

Патогенетические основы нефросклероза (Обзор литературы)

С.С. Паунова

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Pathogenesis of renal scarring

Review

S.S. Paunova

Ключевые слова: цитокины, факторы роста, оксид азота, простагландины, воспаление, фиброгенез, апоптоз.

Прогрессирование всех почечных болезней характеризует одна общая черта – клеточная пролиферация с последующим накоплением внеклеточного матрикса и сморщиванием ткани. При этом гломерулосклероз и фиброз интерстиция являются ключевыми элементами в развитии терминальной стадии почечной недостаточности. Исследования последних лет указывают на возможность влияния ряда факторов (гуморальных и клеточных) на процесс фиброгенеза. Согласно законам общей патологии в ответ на повреждение (механическое или инфекционное) клетки вырабатывают комплекс вазоактивных, про- и противовоспалительных, просклеротических и проапоптотических медиаторов. Результаты многочисленных исследований, приведенные в обзоре, свидетельствуют о существовании механизмов интеграции комплекса медиаторов воспаления, дисбаланс которых обуславливает развитие фиброза в поврежденных тканях, что особенно важно при болезнях почек у детей.

Proliferation of interstitial fibroblasts and excessive deposition of interstitial extracellular matrix leading to fibrosis is typical for progression of all renal diseases. Recent investigations show the crucial role of vasoactive, pro- and anti-inflammatory, proapoptotic mediators and growth factors in renal scar formation. The review describes the main pathways of nephrosclerosis development in view of integral interaction of different mediators.

Прогрессирование всех почечных болезней характеризует одна общая черта – клеточная пролиферация с последующим накоплением внеклеточного матрикса и сморщиванием ткани [44]. При этом гломерулосклероз и фиброз интерстиция являются ключевыми элементами в развитии терминальной стадии почечной недостаточности. Исследования последних лет указывают на возможность влияния ряда факторов (гуморальных и клеточных) на процесс фиброгенеза.

Согласно законам общей патологии в ответ на повреждение (механическое или инфекционное) клетки вырабатывают комплекс вазоактивных, про- и противовоспалительных, просклеротических и проапоптотических медиаторов. Регуляция межклеточных взаимодействий, контроль над правильностью и адекватностью биохимических реакций, происходящих при этом, осуществляется генами, кодирующими синтез множества указанных биологически активных соединений и их рецепторов [2, 34, 41]. Нарушение структуры гена может приводить к дисбалансу систем разнонаправленного действия (например, про- и противовоспалительных или про- и проапоптотических) и формированию очага склерозирования ткани [54, 58, 59].

При длительном повреждении ткани происходит значительное накопление в крови агрессивных соединений (гуморальных медиаторов воспаления), оказывающих влияние как непосредственно на клетки

органа-мишени, так и на основные клеточные элементы воспаления, привлекая их в очаг альтерации. В почке они представлены мезангиальными, проксимальными тубулярными клетками, а также макрофагами (моноцитами), фибробластами и миофибробластами [3, 4, 8, 18, 24, 27, 51].

Наиболее значимым гуморальным медиатором воспаления является **фактор некроза опухоли** (ФНО- α), или лимфотоксин. Он представляет собой полипептид, продуцируемый моноцитами/макрофагами, эндотелием, в особых случаях – активированными Т-лимфоцитами, и оказывает цитотоксическое, иммуномодулирующее и провоспалительное действие, способствуя накоплению в крови комплекса свободных радикалов и перекиси водорода [19, 61, 68]. В результате высвобождения ФНО- α повышается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов и возникает внутрисосудистый тромбоз [30]. Также фактор некроза опухоли увеличивает синтез нейтрофилами и моноцитами молекул эндотелиальной лейкоцитарной и внутрисосудистой адгезии. Провоспалительный эффект ФНО- α усиливается тем, что он способен индуцировать синтез других провоспалительных соединений, обладающих хемоаттрактивным действием, таких, как ИЛ-1, -6, -8, которые активируют макрофаги и Т-лимфоциты и регулируют миграцию и дегрануляцию нейтрофилов [30].

ИЛ-1 β также относится к семейству провоспалитель-

Адрес для переписки: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 89, кв. 88. Паунова Светлана Стояновна

Телефон: 959-88-66 (р.), 959-88-68 (р.)

E-mail: ss_paunova@public.mtu.ru

ных цитокинов. Он синтезируется в очаге воспаления в основном активированными макрофагами и является основным медиатором системной воспалительной реакции. Действие его отличается синергизмом с ФНО- α [28]. ИЛ-1 считается одним из важных факторов повреждения почечной ткани. *In vitro* он тормозит рост культуры почечных клеток [76]. ИЛ-1 влияет не только на прогрессирование гломерулопатий, стимулируя синтез молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), но и на развитие фиброза почечного интерстиция. При этом он усиливает пролиферацию фибробластов с нетипичным цитокиновым профилем (отвечающих на воздействия ИЛ-1, а не фактора роста фибробластов – ФРФ, как должно быть в норме) [48]. Поэтому, с точки зрения Т. Sugiura с соавт., назначение препаратов (например, пробукол), подавляющих влияние ИЛ-1 на клетки-мишени (фибробласты или мезангиальные клетки), может замедлять прогрессирование нефропатий [69].

Другим не менее важным участником процесса воспаления является **ИЛ-6**, который относится к группе медиаторов доиммунного воспаления и продуцируется в основном Т-лимфоцитами, макрофагами и клетками эндотелия в ответ на прямое раздражение микробными продуктами. Интерлейкин-6 стимулирует синтез печенью белков острой фазы, повышает выработку иммуноглобулина А и воздействует на центр терморегуляции в гипоталамусе, вызывая развитие лихорадки [37]. Ряд клинических исследований указывает на ведущую роль ИЛ-6 в развитии нефропатий у детей [64]. Высокая концентрация ИЛ-6 в моче тесно коррелировала с объемом и степенью поражения паренхимы почек при инфекции мочевой системы у грудных детей, выявленными при радиоизотопном сканировании с DMSA [62]. К. Tullus и соавт. (1997) обнаружили достоверное повышение содержания цитокина в моче больных в острой фазе пиелонефрита и предложили использовать определение его суточной экскреции в качестве критерия прогрессирования воспалительного процесса в почках [71]. Кроме того, отмечено существенное увеличение содержания ИЛ-6 в моче у детей с нарушением уродинамики, в частности, с рефлюкс-нефропатией. Гиперпродукция цитокина сочеталась с повышенной экспрессией его в канальцах почки по данным гистохимического анализа нефробиоптатов у этих больных [74]. Определение содержания ИЛ-6 в суточной моче предложено G. Ninan с соавт. в качестве неинвазивного метода диагностики нефросклероза при ПМР [56].

К многочисленному семейству провоспалительных цитокинов относится **ИЛ-8**, который представляет собой низкомолекулярный медиатор воспаления [46, 49]. Он принадлежит к группе хемокинов и продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, в основном ФНО и ИЛ-1. Основная функция ИЛ-8 заключается в том, что он активирует нейтрофилы и моноциты и вызывает их хемотаксис в очаг воспаления [63]. Этим, по-видимому, объясняется значимость цитокина в развитии бактериального воспаления в почках, при котором определяется увеличенная экскреция ИЛ-8 с мочой у больных с пиелонефритом по сравнению с таковой у пациентов с иммунокомплексным поражением почек [70]. Экспериментальные исследования L. Hang с соавт. установили ведущую роль ИЛ-8-рецепторов в развитии фиброза почечного интерстиция при остром

пиелонефрите. Дисфункция указанных структур привела к нарушению трансэпителиальной миграции нейтрофилов и формированию очагов нефросклероза [35].

Особое значение в развитии и течении воспалительного процесса придается **оксиду азота** (NO). На протяжении многих лет эта маленькая нестойкая молекула вызывала опасение анестезиологов и была столь нелюбима экологами и конструкторами двигателей внутреннего сгорания. Однако в 1992 г. окись азота получила звание «Молекулы года», присвоенное ей Американской ассоциацией развития науки и научным журналом «Science». И не случайно.

Многочисленные исследования подтвердили уникальность этой химической формы азота. NO по своей природе является вторичным мессенджером в большинстве клеток организма. Оксид азота регулирует межклеточные коммуникации, нейротрансмиссию, вазодилатацию, иммунологическую защиту и другие процессы [5–7, 16]. В небольших концентрациях он ингибирует экспрессию молекул адгезии, синтез цитокинов и хемокинов, трансмиграцию и адгезию лейкоцитов. В большом количестве NO обладает цитотоксическим и провоспалительным действием, взаимодействуя с другими медиаторами воспаления [23, 36]. Однако любопытно то, что клетки, производящие оксид азота в высокой концентрации, сами не страдают от его токсического эффекта. Этому способствуют своеобразные системы защиты. Так, макрофаги обладают GSH-GSSG-антиокислительным комплексом противодействия iNOS [23]. Эндотелиальные клетки не подвергаются воздействию NO благодаря внутриклеточному кальцию, который ингибирует активность гуанилатциклазы и eNOS [45].

В последнее время особое внимание уделяется участию оксида азота (NO) в развитии и прогрессировании нефропатий [17, 21, 40, 78].

Известно, что в синтезе оксида азота из L-аргинина принимают участие три изоформы NO-синтазы (NOS): индуцибельная макрофагальная (iNOS), конститутивная эндотелиальная (eNOS) и конститутивная нейрональная (nNOS).

iNOS присутствует в различных клетках, в том числе в гломерулярном мезангии и тубулярных эпителиальных клетках. Эта изоформа NO-синтазы вовлекается в процессы неспецифического иммунитета и участвует в комплексном механизме тканевого повреждения в качестве медиатора воспалительной реакции и апоптоза [14, 78]. Под воздействием iNOS происходит повреждение гломерул и накопление внеклеточного матрикса в них и в тубулоинтерстициальном пространстве. Что касается двух других изоформ NOS, то существуют сведения об их участии в развитии тубулоинтерстициального фиброза [40].

В нормальной жизнедеятельности почек оксид азота необходим для поддержания местного тонуса артериол, реабсорбции натрия канальцами, пролиферации мезангиальных клеток наряду с регуляцией синтеза белков внеклеточного матрикса [13, 53].

Данные о действии оксида азота при почечной патологии разноречивы. Так, существуют сведения о провоспалительном действии оксида азота, синтезируемого при участии iNOS, вырабатываемой активированными макрофагами наряду с множеством других медиаторов

воспаления (ИЛ-2, -10, трансформирующий фактор роста- β) [40]. С другой стороны, по данным R. Zamora и соавт., увеличение продукции eNOS и nNOS приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов и замедлению развития мезангиального и тубулоинтерстициального фиброза [78].

Подводя итог сказанному о первой (индукционной) части воспалительного процесса, следует обратить внимание на естественное желание исследователей найти какой-либо лекарственный препарат, способный влиять на медиаторы воспаления и соответственно на исход процесса.

Таким препаратом оказался астаксантин из группы каротиноидов, не имеющих эффекта витамина А. S.J. Lee и соавт. исследовали *in vitro* и *in vivo* его влияние на продукцию оксида азота, простагландина E2, экспрессию iNOS, циклооксигеназы-2, ФНО и ИЛ-1. Оказалось, что астаксантин ингибировал синтез провоспалительных цитокинов в культуре макрофагов и значительно снижал уровень NO, простагландина E2, ФНО и ИЛ-1 в сыворотке крови мышей. Более того, препарат блокировал ядерную транслокацию NF- κ B-субъединицы p65 и ингибировал I(карра)В-киназу. Иными словами, астаксантин проявил выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие, воздействуя на гены, кодирующие продукцию оксида азота и медиаторов воспаления, что послужило основанием предложить использование препарата в качестве компонента противовоспалительной терапии [47].

Как любой аутохтонный («типовой, стадийный») патологический процесс, воспаление развивается по определенным внутренним законам при участии каскадного принципа под управлением химических регуляторов, возникающих, действующих и инактивируемых в самом очаге воспаления. Не только развертывание процесса, но и его обратная динамика управляются автономными местными химическими сигналами. Поэтому окончание воспалительного процесса следует расценивать не как истощение запаса провоспалительных факторов, а как накопление и действие специальных противовоспалительных медиаторов [3].

Одним из важнейших представителей этого класса «протективных» соединений является **ИЛ-10**, который может рассматриваться как антагонист ряда цитокинов. Он подавляет секрецию активированными моноцитами ИЛ-1, -6, -8, ФНО, являясь ингибитором активности макрофагов [12, 20, 22]. M. Goldman и P. Stordeur назвали ИЛ-10 основным антистрессовым цитокином, оценивая по достоинству его противовоспалительный эффект и приравнивая его по силе действия к глюкокортикоидам и производным арахидоновой кислоты [32]. В эксперименте *in vitro* применение ИЛ-10 в культуре клеток приводило к выраженному замедлению миграции нейтрофилов, индуцируемой ИЛ-8, и торможению хемотаксиса моноцитов. Эти результаты дали основание исследователям предложить ИЛ-10 в качестве препарата для иммуномодулирующей терапии [72]. Назначение цитокина крысам с мезангиопротлиферативным гломерулонефритом привело к значительному замедлению роста клеток мезангия как непосредственно под влиянием ИЛ-10, так и в результате уменьшения инфильтрации тканей макрофагами [43].

Для успешного завершения воспаления необходимо

затухание острых альтеративных и экссудативных проявлений. Это возможно при условии полной деструкции поврежденной ткани или устранении инфекционного агента. Вторым необходимым условием перехода к репаративным процессам является накопление ингибиторов экссудации и литических ферментов, инактиваторов провоспалительных медиаторов, антикоагулянтов и фибринолитиков.

В дальнейшем, в зависимости от степени и объема поражения, заживление может идти по двум направлениям: регенерация и фиброплазия (рис. 1). На этой стадии воспаления основную роль играют **ростовые факторы**, основным источником которых являются местные макрофаги. Хемотаксис, активация и пролиферация главных «действующих лиц» фиброплазии – фибробластов, стимуляция синтеза ими составляющих межклеточного матрикса, подавление активности матрикс-разрушающих ферментов происходят под воздействием **фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста, инсулиноподобного фактора роста-1, ИЛ-1 и др.** [3].

Основным молекулярным компонентом фиброза является коллаген, который присутствует не только в коллагеновых волокнах и базальной мембране, но и в аморфном веществе соединительной ткани. Известно более 19 разновидностей коллагена [29, 52, 60]. Наиболее важными для процесса заживления являются типы: 1-й и 3-й (продукты фибробластов, появляются в грануляциях при заживлении), 4-й (нефибрилярный, универсальный для всех мембран, в том числе гломерулярной, синтезируемый в эндотелиоцитах) и 5-й (тонковолокнистый компонент основного вещества и сосудистой стенки, вырабатывается эндотелием).

Процесс коллагеногенеза в репаративной стадии воспаления регулируется рядом сигнальных молекул, главными из которых являются также ростовые факторы (рис. 2).

Исследования последних лет свидетельствуют о фундаментальном значении **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы** в процессе склерозирования тканей, в частности почечной паренхимы.

При этом классическое представление об **ангиотензине II** (АНГ II) как о вазоактивном соединении, участвующем в регуляции местной и системной гемо-

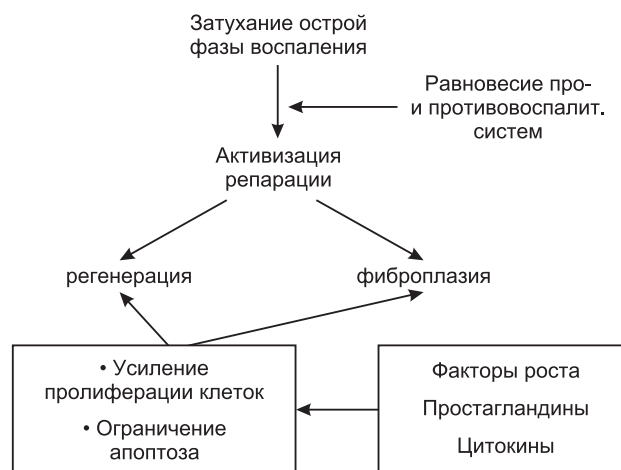


Рис. 1. Общепатологические закономерности репарации тканей

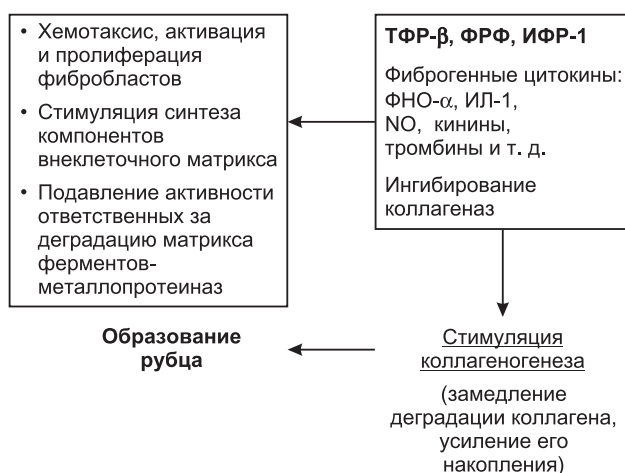


Рис. 2. Факторы регуляции процесса склерозирования

динамики, расширяется за счет данных, подтверждающих роль АНГ II как истинного цитокина в развитии почечной патологии [26, 65, 77]. Исследования G. Wolf, E.G. Neilson (1993), J. Egido (1996) и др. показали, что АНГ II представляет собой фактор роста почки, регулирующий рост клеток, синтез и деградацию внеклеточного матрикса [26, 77].

АНГ II вызывает фенотипические изменения фибробластов, превращая их в миофибробласты (α -гладкомышечные актин-позитивные клетки). Пролiferирующие активизированные фибробласты могут занимать перигломерулярные и перитубулярные пространства, способствуя отложению матрикса в тубулоинтерстициальной зоне. При этом присутствие миофибробластов в интерстиции тесно коррелирует с распространённостью тубулоинтерстициального склероза и прогнозом состояния функций почек при нефропатиях [50]. *In vitro* показано, что АНГ II также может вызывать рост клеток посредством взаимодействия с AT1-рецепторами и их апоптоз посредством взаимодействия с AT2-рецепторами [25].

В последнее время вновь возрос интерес к производным арахидоновой кислоты, в частности к простагландинам (ПГ), которые представляют собой сигнальные молекулы и являются регуляторами основных жизненных процессов (клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза) [10, 15, 38].

Хорошо изучены факты, касающиеся участия простагландин в процессе воспаления. В 1969 г. A.L. Willis впервые обнаружил большое количество этих соединений в экссудате у крыс при искусственно вызванном воспалении [75]. Преимущественно это были простагландины группы E. Десять лет спустя N. Arhut и соавт. [11] и M. Glaff [31] также в эксперименте доказали участие ПГ в остром воспалительном процессе (в основном ПГЕ и ПГF_{2α}).

При остром воспалении ПГЕ₂ является мощным провоспалительным фактором, участвуя в сосудисто-экссудативном компоненте воспаления [38, 67] и в формировании комплекса комплемента, оседающего на клеточной мембране [66]. При хроническом воспалительном процессе ПГЕ₂ может оказывать некоторое противовоспалительное действие в результате ингибирования лимфоцитарной активности и снижения высвобождения лизосомальных энзимов [33]. С другой

стороны, согласно данным современных исследований, разрешение воспалительного процесса может происходить благодаря стимуляции апоптоза в активированных макрофагах под воздействием циклопентеновых простагландин, в частности простаглицлина [39]. При этом гибель лимфоцитов может происходить при отсутствии других сигналов клеточной смерти [55]. Это свойство простаглицлина связано, скорее всего, именно с особенностями его строения. Доказано, что циклопентеновое кольцо само по себе способно в малых дозах (0,25 мкмоль) значительно усиливать апоптоз [73].

Простаглицлин E наравне с простаглицлином может выступать в роли индуктора апоптоза. Кроме того, он стимулирует синтез макрофагами ИЛ-6 [15, 57]. С другой стороны, интраперитонеальное введение ПГЕ крысам приводило к выраженной пролиферации раковых клеток в толстом кишечнике и замедлению процесса апоптоза в очаге неогенеза [42].

Являясь физиологически активными соединениями, простагландин участвуют в регуляции многих функций почек и посредством этого способствуют поддержанию постоянства гомеостаза внутренней среды организма.

Образующиеся в почках простагландин не запасаются в клетках, а секретируются и, как принято считать, действуют местно, что оправдывает причисление их к классу тканевых регуляторов [1, 9].

Простаглицлины, в особенности группы E, воздействуют в большей степени на локальный, чем на системный гомеостаз и обладают цитопротекторными свойствами. Когда почка и ее функции находятся под воздействием стресса или в условиях почечного заболевания, простаглицлины становятся важным средством защиты от неблагоприятных воздействий, так как имеют локальный синтез и действие [66].

В заключение следует отметить, что проведенные исследования свидетельствуют о существовании механизмов интеграции многочисленных медиаторов воспаления, дисбаланс которых обуславливает развитие фиброза в поврежденных тканях, что особенно важно при болезнях почек у детей.

Несомненно, исследования в области патофизиологии нефросклероза открывают широкие возможности для предупреждения, прогнозирования течения и исхода хронических заболеваний почек и выбора патогенетически обусловленного лечения этих состояний.

Литература

1. Берхин Е.Б. Фармакология почек и ее физиологические основы. М.: Медицина, 1979: 336.
2. Галанкин В.Н., Токмаков А.М. Проблемы воспаления с позиций теории и практики. М.: УДН, 1991: 120.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. СПб.: Элби-СПб, 1999: 618.
4. Кучеренко А.Г., Паунова С.С., Смирнов И.Е., Хворостов И.Н. Цитокины при некоторых формах обструктивных уропатий у детей. Вопросы современной педиатрии 2004; 3; 2: 82–83.
5. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин – окись азота. Патол. физиология и эксперим. тер. 1996; 1: 34–39.
6. Марков Х.М. Окись азота в физиологии и патологии почек. Вестник РАМН 1996; 7: 73–78.
7. Марков Х.М. Окись азота и окись углерода – новый класс сигнальных молекул. Успехи физиол. наук 1996; 27; 4: 30–43.
8. Ратнер М.Я. Современные представления о значении медиаторов в патогенезе фиброза почечного интерстиция. Тер. архив 1997; 12: 87–88.
9. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология.

М.: Медицина, 2000: 429.

10. Шульчик М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса. Арх. патол. 1997; 59; 2: 3–9.

11. Arhult H., Bruke K., Frolich J. Prostaglandin D2 is the prevailing prostaglandin in the acute inflammatory exudates of urate arthritis in chicken. Br J Pharmacol 1979; 65: 357–359.

12. Armstrong L., Jordan N., Millar A. Interleukin 10 (IL-10) regulation of tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes. Thorax 1996; 51: 143–149.

13. Bachmann S., Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization and function. Am J Kidney Dis 1994; 24; 1: 112–129.

14. Bando M., Hasegawa M., Tsuboi Y. et al. The mycotoxin penicillin acid inhibits Fas Ligand-induced apoptosis by blocking self-processing of caspase-8 in death-inducing signaling complex. J Biol Chem 2003; 278; 8: 5786–5793.

15. Bayston T., Ramessur S., Reise J. et al. Prostaglandin E2 receptors in abdominal aortic aneurysm and human aortic smooth muscle cells. J Vasc Surg 2003; 38; 2: 354–359.

16. Bredt D., Snyder S. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. Neuron 1992; 8: 3–11.

17. Cachofeiro V., Fortepiani L.A., Navarro-Cid J. et al. Renal dysfunction after chronic blockade of nitric oxide synthesis. Antioxid Redox Signal 2002; 4; 6: 885–891.

18. Cattell V. Macrophages in acute glomerular inflammation. Kidney Int 1994; 45: 945–952.

19. Charles P., Elliott M., Davis D. et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors and acute-phase proteins following anty TNF- α therapy of rheumatoid arthritis. J Immunol 1999; 163: 1521–1528.

20. Chernoff A.E., Granowitz E.V., Shapiro L. et al. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. Inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. J Immunol 1995; 154: 5492–5499.

21. Chertin B., Rolle U., Farkas A., Puri P. The role of nitric oxide in reflux nephropathy. Pediatr Surg Int 2002; 18: 630–634.

22. Clarke C.J., Hales A., Hunt A., Foxwell B.M. IL-10-mediated suppression of TNF- α production is independent of its ability to inhibit NF kappa B activity. Eur J Immunol 1998; 28: 1719–1726.

23. Coleman J.W. Nitric oxide in immunity and inflammation. Int Immunopharmacol 2001; 1: 1397–1406.

24. Daba M., van Kooten C. Is the proximal tubular cell a proinflammatory cell? Nephrol Dial Transpl 2000; 15; S6: 41–43.

25. Diep Q.N., Li J.S., Schiffman E.L. *In vivo* study of AT₁ and AT₂ angiotensin receptors in apoptosis in rat blood vessels. Hypertension 1999; 34: 617–624.

26. Egidio J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. Kidney Int 1996; 49: 578–597.

27. El Nabas A.M. Progression of chronic renal failure. In: Johnson R.J., Feehally J., eds. Comprehensive Clinical Nephrology. New York: Mosby Harcourt 2000; 67–1–67–10.

28. Franzen R., Pautz A., Bräutigam L. et al. Interleukin-1 β Induces Chronic Activation and *de Novo* Synthesis of Neutral Ceramide in Renal Mesangial Cells. J Biol Chem 2001; 276; 38: 35 382–35 389.

29. Fukui N., McAlinden A., Zhu Y. et al. Processing of type II procollagen amino propeptide by matrix metalloproteinases. J Biol Chem 2002; 277; 3: 2193–2201.

30. Giraudo E., Primo L., Audero E. et al. Tumor necrosis factor- α regulates expression of vascular endothelial growth factor receptor-2 and its co-receptor neuropilin-1 in human vascular endothelial cells. J Biol Chem 1998; 273: 22 128–22 135.

31. Glaff M., Peskar G., Brune K. Leucocytes and prostaglandins in acute inflammation. Experimentis 1974; 30: 1257–1259.

32. Goldman M., Stordeur P. Interleukin-10 as a anti-stress cytokine. European Cytokine Network 1997; 8; 3: 301–302.

33. Goodwin J.S., Cennpers J. Regulation of the immune response by prostaglandins. J Clin Immunol 1983; 3: 295–315.

34. Ha H., Lee H.B. Oxidative stress in diabetic nephropathy: basic and clinical information. Curr Diab Rep 2001; 1; 3: 282–287.

35. Hang L., Frendeus B., Godaly G., Svanborg C. Interleukine-8 receptor knockout mice have subepithelial neutrophil entrapment and renal scarring following acute pyelonephritis. J Infect Dis 2000; 182; 6: 1738–1748.

36. Heierbolzer C., Kalff J.C., Billiar T.R. et al. Induced nitric oxide promotes intestinal inflammation follow hemorrhagic shock. Am J Physiol Gastrointest Live. Physiol 2004; 286; 2: G225–233.

37. Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T. Interleukine-6 and acute phase response. Biochem 1990; 265: 621–636.

38. Hellivell R.J., Adams L.F., Mitchell M.D. Prostaglandin synthases: recent developments and novel hypothesis. Prostaglandins Leukot

Essent Fatty Acids 2004; 70; 2: 101–113.

39. Hortelano S., Castrillo A., Alvarez A.M., Boscá L. Contribution of cyclopentenone prostaglandins to the resolution of inflammation through the potentiation of apoptosis in activated macrophages. The Journal of Immunology 2000; 165: 6525–6531.

40. Huang A., Palmer L.S., Hom D. et al. The role of nitric oxide in obstructive nephropathy. J Urol 2000; 163: 1276–1281.

41. Jiang Z., Seo J.Y., Ha H., Lee E.A., Kim Y.S., Han D.C., Ub S.T., Park C.S., Lee H.B. Reactive oxygen species mediate TGF- β 1-induced plasminogen activator inhibitor-1 upregulation in mesangial cells. Biochem Biophys Res Commun 2003; 309; 4: 961–966.

42. Kawamori T., Uchiya N., Sugimura T., Wakabayashi K. Enhancement of colon carcinogenesis by prostaglandin E2 administration. Carcinogenesis 2003; 24; 5: 985–990.

43. Kitching A.R., Katerolos M., Mudge S.J. et al. Interleukin-10 inhibits experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. Clin Exp Immunol 2002; 128; 1: 36–43.

44. Klabr S., Schreiner G., Ichikawa I. The progression of renal disease. N Engl J Med 1988; 318: 1657–1666.

45. Knowles R., Palacios M., Palmer R.M. et al. Formation of nitric oxide from L-arginine in central nervous system: a transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. Proc Nat Acad Sci USA 1989; 86: 5159–5162.

46. Kunkel S.L., Lukacs N., Kasama T., Strieter R.M. The role of chemokines in inflammatory joint disease. J Leukoc Biol 1996; 59: 6–12.

47. Lee S.J., Bai S.K., Lee K.S. Astaxanthin inhibits oxide production and inflammatory gene expression by suppressing I(kappa)B kinase-dependent kappaB activation. Mol Cells 2003; 16; 1: 97–105.

48. Lonnemann G., Shapiro L., Engler-Blum G. et al. Cytokines in human renal interstitial fibrosis. I. Interleukin-1 is a paracrine growth factor for cultured fibrosis-derived kidney fibroblasts. Kidney Int 1995; 47; 3: 837–844.

49. Medzhitov R., Janeway C.A. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. Curr Opin Immunol 1997; 9: 4–9.

50. Mezzano S., Droguett M.A., Burgos M.E. et al. Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokines and myofibroblasts in human membranous nephropathy. Kidney Int 2000; 57: 147–158.

51. Mezzano S., Ruiz-Ortega M., Egido J. Angiotensin II and Renal Fibrosis. Hypertension 2001; 38: 635–640.

52. Miyabara M., Njieha F.K., Prockop D.J. Formation of collagen fibrils *in vitro* by cleavage of procollagen with procollagen proteinases. J Biol Chem 1982; 257; 14: 8442–8448.

53. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43: 109–142.

54. Nagata S. Apoptosis by death factor. Cell 1997; 88: 355–365.

55. Nencioni A., Lauber K., Grunebach F. et al. Cyclopentenone prostaglandins induce lymphocyte apoptosis activating mitochondrial apoptosis pathway independent of external death receptor signaling. J Immunol 2003; 171; 10: 5148–5156.

56. Ninan G.K., Jutley R.S., Eremin O. Urinary cytokines as markers of reflux nephropathy. J Urol 1999; 162; 5: 1739–1742.

57. Noguchi K., Endo H., Kondo H., Ishikawa I. Prostaglandin F2 α upregulates interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. J Periodont Res 2001; 36; 2: 80–87.

58. Ozen S., Alikasifoglu M., Tuncbilek E. et al. Polymorphisms in angiotensin converting enzyme gene and reflux nephropathy: A genetic predisposition to scar formation? Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2031–2033.

59. Ozen S., Alikasifoglu M., Saatci U. et al. Implications of certain genetic polymorphisms in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE gene polymorphism. AJKD 1999; 34; 1: 140–145.

60. Prockop D.J. et al. The biosynthesis of collagen and its disorders (first of two parts). New Engl J Med 1979; 301; 1: 13–23, Idem: 301; 2: 77–85.

61. Rahman I., Gilmour P.S., Jimenez L.A., MacNee W. Oxidative stress and TNF- α induce histone acetylation and NF- κ B/AP-1 activation in alveolar epithelial cells: potential mechanism in gene transcription in lung inflammation. Mol Cell Biochem 2002; 234–235; 1–2: 239–248.

62. Rolidis E., Papachristou F., Gioulekas E. et al. Increased urine IL-6 concentrations correlate with pyelonephritic changes on 99-Tc-Di-mercaptosuccinic acid scan in neonates with urinary tract infections. J Infect Diseases 1999; 180: 904–907.

63. Rosenberg H.F. Inflammation, Basic Principles and Clinical Correlates (ed. J.I. Gallin and R. Snyderman). Eosinophils, 3rd edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia: 1999: 61–76.

64. Rovin B. Chemokines as therapeutic targets in renal inflamma-

tion. Am J Kidney Dis 1999; 34; 4: 761–767.

65. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y. et al. Proinflammatory actions of angiotensin II. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001; 10: 321–329.

66. Schlondorff D. Renal prostaglandins synthesis. Sites of production and specific actions of prostaglandins. Am J Med 1986; 81: S. 2B; 1–11.

67. Stork JE. et al. Eicosanoids in experimental and human renal diseases. Am J Med 1986; 80; S1A: 34–35.

68. Subauste M.C., Choi D.C., Proud D. Transient exposure of human bronchial epithelial cells to cytokines leads to persistent increased expression of ICAM-1. Inflammation 2001; 25; 6: 373–380.

69. Sugiura T, Wada A, Moriyama T. et al. Probucol suppress ICAM-1 expression in rat mesangial cells, possible role of IL-1. Kidney Int Suppl 1999; 71: S167–70.

70. Tikhonov I, Rebenok A, Chyzh A. A study of interleukin-8 and glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2556–2561.

71. Tullus K, Escobar-Billing R, Fituri O. et al. Soluble receptors to tumor necrosis factor and interleukine-6 in urine during acute pyelonephritis. Acta Paediatr 1997; 86: 1198–1202.

72. Viciosj M.-A, Garaud J.-J, Reglier-Poupet H. et al. Moderate inhibitory effect of interleukin-10 on human neutrophil and monocyte chemotaxis *in vitro*. European Cytokine Network 1998; 9; 3: 247–254.

73. Vosseler CA, Erl W, Weber P.C. Structural requirements of cyclopentenone prostaglandins to induce endothelial cell apoptosis. Biochem Biophys Res Commun 2003; 307; 2: 322–326.

74. Wang J, Konda R, Sato H. et al. Clinical significance of urinary interleukin-6 in children with reflux nephropathy. J Urol 2001; 165; 1: 210–214.

75. Willis AL. Rebase of histamines, kinin and prostaglandins during

carrageenin-induced inflammation in rat. In: Montegazza F, Forton E.W. (eds). Prostaglandins, Peptides and Amines. London: Academic Press 1969: 33–38.

76. Wilmer WA, Tan LC, Dickerson JA. et al. Interleukin-1 β Induction of Mitogen-activated Protein Kinases in Human Mesangial Cells. JBC 1997; 272; 16: 10 877–10 881.

77. Wolf G, Neilson E.G. Angiotensin II as a renal growth factor. J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1531–1540.

78. Zamora R, Vodovotz Y, Billiar TR. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases. Mol Med 2000; 6: 347–373.

Эффективность и токсичность циклоспорина А. Мониторинг концентрации (Обзор литературы)

Т.С. Вознесенская
НЦЗД РАМН, г. Москва

Efficacy and toxicity of cyclosporine A: blood concentration monitoring Review

T.S. Voznesenskaya

Ключевые слова: циклоспорин А, эффективность, токсичность, нефротический синдром, трансплантация.

Циклоспорин А хорошо известен как эффективный иммуносупрессивный препарат, используемый в течение последних 15 лет при трансплантации органов [26, 39, 46]. С 1986 г. циклоспорин А применяется для лечения стероид-резистентного, стероид-зависимого и часторецидивирующего нефротического синдрома [5, 6, 18, 23, 43, 48, 51].

Его действие связывают с:

- подавлением продукции интерлейкина-2 [52];
- повышением селективности гломерулярного барьера [60];

– снижением плазмотока в гломерулах [27, 42, 61], в результате чего снижается протеинурия.

Терапия циклоспорином А позволяет достичь ремиссии нефротического синдрома у 30–70% больных [5, 6, 18, 23, 43, 48, 51].

Однако применение циклоспорина А имеет и побочные эффекты; у 41–82% больных выявляется гипертония, гиперхолестеринемия – у 35–52%, гиперлипидемия – у 55%, у 12–39% – тремор, у 7–43% – гиперплазия десен, у 2–13% – диабет, у 29–44% – гирсутизм. Также нередко наблюдается повышение уровня мо-

Адрес для переписки: г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62. НЦЗД РАМН
Телефон: 134-04-49. Вознесенская Татьяна Сергеевна