

# Медиаторы воспаления при остром повреждении почек (Обзор литературы)

**М.А. Хван**

**Национальный научный центр материнства и детства, г. Астана, Казахстан**

## Mediators of inflammation in acute kidney injury

*Review*

**M.A. Khvan**

**National institute for motherhood and childhood, Astana, Kazakhstan**

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, воспаление, цитокины.

Острое повреждение почек (ОПП) является независимым фактором риска заболеваемости и летальности. По современным представлениям, основную роль в патофизиологии ОПП играет воспаление. В различных моделях почечного повреждения (ишемических, септических, нефротоксических) продемонстрированы морфологические и/или функциональные изменения сосудистого эндотелия и/или канальцевого эпителия, сопровождающиеся привлечением в очаг повреждения лейкоцитов, включая нейтрофилы, макрофаги, натуральные киллеры и лимфоциты, с последующей инфильтрацией этими клетками ткани почки. Повреждающие факторы индуцируют синтез эндотелием и канальцевым эпителием воспалительных медиаторов, таких как цитокины и хемокины, что усиливает привлечение лейкоцитов в почечную ткань. Таким образом, воспаление является определяющим механизмом в инициации ОПП и обуславливает его длительность. В данном обзоре представлены современные сведения о медиаторах воспаления, участвующих в патогенезе ОПП.

Acute kidney injury (AKI) remains an independent risk factor for mortality and morbidity. Inflammation plays a major role in the pathophysiology of AKI. In ischemia, sepsis and nephrotoxic models the initial insult results in morphological and/or functional changes in vascular endothelial cells and/or in tubular epithelium. Then, leucocytes including neutrophils, macrophages, natural killer cells, and lymphocytes infiltrate into the injured kidneys. The injury induces the generation of inflammatory mediators like cytokines and chemokines by tubular and endothelial cells which contribute to the recruiting of leukocytes into the kidney. Thus, inflammation plays an important role in the initiation and extension phases of AKI. This review focuses on the inflammation mediators which contribute to the pathogenesis of AKI.

**Key words:** acute kidney injury, inflammation, cytokines.

Острое повреждение почек (ОПП), классически определяемое резким снижением почечной функции, ведущим к накоплению продуктов азотистого обмена, таких как азот мочевины крови и креатинин, несмотря на десятилетия научных изысканий, по сей день является всеобщей клинической проблемой и характеризуется высокой частотой заболеваемости [2, 6, 106, 112]. Смертность больных с тяжелым ОПП в течение последних десятилетий не имеет тенденции к снижению, оставаясь неприемлемо высокой у диализ-зависимых пациентов с ОПП (до 50–80%) [5, 6, 53, 69].

До настоящего времени не подтверждена эффективность ряда разработанных фармакологических препаратов для профилактики и лечения ОПП, и поэтому терапия по-прежнему ограничивается проведением сеансов диализа. Существует несколько причин, пре-

пятствующих развитию данного направления. Прежде всего необходимы биомаркеры, способные диагностировать ОПП до повышения сывороточного креатинина [116, 125], который, в свою очередь, является маркером скорости клубочковой фильтрации и, как следствие, уже развившегося ОПП, в то время как значительное почечное повреждение уже может возникнуть до момента повышения сывороточного креатинина. Во-вторых, патогенез ОПП в человеческой модели весьма сложен, разнообразен, вовлекает как эндотелиальные и эпителиальные механизмы, так и воспалительные реакции, а многие их аспекты остаются неясными и по настоящее время. И последнее. ОПП оказывает влияние на другие органы, особенно на легкие [38]. Прогнозирование повреждения других органов, а не только почек, может стать ключевым моментом в улучшении подходов лече-

**Адрес для переписки:** 010000, Казахстан, г. Астана, пр. Туран, 32, Национальный научный центр материнства и детства, отделение диализа

**Телефон:** +7-701-720-9449. М.А. Хван

**E-mail:** kbvanmarina@gmail.com

ния ОПП, так как экстраренальное повреждение может стать ведущей причиной летального исхода при ОПП.

Одной из основных причин ОПП является ишемическое повреждение. В последние годы появляется все больше свидетельств того, что воспалительный ответ играет одну из основных ролей при ОПП. Ишемия и/или реперфузия ведут к изменениям в эндотелии сосудов, эпителии канальцев и лейкоцитах, что приводит к нарушению гомеостаза иммунной системы почек [27, 28]. Следующее за ним воспаление ведет к гибели клеток паренхимы почек и развитию тяжелого ОПП. Воспалительный ответ может быть опосредован двумя разными, но связанными между собой компонентами иммунной системы: врожденным и приобретенным (адаптационным) иммунитетом. Врожденный иммунный ответ активируется очень рано при инфекционных или воспалительных состояниях, вызванных неспецифическими антигенами. В этом иммунном ответе принимают участие нейтрофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, натуральные киллеры и натуральные киллеры Т-лимфоцитов. В отличие от данного механизма приобретенный иммунитет отвечает на специфические антигены (патогенные или собственные мертвые клетки) спустя несколько дней и включает созревание дендритных клеток (ДК), антигенную презентацию, пролиферацию и активацию CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, а также взаимодействие Т- и В-лимфоцитов. Лейкоциты играют одну из ключевых ролей в обоих типах иммунитета посредством продукции провоспалительных цитокинов и презентации антигенов лимфоцитам. В последние годы все больше появляется свидетельств вовлечения в острое повреждение почек обоих путей иммунитета [63]. В данном обзоре предпринята попытка систематизировать и обобщить имеющиеся данные об участии различных медиаторов воспаления в патогенезе ОПП.

### Цитокины

Большое количество цитокинов, высвобождаемых лейкоцитами и почечным канальцевым эпителием в поврежденной почке, играют важную роль как в инициации, так и в распространении воспаления при ОПП. Наиболее изученными провоспалительными цитокинами/хемокинами на настоящий момент являются интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-10 (ИЛ-10), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), CXCL1 (ИЛ-8), интерлейкин-6 (ИЛ-6), макрофагальный белок воспаления 2 (MIP-2) и хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (MCP-1) [46, 62, 95, 97, 107].

Каспаза-1 известна в качестве провоспалительного активатора таких цитокинов, как ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18. Однако ни мыши с дефицитом ИЛ-1 $\beta$ , ни дикие виды мышей, которым вводился антагонист рецептора ИЛ-1, не были защищены от возникновения ишемического ОПП [48]. Таким образом, дальнейшие исследования были направлены на изучение ИЛ-18 как потенциального медиатора протекции от ишемического острого повреждения почек (иОПП) у мышей с дефицитом каспазы-1. ИЛ-18 является провоспалительным цитокином, продуцируемым проксимальными канальцами [36],

лимфоцитами [40], нейтрофилами [80] и макрофагами [50] во время ишемического повреждения. Активация ИЛ-18 каспазой-1 ведет к продукции цитокинов и хемокинов, активации Т-хелперов и пролиферации лимфоцитов. Опытным путем установлено, что мыши с дефицитом каспазы-1 защищены от ишемического ОПП (иОПП), как на функциональном, так и на гистологическом уровне. В свою очередь, данная защита обусловлена низкой конверсией предшественника ИЛ-18 в почках в зрелую форму [79]. В этом исследовании назначение антисыворотки, нейтрализующей ИЛ-18, также защищало от иОПП. В более позднем исследовании было определено, что у трансгенных мышей с избыточной продукцией ИЛ-18-связывающего белка (естественный ингибитор ИЛ-18) также не возникает ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) [51]. Исследования последних лет подтверждают важную патогенетическую роль ИЛ-18 в иОПП у мышей: профилактическое введение диким видам ИЛ-18-связывающего белка является ренопротективным, а мыши с дефицитом ИЛ-18 защищены от возникновения иОПП [119]. Следует отметить, что ИЛ-18-опосредованное иОПП имеет независимые нейтрофил- и макрофаг-опосредованные патогенетические механизмы [50, 80].

Цисплатин-индуцированное ОПП ассоциировано с ростом цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-18, а также нейтрофильной инфильтрацией почки [39]. Однако ни назначение антагониста рецептора к ИЛ-1, антисыворотки к ИЛ-18 или антител к нейтрофилам не привело к защите от цисплатин-индуцированного ОПП, также как и трансгенетически модифицированные мыши с избытком ИЛ-18-связывающего белка и мыши с отсутствием ИЛ-6 были подвержены возникновению цисплатин-индуцированного ОПП [39]. В то же время мыши с дефицитом каспазы-1 были защищены как от цисплатин-, так и от эндотоксин-опосредованного ОПП [41, 116]. Патогенетический механизм в обоих случаях остается неизученным.

Сильным провоспалительным цитокином и важным медиатором тканевого повреждения является фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Известно, что цисплатин-индуцированное ОПП ведет к синтезу ФНО- $\alpha$ . Как цисплатин-, так и эндотоксин-индуцированное ОПП частично опосредованы ФНО- $\alpha$ , а подавление высвобождения или действия этого цитокина защищает почку от токсического повреждения [66, 93, 94].

Провоспалительный цитокин ИЛ-6 может опосредовать иОПП [62, 84] и легочное повреждение у мышей с ОПП [65]. ИЛ-6 способен стимулировать клетки-мишени посредством растворимой формы рецептора к ИЛ-6 в процессе, получившем название трансигнального [98]. Возможно, механизм действия ИЛ-6 при иОПП связан с трансигнальной или STAT3-активацией в почечном канальцевом эпителии.

$\alpha$ -Меланоцит-стимулирующий гормон ( $\alpha$ -MSH), эндогенный цитокин, является важной противовоспалительной молекулой, ингибирующей ИЛ-8 и внутриклеточную молекулу адгезии 1 (ICAM-1), а также значительно снижающей почечное повреждение после ишемической реперфузии как в диких типах, так и в моделях с низким уровнем нейтрофилов или полным их отсутствием [20, 21].  $\alpha$ -MSH действует непосредственно в почечных канальцах, где он связывается с ме-

ланокартиновым рецептором (melanocortin receptor), ингибируя активацию генов, ведущих к воспалению и цитотоксическому почечному повреждению [20]. Имеются данные, что назначение AP214 (аналога Alpha-MSH) на животной модели снижает летальность при сепсис-индуцированном ОПП [33].

Другим сильным противовоспалительным цитокином, ингибирующим цитотоксический патогенетический путь при почечном повреждении, является ИЛ-10. Установлено, что ИЛ-10 обладает защитным действием как при ишемическом, так и при цисплатин-индуцированном ОПП. Предполагают, что данное свойство частично объясняется ингибированием ИЛ-10 генов, отвечающих за активацию и адгезию лейкоцитов [31].

Костно-морфогенетический белок-7 (BMP-7), член суперсемейства TGF- $\beta$ , имеет защитное свойство против ишемического повреждения, воздействуя на эпителий проксимальных канальцев, что ведет к снижению базальной и ФНО- $\alpha$ -стимулируемой экспрессии MCP-1 и ИЛ-8, а также снижает уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  [47].

### Хемокины

Хемокины представляют собой подгруппу цитокин-подобных молекул, которые играют основную роль в привлечении лейкоцитов в очаг воспаления, а также в регуляции Т-хелпер-1 и Т-хелпер-2 иммунного ответа. В зависимости от количества и расположения цистеиновых остатков в молекулярных цепях хемокины разделены на 4 подсемейства: CX<sub>3</sub>C, CC, C и CX<sub>3</sub>C [98]. В их индукции задействованы цитокины (ФНО-альфа, ИЛ-1 $\beta$ ), система комплемента, активные радикалы, NF- $\kappa$ B-система и TLR-связанный патогенетический путь [98]. Известно, что в животных моделях воспалительных почечных заболеваний участвует большое количество различных хемокинов и хемокиновых рецепторов [98].

Хемокиновый рецептор CCR1 регулирует поступление макрофагов и нейтрофилов в почки в ишемически-реперфузионной модели у мышей. Так, у диких типов мышей, получавших предварительное лечение специфическим CCR1-антагонистом VX471 и мышей с дефицитом CCR1 отмечалось значительное снижение количества нейтрофилов и макрофагов по сравнению с контрольной популяцией [44]. Кроме того, установлено, что мыши с дефицитом CCR1 имеют гораздо меньший процент CCR1-лиганд CCL3 (MIP-1 alpha) и CCL5 (RANTES).

Провоспалительные цитокины повышают экспрессию CX<sub>3</sub>C-хемокина, фракталкина на поврежденных эндотелиальных клетках. Фракталкиновый рецептор (CX<sub>3</sub>CR1) экспрессирован на натуральных киллерах (НК), моноцитах и некоторых CD8+ Т-лимфоцитах (Т-ЛФ) [113]. Фракталкин имеет муциноподобную ножку, которая выносит хемокиновый домен за пределы поверхности эпителиальной клетки, обеспечивая тем самым презентацию CX<sub>3</sub>C-хемокинового домена лейкоцитам. Экспрессия фракталкина запускает первые два этапа адгезивного каскада и способствует не только адгезии циркулирующих лейкоцитов с эндотелием, но и их экстравазации. Таким образом, фракталкин обеспечивает как хемотаксис, так и адгезию молекул [113]. Главными объектами привлечения фракталкина

являются натуральные киллеры (НК) и моноциты, но не нейтрофилы [11]. Установлено, что экспрессия фракталкина повышается у пациентов с почечным тубулоинтерстициальным воспалением и локализована преимущественно в участках инфильтрации макрофагами (CD68+) и Т-лимфоцитами (CD3+). На основании этого следует предположить, что фракталкин играет важную, если не основную, роль в обеспечении моноклеарно-клеточной инфильтрации, вызванной сосудистым повреждением [22]. В модели ишемического ОПП обнаружена высокая экспрессия фракталкина в эндотелии крупных сосудов, капиллярах и гломерулах, а ингибирование фракталкинового рецептора предотвращает возникновение ишемического ОПП [87]. Экспрессия фракталкина также повышена в почках мышей, подверженных действию цисплатина. Однако ингибирование фракталкина не защищает от функциональных и гистологических изменений при цисплатин-индуцированном ОПП [78].

CXCL1 (также известный, как KC или ИЛ-8), прототип CXС-хемокина, является хемотактантом, привлекающим как нейтрофилы, так и Т-ЛФ в воспалительный очаг [42]. В исследованиях продемонстрировано, что экспрессия CXCL1 повышается в почках при иОПП [95,97,107], что предполагает роль CXCL1 в качестве медиатора ИПП. Инъекция нейтрализующих CXCL1-антител у мышей ведет к снижению нейтрофильной инфильтрации в почках и протекции от ишемического повреждения [81]. CXCL1 связывается с хемокиновыми рецепторами CXCR1 и CXCR2. В крысиных моделях почечного трансплантата CXCR2 – ингибитор репертаксин (repertaxin) защищает почку от гранулоцитарной инфильтрации, что, в свою очередь, ведет к сохранению почечной функции [23]. Известно, что CXCL1 продуцируется моноцитами/макрофагами, фибробластами, кератиноцитами и эндотелием [42, 101]. При иОПП CXCL1 был выявлен в макрофагах и клетках канальцевого эпителия.

### Эндотелий почечных сосудов и молекулы адгезии

Одно из ранних событий при почечном ИПП – активация эндотелия, ведущая к повышению проницаемости сосудов [105], что способствует экстравазации лейкоцитов в почечную ткань. Brodsky с соавторами [14] обнаружили потерю эндотелиоцитов эфферентных артериол почек и нарушение их межклеточных контактов после ИПП, этот механизм возможно затормозить переносом эндотелиоцитов извне [14] или лечением экспериментальным препаратом сфингозин-1 фосфатом – аналоговым пролекарством (FTY-720) [10]. В дополнение к нарушению целостности эндотелиальной выстилки ренальных сосудов ИПП регулирует экспрессию молекул адгезии, что облегчает взаимодействие лейкоцитов с эндотелием сосудов и эпителием почечных канальцев и ведет к распространению клеточного повреждения [8].

Молекулы адгезии представлены интегринами, селектинами, а также членами суперсемейства иммуноглобулинов, включая межклеточную молекулу адгезии 1 (ICAM-1) и молекулу адгезии сосудистых клеток (VCAM). Так, например, экспрессия ICAM-1 повышается в поч-

ках спустя 1 час от возникновения ИРП, а назначение моноклональных к нему антител обеспечивает защиту от почечной ишемии. Подобная картина характерна и для животных моделей с дефицитом ICAM-1 [52, 53]. Активация эндотелиоцитов посредством молекул адгезии ведет к клеточному набуханию и уменьшению просвета сосудов, что потенцирует взаимодействие между лейкоцитами и тромбоцитами с вероятным исходом в механическую обструкцию мелких кровеносных сосудов [13].

Другими важными адгезивными молекулами, участвующими в воспалительном ответе, являются селектины и их лиганды. Основными из них являются: P-селектин (P-selectin), экспрессируемый на тромбоцитах и эндотелии, L-селектин (L-selectin), экспрессируемый на лейкоцитах и лимфоцитах, и E-селектин (E-selectin) – на эндотелии. Между тем, в одном из исследований установлено, что ренальная ишемия связана с изменением в регуляции не L-селектина, а эндотелиального P-селектина, что ведет к повышенной адгезии нейтрофилов [35]. Экспериментальные исследования показали, что ингибирование P-селектина снижает интенсивность воспалительного ответа и облегчает тяжесть течения как ишемического ОПП у мышей и крыс [85, 102, 103], так и эндотоксин-индуцированного ОПП у кроликов [49], а ингибитор селектина TBC-1269 обеспечивает защиту от ОПП у свиней [54, 85]. E-селектин и его лиганды играют существенную роль в экстравазации лейкоцитов при воспалении. В последнем исследовании было показано, что CD147 (или Basigin – Bsg) – лиганд E-селектина, представляющий собой мембранный гликопротеин из суперсемейства иммуноглобулинов, – ответственен за вербовку нейтрофилов при ИРП [59]. В данной работе продемонстрировано, что у мышей с дефицитом CD147 отмечается значительное подавление нейтрофильной инфильтрации в модели «ишемия–реперфузия почки».

### Система комплемента и Toll-like-рецепторы

Эффективная работа системы комплемента отвечает за обнаружение и элиминацию как чужеродных агентов, так и собственных поврежденных клеток организма-хозяина. Бесконтрольная активация системы комплемента или излишнее ее подавление может вызвать воспаление, ведущее к тканевому повреждению. Установлено, что в модели «ишемия–реперфузия почки» активация системы комплемента идет по альтернативному пути [110], а его селективное ингибирование обеспечивает защиту от ишемического повреждения почки [108]. Лечение моноклональными антителами к мышинному фактору В (mouse factor В) – необходимому компоненту альтернативного пути – предотвращает активацию системы комплемента в почках после ишемии/реперфузии и обеспечивает защиту от некротического и апоптотического повреждения канальцев [111].

В норме эпителиальные клетки, выстилающие проксимальные канальцы, экспрессируют ингибитор комплемента C3g преимущественно на базолатеральной мембране [109]. После эпизода почечного ИРП C3g смывается с базолатеральной поверхности клеток, что ведет к отложению депозитов C3 на клеточном эпителии [109]. В недавно проведенном исследовании показано, что C3a (первый компонент альтернативного

пути) необходим для продукции фактора воспаления макрофагов (MIP-2/CXCL2) и кератиноцит-производного хемокина (KC/CXCL1/IL-8) проксимальным канальцевым эпителием после ишемии/реперфузии. Эти хемокины привлекают нейтрофилы и макрофаги в поврежденную почку. В этом же исследовании обнаружено, что селективная блокада C3a рецептора специфическими антагонистами значительно истощает синтез MIP-2 и KC, в то время как блокада рецептора C5a и предупреждение образования мембранного атакующего комплекса (МАС) не оказывает какого-либо значимого эффекта на продукцию MIP-2 и KC [107].

Toll-like-рецепторы являются семейством трансмембранных опознавательных рецепторов, широко экспрессированных на лейкоцитах и клетках почечного эпителия. Они определяют смысловую кодировку патогенов и веществ хозяина, высвобождаемых при повреждении, и участвуют в формировании врожденного и приобретенного иммунного ответа. Известно, что канальцевый эпителий экспрессирует TLR-2 и TLR-4, при ОПП, индуцированных эндотоксинами, ишемией, нефротоксичными веществами, эта экспрессия возрастает [9]. Установлено, что системный эндотоксин имеет прямой доступ к почечным сегментам, где экспрессируется TLR-4 [91], а в почках, подверженных ишемии, значительно повышается экспрессия TLR-4 почечным эпителием и инфильтрирующими лейкоцитами [25, 91]. Примечательно, что мыши с отсутствующим TLR4 (TLR4<sup>-/-</sup> мыши), вакцинированные гемопоэтическими клетками диких типов, имели значительно более низкий уровень сывороточного креатинина и были подвержены меньшему канальцевому повреждению, чем дикие типы мышей с трансплантационным TLR-4<sup>-/-</sup> костным мозгом [91]. Таким образом, отсутствие TLR-4 на клетках почечной паренхимы является более эффективным способом предотвращения ИРП в почках, нежели отсутствие TLR-4 на стволовых клетках костного мозга. Дефицит TLR-4 снижает индуцированную ишемическим повреждением продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов и ингибирует аккумуляцию нейтрофилов и макрофагов [91]. Аналогичное исследование на костно-мозговых образцах показало, что дефицит экспрессии TLR-2 клетками паренхимы почек также ингибировало почечную ИРП, а продукция провоспалительных цитокинов была снижена у мышей с дефицитом TLR2<sup>-/-</sup> по сравнению с диким видом в контроле [72].

Такие молекулы, как высокомолекулярная группа В1 (HMGB1), белки теплового шока, гиалуронан (hyaluronan) и бигликан (biglycan), высвобождаемые из поврежденных тканей, активируют TLR и ведут к подавлению активации факторов транскрипции, регулирующих экспрессию генов выживания или провоспалительных цитокинов и хемокинов [99].

Интересным представляется исследование роли белка Тамма–Хорсфалла (Tamm–Horsfall protein/THP) в ишемически-реперфузионном повреждении почечной ткани. THP представляет собой гликопротеин, экспрессированный в толстой восходящей петле. Его свойства и функции остаются малоизученными. В одном из исследований последних лет изучалась роль THP и TLR-4 в эксперименте у мышей с выключенным THP. Было установлено, что THP защищает почки от ишемическо-

го повреждения посредством снижения воспаления и изменения экспрессии TLR-4 во время ренальной ишемии [37]. Изучается также эффективность ингибитора TLR-3, 7, 8 и 9 – хлорохина (chloroquine) на животной модели сепсиса [120]. Назначение хлорохина тормозит падение почечной функции и снижает сывороточный уровень таких про- и противовоспалительных цитокинов, как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10. Подобный эффект наблюдается у мышей с дефицитом TLR-9, а также при лечении диких типов олигодеоксинуклеотидным ингибитором TLR-9 (H154). Таким образом, хлорохин и ингибирование TLR-9 защищает от сепсис-индуцированного ОПП [120].

### **Эпителий проксимальных почечных канальцев**

Роль эпителия проксимальных почечных канальцев в патогенезе ишемического повреждения весьма сложна и разнообразна. Помимо лейкоцитов и эндотелиальных клеток эпителий проксимальных канальцев также генерирует медиаторы, потенцирующие постишемическое воспаление [26]. Они включают провоспалительные цитокины и хемокины, такие как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), хемоаттрактантный белок моноцитов-1 (MCP-1), ИЛ-8, RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted) и эпителиальный нейтрофил-активирующий белок 78 (ENA-78) [58, 98]. Роль данных медиаторов воспаления уже была подробно описана выше.

Эпителий проксимальных канальцев также может регулировать Т-лимфоцитарную активность [30, 73]. CD40, экспрессируемый эпителиальными клетками проксимальных канальцев, считается рецептором CD154, лиганды которого типично представлены на Т-клетках. Когда эпителий проксимального канальца человека подвергается воздействию CD154, лигирование CD40, в свою очередь, включает TNF-рецептор-активирующий фактор 6 (TRAF6). После этого CD40 и TRAF6 транслоцируются из отдельных мембранных микродоменов в цитоплазматический отдел, где связываются друг с другом, и TRAF6, в свою очередь, активирует фосфорилирование jun-kinase (JNK) и p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) пути, которые стимулируют продукцию ИЛ-8 и MCP-1 этими клетками [73]. CD-40 также индуцирует продукцию RANTES канальцевым эпителием человека, этот эффект усиливается продукцией ИЛ-4 и ИЛ-13 T<sub>H</sub>2 субпопуляцией Т-клеток [30].

### **Нейтрофилы**

Разные подгруппы лейкоцитов могут вовлекаться в различные пути ИПП. Первыми в очаге ишемического повреждения появляются важные медиаторы врожденного иммунитета – нейтрофилы (НФ). Адгезия НФ к эпителию сосудов является очень ранним процессом при инициации повреждения ишемизированных тканей. НФ отвечают за вторжение патогенов путем фагоцитоза или высвобождением гранул с протеазами и другими ферментами, которые генерируют свободные радикалы кислорода. В состоянии воспаления дегрануляция НФ может привести к деструкции нормальных собственных клеток в поврежденной ткани. Если актив-

ное участие НФ в развитии и прогрессировании хронических заболеваний почек доказано многочисленными исследованиями [1], то их роль в патогенезе ОПП до сих пор неоднозначна [5, 52]. Доказано, что ишемическое, нефротоксическое и эндотоксин-индуцированное ОПП ассоциировано с выраженной инфильтрацией почек НФ [24, 25, 39, 79]. Существует свидетельство, что НФ опосредуют канальцевое повреждение и играют ключевую роль в развитии острой почечной недостаточности [52]. Такие заключения были сделаны на основании исследований, продемонстрировавших аккумуляцию НФ при ишемическом ОПП [61, 74, 118], положительную динамику в течении ОПП при назначении анти-ICAM-1-терапии и снижение периферического пула НФ путем введения антинейтрофильной сыворотки у мышей [61]. В одном из последних исследований было доказано, что высокая концентрация CD44 на эндотелии почечных капилляров потенцирует вербовку НФ в пост-ишемизированной почке у мышей, а дефицит CD44 или назначение анти-CD44 значительно снижает привлечение НФ в ткань после ишемии, что сохраняет почечную функцию [96].

Однако в другом исследовании снижение уровня периферических нейтрофилов назначением антинейтрофильной сыворотки у крыс не дало каких-либо значимых эффектов в модели ИПП [89]. Кроме того, активность каспазы-1 и ИЛ-18 оставалась достаточно высокой в ишемизированных почках мышей с дефицитом НФ [80].

В настоящий момент ведется исследование роли катепсина G (cathepsin G), высвобождаемого активированными нейтрофилами на животной модели почечной ишемии/реперфузии. Установлено, что катепсин G продлевает нейтрофил-опосредованное воспаление и тканевое повреждение после реперфузии в ишемизированной почке [100].

### **Макрофаги**

Вслед за нейтрофилами в очаг ишемии устремляются макрофаги (в течение первого часа после реперфузии), и данная инфильтрация опосредована CCR2 и CXCR1 сигнальными путями [87]. Макрофаги общеизвестны в качестве источника провоспалительных каспаз и цитокинов, таких как ИЛ-18 [57, 75] и ИЛ-1 альфа [123]. В литературе описана макрофагальная инфильтрация почек при различных почечных заболеваниях, включая гломерулонефриты, диабетическую нефропатию, тубулоинтерстициальный фиброз, обусловленный частичной нефрэктомией (5/6) и обструкцией мочеточника. Так, предполагается, что макрофагальная продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов (iNOS, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MCP-1, MIF, NK-kB) вносит определенный вклад в патогенез различных форм гломерулонефритов [86]. Установлено, что макрофаги опосредуют воспаление в поверхностной части мозгового слоя в ранней стадии ишемического ОПП у крыс [29, 121] и мышей [27, 45, 55]. В некоторых исследованиях отмечается протективный эффект подавления макрофагов путем воздействия на них на генетическом уровне (блокирование MCP-1/CCR2 сигнального пути посредством мутантного гена MCP-1 – 7ND) [38] или с использованием липосомального

хлороната [27, 55, 87]. Применение анти-В7-антител, блокирующих адгезию моноклеаров в *vasa recta* у крыс, также улучшало клиническую и гистологическую картину ишемического ОПП [29].

Если протективный эффект подавления макрофагов не вызывает сомнений, то механизм данной защиты до сих пор остается не ясным. Объяснением может быть подавление продукции ИЛ-18 в макрофагах, являющихся основным источником ИЛ-18 в ишемической модели ОПП [51].

Чтобы установить значимость продукции макрофагами ИЛ-18 в развитии ОПП, было проведено исследование с использованием переноса макрофагов диких видов, экспрессирующих ИЛ-18 и макрофагов с отсутствием ИЛ-18 мышам с дефицитом этих клеток. Целью исследования было доказать, что перенос макрофагов диких видов нейтрализует защитный механизм у мышей с дефицитом макрофагов, в то время как трансфер макрофагов с отсутствием ИЛ-18 этим же мышам не влияет на протекцию. Однако результаты исследования продемонстрировали подавление защиты и запуск повреждения в подтверждение того, что патогенез ишемического ОПП не зависит от макрофагальной продукции ИЛ-18 [50].

В некоторых публикациях доказывается о повышении уровня миелопероксидазы, продуцируемой нейтрофилами и макрофагами, при цисплатин-индуцируемом ОПП [41, 72]. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что назначение цисплатина усиливает цитотоксичное действие макрофагов на неопластические клетки [104]. Кроме того, есть данные о возникновении почечной макрофагальной инфильтрации в поздней стадии цисплатин-индуцированного ОПП [71]. Тем не менее истощение макрофагов с использованием липосомального инкапсулированного хлороната не имело защитного эффекта на мышинных моделях цисплатин-индуцированного ОПП [78].

Таким образом, несмотря на неопровержимое участие этих групп лейкоцитов в повреждении почки, значимость данных событий еще до конца не ясна. Во-первых, уменьшение количества нейтрофилов или подавление их функции обеспечивает только частичную функциональную защиту и только в некоторых животных моделях, во-вторых, нейтрофильная инфильтрация не является характерной особенностью ишемического повреждения почек у людей, и последнее – несмотря на то что селективное снижение макрофагов улучшает течение ишемического почечного повреждения, макрофаги зависимы от координированных действий Т-клеток и нейтрофилов [27].

### Лимфоциты

Большой интерес представляет участие лимфоцитов (ЛФ) в патогенезе ишемического повреждения почки. ЛФ являются главными медиаторами приобретенного иммунитета. Презентация антигена (АГ) антиген-презентирующими клетками в присутствии достаточной ко-стимуляции ведет к экспансии и активации Т-лимфоцитов (Т-ЛФ) посредством Т-лимфоцитарного рецептора (Т-ЛР), специфичного данному АГ. В свою очередь, В-лимфоциты не нуждаются в антигенной презентации. Напротив, они распознают растворимые АГ, поглощают и обрабатывают их для дальнейшей

презентации Т-ЛФ через антиген-специфичные Т-ЛР. Взаимодействие между В- и Т-ЛФ стимулирует В-ЛФ синтезировать антитела (АТ), специфичные для АГ. Другие АГ могут индуцировать продукцию АТ и без участия Т-ЛФ.

Роль Т-ЛФ в патогенезе ИРП изучена как на животных, так и на человеческих моделях ишемического повреждения [43, 92, 122]. У мышей с двойным исключением как CD4, так и CD8 Т-ЛФ (*nu/nu* мыши), ИРП, которое устанавливалось путем измерения сывороточного креатинина и анализа гистологических препаратов почечной ткани, было значительно слабее по сравнению с дикими типами в контроле [16]. Изолированное восстановление как CD4<sup>+</sup> Т-ЛФ, так и не CD8<sup>+</sup> Т-ЛФ у *nu/nu* мышей ведет к возникновению почечного повреждения после ИРП [16]. Кроме этого, в моделях RAG-1<sup>-/-</sup> мышей (с отсутствием как В-, так и Т-ЛФ) наблюдается аналогичная протекция от ИРП, а адаптивная пересадка CD4<sup>+</sup> Т-ЛФ от диких типов воссоздает повреждение [28]. Важно отметить, что при пересадке CD4<sup>+</sup> Т-ЛФ от IFN- $\gamma$ <sup>-/-</sup> мышей не удалось воспроизвести повреждение в данных моделях [28]. Эти результаты предполагают, что CD4<sup>+</sup> Т-ЛФ, в частности IFN- $\gamma$ -продуцирующие, играют опосредующую роль в ранней стадии развития ИРП. Вместе с тем в других работах не была достигнута желаемая протекция от ишемического повреждения почки путем снижения концентрации периферических CD4 Т-ЛФ [40].

Мыши с дефицитом В-ЛФ ( $\mu$ MT-мыши) также защищены от ИРП [8]. Однако обратное восстановление «чистых» В-ЛФ у данной модели мышей не воспроизводило почечное повреждение [15]. С другой стороны, при переносе сыворотки диких мышей наблюдалось значительное повышение уровня сывороточного креатинина по сравнению с  $\mu$ MT-мышью без переноса сыворотки [15]. Авторы предполагают, что отсутствие циркулирующего фактора, возможно иммуноглобулина, может играть ведущую роль в защитном механизме, наблюдаемом у мышей с дефицитом В-ЛФ.

Другие исследователи докладывали об отсутствии защиты от ИРП у RAG-1<sup>-/-</sup> мышей [17, 89]. Так, RAG-1<sup>-/-</sup> мыши не были защищены от ИРП, а при восстановлении у них либо Т-ЛФ, либо В-ЛФ отмечалась протекция. Причины такого противоречия между лабораторными результатами в исследованиях на мышях RAG-1<sup>-/-</sup> остаются неясными и не могут быть объяснены простой подвидовой разницей [17, 89]. Возможно, что в некоторых моделях комбинированное отсутствие как Т-ЛФ, так и В-ЛФ ведет к повышению ответа врожденного иммунитета [89].

### Натуральные киллеры

Натуральные киллеры (НК) представляют собой лимфоциты, участвующие в механизме врожденного иммунитета против патогенов и опухолевых клеток посредством секреции цитокинов [19]. Для каждого хемо- или цитокина НК экспрессирует уникальный рецептор. НК-клетки мышей экспрессируют, в основном, те же рецепторы, что и человеческие. Предполагается, что НК устремляются в очаг повреждения из кровяного русла и уже в ткани активируются с высвобождением цитокинов, как, например, ИЛ-18 [83]. В одном из ис-

следований изучалось воздействие НК на почечный канальцевый эпителий в культуре и на мышцах. Впервые было продемонстрировано, что НК могут вызвать гибель эпителия прямым путем, а также индуцировать апоптоз в почечных эпителиоцитах, что вызывает ИРП. Подавление НК-клеток в диких видах мышей обладало защитным действием от ОПП, а адаптивный трансфер НК ухудшал течение ОПП у НК, Т-ЛФ и В-ЛФ RAG-2<sup>-/-</sup> gamma © (-/-) мышей с ОПП [124].

Другой субпопуляцией Т-ЛФ, представляющей интерес, являются натуральные киллеры Т-лимфоцитов (НКТ), которые обладают свойствами как Т-ЛФ, так и НК-клеток. НКТ выполняют регуляторную функцию, высвобождая цитокины и интерферон-гамма. Отмечено, что активация НКТ в ишемизированных почках мышей опосредует продукцию нейтрофилов и интерферона-гамма [74]. Примечательно, что в одном из исследований анестезия изофлураном защищала от развития ишемического ОПП, снижая воспаление и модулируя привлечение нейтрофилов, макрофагов и НКТ в поврежденную ткань у мышей [70].

### Дендритные клетки

Принципиальная функция дендритных клеток (ДК) заключается в индукции приобретенного иммунного ответа, в частности, осуществляемого Т-клетками. Предшественники ДК попадают из костного мозга через кровотоки в почки. В норме, при отсутствии признаков «опасности», они остаются незрелыми и не оказывают влияния на ко-стимулирующие молекулы. Локальное воспаление или тканевое повреждение индуцирует созревание ДК, что ведет в итоге к потере последними фагоцитарной активности, а также экспрессии ко-стимулирующих молекул и взаимодействию с Т-ЛФ. Имеет ли силу данный механизм активации ДК в почках, или существуют другие пути, остается неясным [68].

ДК широко представлены в интерстиции почек мышей [67] и играют важную роль в патогенезе ишемического ОПП. Вслед за почечной ишемией ДК высвобождают ФНО, ИЛ-6, MCP-1 и RANTES, а истощение ДК до ишемического повреждения значительно снижает уровень ФНО в почках [34]. Между НК и ДК существует важное для воспалительного ответа взаимодействие. Незрелые ДК в отличие от зрелых форм чувствительны к аутогенному цитолизу, опосредованному НК-клетками. Активированные НК индуцируют созревание дендритных клеток при участии ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , в то время как продукция зрелыми ДК цитокинов ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-15 и ИФН- $\alpha/\beta$  усиливает, в свою очередь, синтез натуральными киллерами интерферона- $\gamma$ , пролиферацию и цитотоксичность *in vitro* [115].

### Заключение

Таким образом, острое повреждение почек ведет к нарушению иммуно-регулирующих механизмов, вследствие которого развивается синдром системного воспалительного ответа, что часто приводит к сепсису, полиорганной недостаточности и имеет высокий риск летального исхода. Поврежденный почечный эндотелий и проксимальный канальцевый эпителий продуцируют цитокины и хемокины, что ведет к инфильтрации

почечного интерстиция клетками воспаления (нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами, натуральными киллерами). Последние, в свою очередь, высвобождают в почках про- и противовоспалительные цитокины, которые могут усилить или ослабить существующее воспаление. Процессы, посредством которых инфильтрирующие лейкоциты вызывают канальцево-эпителиальное и эндотелиальное ишемическое повреждение, представляют собой сложный многогранный механизм, вовлекающий и другие патогенетические пути с участием системы гемостаза [7], свободных радикалов [32, 117], эйкозаноидов, включая простагландины, лейкотриены и тромбоспандины [3, 64], эндопептидазы [4], а также прямое эндотелиальное повреждение посредством высвобождения и снижения уровня окиси азота [18, 76].

В течение многих десятилетий лечение ОПП имеет поддерживающий характер и ограничивается проведением диализа. Несмотря на очевидное снижение заболеваемости и летальности с приходом эры диализной терапии, подход, основанный только на удалении воды и растворенных веществ, имеет существенные ограничения и, как показывают многочисленные статистика, не способен улучшить прогноз и исход таких тяжелых патологий, как ОПП, сепсис и полиорганная недостаточность [56]. Новые направления в экспериментальной терапии основываются на положении о центральной роли воспаления в патогенезе ОПП. В литературе описаны два ведущих метода такого подхода. Первый направлен на подавление активации лейкоцитов или удаление последних из системного кровотока посредством фильтрации крови через специально разработанные синтетические мембранные устройства, способные связать и подавить активированные лейкоциты, в том числе и нейтрофилы [56, 90]. Другой подход основан на представлении почек как иммуномодулирующего парного органа и возможности создания почечной биоимплантационной терапии для системного лечения нарушенной регуляции воспаления. Имеются данные о разработке экстракорпоральных аппаратов, использующих стандартные картриджи для гемофильтрации, мембраны которых «засеяны» животными или человеческими клетками почечных канальцев, так называемые биоискусственные фильтры. Клинические испытания этих новых направлений единичны, но имеют многообещающие результаты, снижая заболеваемость и летальность при ОПП, сепсисе и полиорганной недостаточности [56, 90].

Дальнейшее уточнение тонких механизмов развития ОПП и их взаимосвязи представляется перспективным, как в плане разработки совершенно новых подходов лечения, так и в поиске ранних универсальных маркеров ОПП.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература

1. Абрамова Т.В. Нейтрофилы при гломерулонефрите // Нефрология. 2005. Т. 9. № 2. С. 30–41.
2. Александрова И.В., Марченкова Л.В., Рей С.И. и др. Острое почечное повреждение у больных с синдромом позиционного сдавления мягких тканей // Нефрология и диализ. 2008. Т. 10. № 3–4.

3. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н., Лам М.М. Метаболиты арахидоновой кислоты – детерминанты паренхиматозно-стромальных отношений в почках в норме и при патологии // Нефрология. 2006. Т. 10. № 3. С. 14–22.
4. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Ли О.А. Матриксные металлопротеиназы в патогенезе острых и хронических заболеваний почек // Нефрология и диализ. 2008. Т. 10. № 2. С. 105–111.
5. Котова Л.И., Совалкин В.И. Прогностические факторы исходов острой почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2003. Т. 5. № 4. С. 387–390.
6. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтерева О.А. и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек // Нефрология. 2009. Т. 13. № 3. С. 9–18.
7. Сократов Н.В. Состояние систем гемостаза, калликреина и комплемента при заболеваниях почек // Нефрология. 2004. Т. 8. № 2. С. 40–43.
8. Albelda S.M., Smith C.W., Ward P.A. Adhesion molecules and inflammatory injury // FASEB Journal. 1994. Vol. 8 (8). P. 504–512.
9. Arumugam T.V., Okun E., Tang S.-C. et al. Toll-like receptors in ischemia-reperfusion injury // Shock. 2009. Vol. 32 (1). P. 4–16.
10. Awad A.S., Ye H., Huang L. et al. Selective sphingosine 1-phosphate 1 receptor activation reduces ischemia-reperfusion injury in mouse kidney // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2006. Vol. 290. P. 1516–1524.
11. Beck G.C., Ludwig F., Schulte J. et al. Fractalkine is not a major chemo-attractant for the migration of neutrophils across microvascular endothelium // Scandinavian J. of Immunol. 2003. Vol. 58 (2). P. 180–187.
12. Bolisetty S., Agarwal A. Neutrophils in acute kidney injury: not neutral anymore // Kidney Int. 2009. Vol. 75 (7). P. 674–676.
13. Bonvetre J.V. Ischemic acute renal failure // Textbook of Molecular Medicine. Jamison J.L. Cambridge, MA, Blackwell Science, 1996.
14. Brodsky S.V., Yamamoto T., Tada T. et al. Endothelial dysfunction in ischemic acute renal failure: rescue by transplanted endothelial cells // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2002. Vol. 282. P. 1140–1149.
15. Burne-Taney M.J., Ascon D.B., Daniels F. et al. B cell deficiency confers protection from renal ischemia reperfusion injury // J. Immunol. 2003. Vol. 171. P. 3210–3215.
16. Burne-Taney M.J., Daniels F., El Ghandour A. et al. Identification of the CD4(+) T cell as a major pathogenic factor in ischemic acute renal failure // J. Clin. Invest. 2001. Vol. 108. P. 1283–1290.
17. Burne-Taney M.J., Yokota-Ikeda N., Rabb H. Effects of combined T- and B-cell deficiency on murine ischemia reperfusion injury // Am. J. Transplant. 2005. Vol. 5. P. 1186–1193.
18. Caramelo C., Espinosa G., Manzarbeitia F. et al. Role of endothelium-related mechanisms in the pathophysiology of renal ischemia/reperfusion in normal rabbits // Circulation Research. 1996. Vol. 79 (5). P. 1031–1038.
19. Cerwenka A., Lanier L.L. Natural killer cells, viruses and cancer // Nature Reviews Immunol. 2001. Vol. 1 (1). P. 41–49.
20. Chiao H., Kobda Y., McLeroy P. et al.  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone protects against renal injury after ischemia in mice and rats // J. Clin. Invest. 1997. Vol. 99 (6). P. 1165–1172.
21. Chiao H., Kobda Y., McLeroy P. et al.  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone inhibits renal injury in the absence of neutrophils // Kidney Int. 1998. Vol. 54 (3). P. 765–774.
22. Cockwell P., Chakravorty S.J., Girdlestone J. et al. Fractalkine expression in human renal inflammation // Journal of Pathology. 2002. Vol. 196 (1). P. 85–90.
23. Cugini D., Azzollini N., Gagliardini E. et al. Inhibition of the chemokine receptor CXCR2 prevents kidney graft function deterioration due to ischemia/reperfusion // Kidney Int. 2005. Vol. 67 (5). P. 1753–1761.
24. Cumingham P.N., Dyanov H.M., Park P. et al. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney // J. Immunol. 2002. Vol. 168 (11). P. 5817–5823.
25. Cumingham P.N., Wang Y., Guo R. et al. Role of Toll-like receptor 4 in endotoxin-induced acute renal failure // J. Immunol. 2004. Vol. 172 (4). P. 2629–2635.
26. Daba M.R., Van Kooten C. Is the proximal tubular cell a pro-inflammatory cell? // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. Vol. 15 (Suppl 6). P. 41–43.
27. Day Y.J., Huang L., Ye H. et al. Renal ischemia-reperfusion injury and adenosine 2a receptor-mediated tissue protection: role of macrophages // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2005. Vol. 288. P. 722–731.
28. Day Y.J., Huang L., Ye H. et al. Renal ischemia-reperfusion injury and adenosine 2a receptor-mediated tissue protection: the role of CD4+ T cells and IFN-gamma // J. Immunol. 2006. Vol. 176. P. 3108–3114.
29. De Greef K.E., Ysebaert D.K., Dauwe S. et al. Anti-B7-1 blocks mononuclear cell adherence in vasa recta after ischemia // Kidney Int. 2001. Vol. 60 (4). P. 1415–1427.
30. Deckers J.G., De Haij S., Van Der Woude F.J. et al. IL-4 and IL-13 augment cytokine- and CD40-induced RANTES production by human renal tubular epithelial cells *in vitro* // J. Am. Soc. Nephrol. 1998. Vol. 9. P. 1187–1193.
31. Deng J., Kobda Y., Chiao H. et al. Interleukin-10 inhibits ischemic and cisplatin-induced acute renal injury // Kidney Int. 2001. Vol. 60 (6). P. 2118–2128.
32. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. Vol. 17 (6). P. 1503–1520.
33. Doi K., Hu X., Yuen P.S.T. et al. AP214, an analogue of  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone, ameliorates sepsis induced acute kidney injury and mortality // Kidney Int. 2008. Vol. 73 (11). P. 1266–1274.
34. Dong X., Swaminathan S., Bachman L.A. et al. Resident dendritic cells are the predominant TNF-secreting cell in early renal ischemia-reperfusion injury // Kidney Int. 2007. Vol. 71 (7). P. 619–628.
35. Dragun D., Hoff U., Park J.K. et al. Ischemia-reperfusion injury in renal transplantation is independent of the immunologic background // Kidney Int. 2000. Vol. 58 (5). P. 2166–2177.
36. Edelstein C.L., Hoke T.S., Somerset H. et al. Proximal tubules from caspase-1-deficient mice are protected against hypoxia-induced membrane injury // Nephrol. Dial. Transpl. 2007. Vol. 22 (4). P. 1052–1061.
37. El-Achkar T.M., Wu X.-R., Rauchman M. et al. Tamm-Horsfall protein protects the kidney from ischemic injury by decreasing inflammation and altering TLR4 expression // Am. J. Physiol. 2008. Vol. 295 (2). P. 534–544.
38. Faubel S. Pulmonary complications after acute kidney injury // Adv. Chronic Kidney Dis. 2008. Vol. 15. P. 284–296.
39. Faubel S., Lewis E.C., Reznikov L. et al. Cisplatin-induced acute renal failure is associated with an increase in the cytokines interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-18, IL-6, and neutrophil infiltration in the kidney // J. Pharm. Experim. Therap. 2007. Vol. 322 (1). P. 8–15.
40. Faubel S., Ljubanovic D., Poole B. et al. Peripheral CD4 T-cell depletion is not sufficient to prevent ischemic acute renal failure // Transplantation. 2005. Vol. 80 (5). P. 643–649.
41. Faubel S., Ljubanovic D., Reznikov L. et al. Caspase-1-deficient mice are protected against cisplatin-induced apoptosis and acute tubular necrosis // Kidney Int. 2004. Vol. 66 (6). P. 2202–2213.
42. Frangogiannis N.G. Chemokines in ischemia and reperfusion // Thrombosis and Haemostasis. 2007. Vol. 97 (5). P. 738–747.
43. Friedewald J.J., Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure // Kidney Int. 2004. Vol. 66 (2). P. 486–491.
44. Furuichi K., Gao J.L., Horuk R. et al. Chemokine receptor CCR1 regulates inflammatory cell infiltration after renal ischemia-reperfusion injury // J. Immunol. 2008. Vol. 181 (12). P. 8670–8676.
45. Furuichi K., Wada T., Iwata Y. et al. Gene therapy expressing amino-terminal truncated monocyte chemoattractant protein-1 prevents renal ischemia-reperfusion injury // J. Am. Soc. Nephrol. 2003. Vol. 14 (4). P. 1066–1071.
46. Goes N., Urmson J., Ramassar V. et al. Ischemic acute tubular necrosis induces an extensive local cytokine response: evidence for induction of interferon- $\gamma$ , transforming growth factor- $\beta$  1, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-2, and interleukin-10 // Transplantation. 1995. Vol. 59 (4). P. 565–572.
47. Gold S.E., Day M., Jones S.S. et al. BMP-7 regulates chemokine, cytokine, and hemodynamic gene expression in proximal tubule cells // Kidney Int. 2002. Vol. 61. P. 51–60.
48. Haq M., Norman J., Saba S.R. et al. Role of IL-1 in renal ischemic reperfusion injury // J. Am. Soc. Nephrol. 1998. Vol. 9 (4). P. 614–619.
49. Hayashi H., Imanishi N., Obnishi M. et al. X and anti-P-selectin antibody attenuate lipopolysaccharide-induced acute renal failure in rabbits // Nephron. 2001. Vol. 87 (4). P. 352–360.
50. He Z., Dursun B., Oh D.-J. et al. Macrophages are not the source of injurious interleukin-18 in ischemic acute kidney injury in mice // Am. J. Physiol. 2009. Vol. 296 (3). P. 535–542.
51. He Z., Lu L., Altmann C. et al. Interleukin-18 binding protein transgenic mice are protected against ischemic acute kidney injury // Am. J. Physiol. 2008. Vol. 295 (5). P. 1414–1421.
52. Heinzelmann M., Mercer-Jones M.A., Passmore J.C. Neutrophils and renal failure // Am. J. Kidney Dis. 1999. Vol. 34 (2). P. 384–399.
53. Hoste E.A., Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? // Crit. Care Med. 2008. Vol. 36. P. 145–151.
54. Jayle C., Milinkevitch S., Favreau F. et al. Protective role of selectin ligand inhibition in a large animal model of kidney ischemia-reperfusion injury // Kidney Int. 2006. Vol. 69 (10). P. 1749–1755.

55. Jo S.-K., Sung S.-A., Cho W.-Y. *et al.* Macrophages contribute to the initiation of ischaemic acute renal failure in rats // *Nephrol. Dial. Transpl.* 2006. Vol. 21 (5). P. 1231–1239.
56. Joon H.S., Humes H.D. *Renal Cell Therapy and Beyond* // *Semin. Dial.* 2009. Vol. 22 (6). P. 603–609.
57. Kanai T., Watanabe M., Okazawa A. *et al.* Interleukin-18 and Crohn's disease // *Digestion.* 2001. Vol. 63 (suppl. 1). P. 37–42.
58. Kapper S., Beck G., Riedel S. *et al.* Modulation of chemokine production and expression of adhesion molecules in renal tubular epithelial and endothelial cells by catecholamines // *Transplantation.* 2002. Vol. 74. P. 253–260.
59. Kato N., Yuzawa Y., Kosugi T. *et al.* The E-selectin ligand basigin/CD147 is responsible for neutrophil recruitment in renal ischemia/reperfusion // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20 (7). P. 1565–1576.
60. Kelly K.J., Williams Jr. W.W., Colvin R.B. *et al.* Antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects the kidney against ischemic injury // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1994. Vol. 91 (2). P. 812–816.
61. Kelly K.J., Williams Jr. W.W., Colvin R.B. *et al.* Intracellular adhesion molecule-1 deficient mice are protected against ischemic renal injury // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 97. P. 1056–1063.
62. Kielar M.R., John R., Bennett M. *et al.* Maladaptive role of IL-6 in ischemic acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16 (11). P. 3315–3325.
63. Kinsey G.R., Li L., Okusa M.D. *Inflammation in acute kidney injury* // *Nephron. Exp. Nephrol.* 2008. Vol. 109 (4). P. 102–107.
64. Klausner J.M., Paterson I.S., Goldman G. *et al.* Post-ischemic renal injury is mediated by neutrophils and leukotrienes // *Am. J. Physiol.* 1989. Vol. 256 (5). P. 794–802.
65. Klein C.L., Hoke T.S., Fang W.-F. *et al.* Interleukin-6 mediates lung injury following ischemic acute kidney injury or bilateral nephrectomy // *Kidney Int.* 2008. Vol. 74 (7). P. 901–909.
66. Knotek M., Rogachev B., Wang W. *et al.* Endotoxemic renal failure in mice: role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase // *Kidney Int.* 2001. Vol. 59 (6). P. 2243–2249.
67. Kruger T., Benke D., Eitner F. *et al.* Identification and functional characterization of dendritic cells in the healthy murine kidney and in experimental glomerulonephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15 (3). P. 613–621.
68. Kurts C. Dendritic cells: not just another cell type in the kidney, but a complex immune sentinel network // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70 (3). P. 412–414.
69. Lameire N., Van Biesen W., Vanholder R. *Acute renal failure* // *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 417–430.
70. Lee H.T., Kim M., Kim M. *et al.* Isoflurane protects against renal ischemia and reperfusion injury and modulates leukocyte infiltration in mice // *Am. J. Physiol.* 2007. Vol. 293 (3). P. 713–722.
71. Lee S., Kim W., Moon S.-O. *et al.* Rosiglitazone ameliorates cisplatin-induced renal injury in mice // *Nephrol. Dial. Transpl.* 2006. Vol. 21 (8). P. 2096–2105.
72. Leemans J.C., Stokman G., Claessen N. *et al.* Renal-associated TLR2 mediates ischemia/reperfusion injury in the kidney // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 2894–2903.
73. Li H., Nord E.P. CD40 ligation stimulates MCP-1 and IL-8 production, TRAF6 recruitment, and MAPK activation in proximal tubule cells // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2002. Vol. 282. F1020–F1033.
74. Li L., Huang L., Sung S.S. *et al.* NKT cell activation mediates neutrophil IFN-gamma production and renal ischemia-reperfusion injury // *J. Immunol.* 2007. Vol. 178. P. 5899–5911.
75. Liew F.Y., McInnes I.B. Role of interleukin 15 and interleukin 18 in inflammatory response // *Annals of the Rheum. Dis.* 2002. Vol. 61 (suppl. 2). P. 100–102.
76. Linas S., Whittenburg D., Repine J.E. Nitric oxide prevents neutrophil-mediated acute renal failure // *Am. J. Physiol.* 1997. Vol. 272 (1). P. 48–54.
77. Liu M., Chien C.-C., Burne-Taney M. *et al.* A pathophysiologic role for T lymphocytes in murine acute cisplatin nephrotoxicity // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17 (3). P. 765–774.
78. Lu L.H., Oh D.-J., Dursun B. *et al.* Increased macrophage infiltration and fractalkine expression in cisplatin-induced acute renal failure in mice // *J. Pharmacol. Experim. Therap.* 2007. Vol. 324 (1). P. 111–117.
79. Melnikov V.Y., Ecdar T., Fantuzzi G. *et al.* Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107 (9). P. 1145–1152.
80. Melnikov V.Y., Faubel S., Siegmund B. *et al.* Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1- and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 110 (8). P. 1083–1091.
81. Miura M., Fu X., Zhang Q.-W. *et al.* Neutralization of Gro $\alpha$  and macrophage inflammatory protein-2 attenuates renal ischemia/reperfusion injury // *Am. J. Pathol.* 2001. Vol. 159 (6). P. 2137–2145.
82. Mizutani A., Okajima K., Uchiba M. *et al.* Activated protein C reduces ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats by inhibiting leukocyte activation // *Blood.* 2000. Vol. 95 (12). P. 3781–3787.
83. Moretta A. Natural killer cells and dendritic cells: rendezvous in abused tissues // *Nature Reviews Immunology.* 2002. Vol. 2 (12). P. 957–964.
84. Nechemia-Arbely Y., Barkan D., Pizov G. *et al.* IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19 (6). P. 1106–1115.
85. Nemoto T., Burne M.J., Daniels F. *et al.* Small molecule selectin ligand inhibition improves outcome in ischemic acute renal failure // *Kidney Int.* 2001. Vol. 60 (6). P. 2205–2214.
86. Nikolic-Paterson D.J., Atkins R.C. The role of macrophages in glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transpl.* 2001. Vol. 16 (suppl. 5). P. 3–7.
87. Oh D.-J., Dursun B., He Z. *et al.* Fractalkine receptor (CX3CR1) inhibition is protective against ischemic acute renal failure in mice // *Am. J. Physiol.* 2008. Vol. 294 (1). P. 264–271.
88. Paller M.S. Effect of neutrophil depletion on ischemic renal injury in the rat // *J. Laboratory and Clin. Med.* 1989. Vol. 113 (3). P. 379–386.
89. Park P., Haas M., Cunningham P.N. *et al.* Injury in renal ischemia-reperfusion is independent from immunoglobulins and T-lymphocytes // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2002. Vol. 282. P. 352–357.
90. Pino C.J., Yevzlin A.S., Lee K. *et al.* Cell-based approaches for the treatment of systemic inflammation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Advance Access published November 9. From <http://ndt.oxfordjournals.org>.
91. Pulsikens W.P., Teske G.J., Butter L.M. *et al.* Toll-like receptor-4 coordinates the innate immune response of the kidney to renal ischemia/reperfusion injury // *PLoS ONE.* 2008. Vol. 3 (10). Article e3596.
92. Rabb H. Pathophysiological role of T lymphocytes in renal ischemia-reperfusion injury in mice // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2000. Vol. 279 (3). P. 525–531.
93. Ramesh G., Reeves W.B. TNFR2-mediated apoptosis and necrosis in cisplatin-induced acute renal failure // *Am. J. Physiol.* 2003. Vol. 285 (4). P. 610–618.
94. Ramesh G., Reeves W.B. TNF- $\alpha$  mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 110 (6). P. 835–842.
95. Rice J.C., Spence J.S., Yetman D.L. *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with monocyte infiltration in the post-ischemic kidney // *Renal Failure.* 2002. Vol. 24 (6). P. 703–723.
96. Rouschop K.M.A., Roelofs J.J.T.H., Claessen N. *et al.* Protection against renal ischemia reperfusion injury by CD44 disruption // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16 (7). P. 2034–2043.
97. Safirstein R., Megyesi J., Saggi S.J. *et al.* Expression of cytokine-like genes JE and KC is increased during renal ischemia // *Am. J. Physiol.* 1991. Vol. 261 (6). P. 1095–1101.
98. Segerer S., Nelson P.J., Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. Vol. 11 (1). P. 152–176.
99. Shigeoka A.A., Holscher T.D., King A.J. *et al.* TLR2 is constitutively expressed within the kidney and participates in ischemic renal injury through both MyD88-dependent and -independent pathways // *J. Immunol.* 2007. Vol. 178 (10). P. 6252–6258.
100. Shimoda N., Fukazawa N., Nonomura K. *et al.* Cathepsin G is required for sustained inflammation and tissue injury after reperfusion of ischemic kidneys // *Am. J. Pathol.* 2007. Vol. 170 (3). P. 930–940.
101. Sigal L.H. Basic science for the clinician 33: interleukins of current clinical relevance – part I // *J. Clin. Rheumatol.* 2004. Vol. 10 (6). P. 353–359.
102. Singbartl K., Forlow S.B., Ley K. Platelet, but not endothelial, P-selectin is critical for neutrophil-mediated acute postischemic renal failure // *FASEB Journal.* 2001. Vol. 15 (13). P. 2337–2344.
103. Singbartl K., Green S.A., Ley K. Blocking P-selectin protects from ischemia/reperfusion-induced acute renal failure // *FASEB Journal.* 2000. Vol. 14 (1). P. 48–54.
104. Sodbi A., Pai K., Singh R.K. *et al.* Activation of human NK cells and monocytes with cisplatin in vitro // *Int. J. Immunopharm.* 1990. Vol. 12 (8). P. 893–898.
105. Sutton T.A., Mang H.E., Campos S.B. *et al.* Injury of the renal microvasculature alters barrier function after ischemia // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2003. Vol. 285. P. 191–198.

106. *Tbadhani R, Pascual M, Bonventre JV.* Acute renal failure // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. P. 1448–1460.
107. *Thurman JM, Lenderink AM, Royer PA et al.* C3a is required for the production of CXC chemokines by tubular epithelial cells after renal ischemia/reperfusion // *Journal of Immunology.* 2007. Vol. 178 (3). P. 1819–1828.
108. *Thurman JM, Ljubanovic D, Edelstein CL et al.* Lack of a functional alternative complement pathway ameliorates ischemic acute renal failure in mice // *J. Immunol.* 2003. Vol. 170 (3). P. 1517–1523.
109. *Thurman JM, Ljubanovic D, Royer PA et al.* Altered renal tubular expression of the complement inhibitor *crry* permits complement activation after ischemia/reperfusion // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. P. 357–368.
110. *Thurman JM, Lucia MS, Ljubanovic D, Holers VM.* Acute tubular necrosis is characterized by activation of the alternative pathway of complement // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67 (2). P. 524–530.
111. *Thurman JM, Royer PA, Ljubanovic D et al.* Treatment with an inhibitory monoclonal antibody to mouse factor B protects mice from induction of apoptosis and renal ischemia/reperfusion injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17 (3). P. 707–715.
112. *Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al.* For the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators: Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study // *J. A. M. A.* 2005. Vol. 294. P. 813–818.
113. *Umebara H, Goda S, Imai T et al.* Fractalkine, a CX3C-chemokine, functions predominantly as an adhesion molecule in monocytic cell line THP-1 // *Immunology and Cell Biology.* 2001. Vol. 79 (3). P. 298–302.
114. *Waikar SS, Bonventre JV.* Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007. Vol. 16. P. 557–564.
115. *Walzer T, Dalod M, Robbins SH et al.* Natural-killer cells and dendritic cells: «l'union fait la force» // *Blood.* 2005. Vol. 106 (7). P. 2252–2258.
116. *Wang W, Faubel S, Ljubanovic D et al.* Endotoxemic acute renal failure is attenuated in caspase-1-deficient mice // *Am. J. Physiol.* 2005. Vol. 288 (5) P. 997–1004.
117. *Wang W, Jittikanont S, Falk SA et al.* Interaction among nitric oxide, reactive oxygen species, and antioxidants during endotoxemia-related acute renal failure // *Am. J. Physiol.* 2003. Vol. 284 (3). P. 532–537.
118. *Wu H, Chen G, Wyburn KR et al.* TLR4 activation mediates kidney ischemia/reperfusion injury // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. P. 2847–2859.
119. *Wu H, Craft ML, Wang P et al.* IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19 (12). P. 2331–2341.
120. *Yasuda H, Leelabavanichkul A, Tsumoda S et al.* Chloroquine and inhibition of Toll-like receptor 9 protect from sepsis-induced acute kidney injury // *Am. J. Physiol.* 2008. Vol. 294 (5). P. 1050–1058.
121. *Ysebaert DK, De Greef KE, Vercauteren SR et al.* Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury // *Nephrol. Dial. Transpl.* 2000. Vol. 15 (10). P. 1562–1574.
122. *Ysebaert DK* T cells as mediators in renal ischemia/reperfusion injury // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66 (2). P. 491–496.
123. *Zaldivar F, Jr, Nugent DJ, Imfeld K et al.* Identification of a novel regulatory element in the human interleukin 1 alpha (IL-1 $\alpha$ ) gene promoter // *Cytokine.* 2002. Vol. 20 (3). P. 130–135.
124. *Zhang Z-X, Wang S, Huang X et al.* NK cells induce apoptosis in tubular epithelial cells and contribute to renal ischemia-reperfusion injury // *J. Immunol.* 2008. Vol. 181 (11). P. 7489–7498.
125. *Zhou H, Hewitt SM, Yuen PS et al.* Acute kidney injury biomarkers – needs, present status, and future promise // *Nephrol. S. A. P.* 2006. Vol. 5. P. 63–71.

Дата получения статьи: 27.01.2011  
Дата принятия к печати: 28.02.2013