrome be treated by gene therapy? // *Kidney. Int.* 1997. Vol. 51. P. 1493–1499.
88. *Tsagalis G.C., Nikolopoulou N., Sotsiou F. et al.* The Expression of heat shock proteins 27 and 70 in lupus nephritis // *Hospital. Chronicles.* 2006. Vol. 1 (3). P. 125–129.
89. *van Eden W., Tholet J.E.R., van der Zee R. et al.* Cloning of the mycobacterial epitope recognized by T lymphocyte in adjuvant arthritis // *Nature.* 1988. Vol. 331. P. 171–173.
90. *Venkataseshan V.S., Marquet E.* Heat shock protein 72/73 in normal and diseased kidneys // *Nephron.* 1996. Vol. 73. P. 442–449.
91. *Visse R., Nagase H.* Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry // *Circ. Res.* 2003. Vol. 92. P. 827–839.
92. *Wang Y.P., Zheng G., Lee V.W.S. et al.* *Ex vivo* programmed macrophages ameliorate experimental chronic inflammatory renal disease // *Kidney. Int.* 2007. Vol. 72. P. 290–299.
93. *Wang Y.P., Kairaitis L., Tay Y.C., Wang Y., Harris D.C.H.* Reconstitution of CD4+ T cells protects renal injury in SCID mice with adriamycin nephropathy (abstract) // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 644.
94. *Wanidvoranun C., Strober W.* Predominant role of tumor necrosis factor- α in human monocyte IL-10 synthesis // *J. Immunol.* 1993. Vol. 151. P. 6853–6861.
95. *Welch W.J.* Mammalian stress response: Cell physiology, structure/function of stress proteins, and implication for medicine and disease // *Physiol. Rev.* 1992. Vol. 72. P. 1063–1081.
96. *Wilson H.M., Walbaum D., Rees A.J.* Macrophages and the kidney // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004. Vol. 13. P. 285–290.
97. *Wojtowicz-Praga S.M., Dickson R.M., Hawkins M.J. et al.* Matrix metalloproteinase's inhibitors // *Invest. New Drugs.* 1997. Vol. 15. P. 61–75.
98. *Wu S.-H., Liao P.-Y., Yin P.-L. et al.* Elevated expression of 15-lipoxygenase and lipoxin A4 in children with acute poststreptococcal glomerulonephritis // *An. J. Pathol.* 2009. Vol. 174. P. 115–122.
99. *Wu S.-H., Liao P.-Y., Yin P.-L. et al.* Inverse temporal changes of lipoxin A4 and leukotrienes in children with Henoch-Schönlein purpura // *Prostaglandins, Leukotrienes and essential fatty acids.* 2009. Vol. 80 (4). P. 177–183.
100. *Yokoo T., Kitamura M.* IL-1 β depressed expression of the 70-kilodalton heat shock protein and sensitizes glomerular cells to oxidant-initiated apoptosis // *J. Immunol.* 1997. Vol. 272. P. 18033–18037.
101. *Zwiech R., Kacprzyk F., Szuflet A., Nowicki M.* Prognostic values of serum concentration and urinary excretion of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor receptors type I and II in patients with IgA nephropathy // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2005. Vol. 113 (4). P. 326–333.

Дата получения статьи: 22.04.13

Дата принятия к печати: 1.06.13