

# Иммунологические аспекты IgA-нефропатии

В.М. Беспалова<sup>1</sup>, Ю.А. Сапожникова<sup>2</sup>, М.М. Зафранская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Отделение нефрологии 5-й ГКБ;

<sup>2</sup> Кафедра иммунологии МГЭУ им. А.Д. Сахарова, Беларусь, г. Минск

## Immunological aspects of IgA nephropathy

Review

V.M. Bespalova, Y.A. Sapojnikova, M.M. Zafranskaya

*Ключевые слова:* гломерулонефрит, иммуноглобулин А, гликозилирование, цитокины, адгезивные молекулы.

IgA-нефропатия является самой частой формой гломерулонефрита во всем мире. Это заболевание характеризуется отложением в мезангии полимерного IgA1 и увеличением его концентрации в плазме крови. Уровень IgA в плазме определяется скоростью его продукции и выведения лейкоцитами и клетками печени. Катаболизм IgA зависит от двух факторов: рецепторов к IgA и иммунохимической структуры молекулы. Сывороточный IgA при IgA-нефропатии имеет несколько особенностей. Наиболее важной из них является измененное гликозилирование молекулы. Это изменение структуры может влиять на взаимодействие с белками матрикса, с рецепторами к IgA на мезангиальных клетках, лейкоцитах и гепатоцитах и с комплементом. Такое нарушение, возможно, играет главную роль в патогенезе депонирования IgA1 в мезангии с последующим поражением клубочков при IgA-нефропатии.

IgA-nephropathy (IgAN) is the most common form of glomerulonephritis. It is characterized by predominant mesangial polymeric IgA1 deposits and with increased plasma IgA1 level. The level of plasma IgA is determined by the rate of IgA production, its uptake by leucocytes and removal by hepatocytes. The catabolism of IgA depends on two factors: IgA receptors and immunochemical nature of the IgA molecules. Serum IgA in IgAN displays a number of unusual physical characteristics. The most important of them is a change in glycosylation. This IgA defect can influence IgA capacity to interact with matrix proteins, IgA receptors on mesangial cells, leucocytes and hepatocytes and with complement. It may play a key role in the pathogenesis of mesangial deposition of IgA1 and subsequent glomerular injury in IgAN.

### Введение

IgA-нефропатия представляет собой заболевание, характеризующееся отложением иммунных комплексов, содержащих IgA1 в клубочках почек, приводящее в большинстве случаев к хронической почечной недостаточности. IgA-нефропатия входит в структуру мезангиопролиферативных гломерулонефритов (МезПГН).

До настоящего времени патогенез данного заболевания остается неизвестным. Это заболевание со сложной диагностикой, основанной на иммуногистохимическом исследовании биоптата. Кроме того, не существует адекватных методов ранней диагностики данного заболевания. Все это создает определенные проблемы для врачей в клинике и исследователей, работающих в области нефрологии.

Впервые IgA-нефропатия была описана в 1968 г. Berger и Hinglais под названием «межкапиллярные отложения IgA-IgG». Общим для всех случаев было отложение IgA в мезангии гломерул, иногда с наличием IgG и третьего компонента системы комплемента. На основании данных, касающихся 55 больных с «идиопатическим отложением IgA в мезангии», Берже делает вывод, что течение болезни относительно благоприятное, с медленным развитием; при нем сравнительно редко

наблюдается артериальная гипертензия [7].

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит (рис. 1) является самой распространенной морфологической формой хронического гломерулонефрита. Различия в клинических проявлениях, тяжести и прогнозе МезПГН, в нарушениях при этой патологии гуморального и клеточного иммунитета, в частоте выявления разных антигенов гистосовместимости позволили исследователям предположить, что МезПГН – это понятие, объединяющее группу вариантов заболевания.

На основании анализа клинико-лабораторных данных, результатов иммуногистохимического, светооптического и электронно-микроскопического исследований выделены три клинико-морфологических варианта МезПГН [2]:

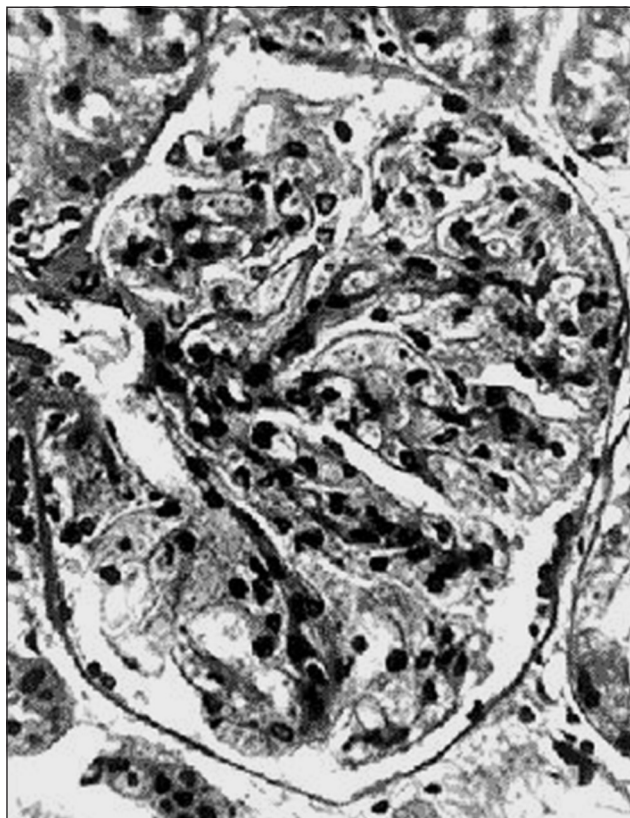
- IgA-мезангиопролиферативный гломерулонефрит (IgA-МезПГН);
- IgM-мезангиопролиферативный гломерулонефрит (IgM-МезПГН);
- мезангиопролиферативный гломерулонефрит с IgG-депозитами или без них (то есть «иммунонегативный» мезангиопролиферативный).

Наиболее распространенной формой гломерулонефрита повсеместно является IgA-нефропатия, заболеваемость которой может быть оценена как 5 случаев

**Адрес для переписки:** Беларусь, 220009, г. Минск, ул. Долгобродская, д. 23. МГЭУ им. А.Д. Сахарова, кафедра иммунологии, Сапожниковой Ю.А.

**Телефон:** 8-10 (375-17) 230-26-78, 8-10 (375-17) 207-16-97

**E-mail:** sapjulia@tut.by



**Рис. 1. Мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$  (по работе В.А. Варшавского и соавт.)**

на 100 000 населения [1]. Более чем в 80% случаев оно проявляется преимущественно гематурией, иногда в сочетании с протеинурией [25]. У 40–50% больных наблюдаются эпизоды макрогематурии, которые обычно сопутствуют инфекциям верхних дыхательных путей, кишечной инфекции и физической нагрузке [12, 13]. В 15% случаев IgA-нефропатия приводит к терминальной ХПН в течение 15 лет. В 20% случаев она может рецидивировать после трансплантации почки [1, 9].

Принято выделять две основные формы IgA-нефропатии: это первичная IgA-нефропатия или болезнь Берже и вторичная IgA-нефропатия, которая является следствием других заболеваний. Известно около 30 заболеваний, сопряженных с отложением IgA в почках [8, 9, 28, 31].

Первичная IgA-нефропатия может возникнуть в любом возрасте, но чаще в третьей-четвертой декаде жизни [27]. Соотношение среди больных мужчин и женщин колеблется от 2:1 в Японии до 6:1 в Северной Европе и США. Показана ассоциация IgA-нефропатии с хромосомой 6q22-23 [6].

Диагностическим критерием IgA-нефропатии при наличии клинических симптомов является повышение уровня иммуноглобулина А в сыворотке крови выше 3,15 г/л [26], иногда в комплексе с фибронектином [1]. При световой микроскопии обнаруживается увеличение количества клеток в мезангиуме и увеличение количества мезангиального вещества. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживается накопление IgA в мезангиуме в виде сливающихся между собой отдельных гранул, часто в сочетании с C3 и IgG [2].

### Гипотезы патогенеза IgA-нефропатии

Известно, что при IgA-нефропатии происходит увеличение концентрации иммунных комплексов, содержащих IgA. Это может происходить из-за увеличения выработки антител или в результате нарушения клиренса иммунных комплексов. Было описано увеличение в крови молекул IgA против множества антигенов, однако единственный патогенный антиген, входящий в состав иммунных комплексов, описан не был [6]. Кроме того, при IgA-нефропатии не было обнаружено аутоантител класса IgA против мезангиальных антигенов.

Природа отложения IgA в мезангии остается объектом многочисленных исследований [4, 5, 11, 14–16, 18, 20–22, 29].

В норме молекула IgA, секретируемого плазматическими клетками слизистых оболочек, является димером или полимером в отличие от сывороточного IgA, обычно представляющего собой мономер. У человека обнаружено 2 изотипа IgA – IgA1 и IgA2. Плазматические клетки, ассоциированные с гастроинтестинальным и респираторным трактом, продуцируют как IgA1, так и IgA2, в то время как плазматические клетки костного мозга, лимфоузлов и селезенки продуцируют преимущественно IgA1 [12].

Только незначительное количество общего IgA, продуцируемого в костном мозге, селезенке и лимфатических узлах, секретируется. Большинство циркулирующих в крови молекул IgA катаболизируется, не поступая в секрет слизистых [18]. Сывороточный IgA – в основном мономерный IgA1 костно-мозгового происхождения. IgA, продуцируемый иммунной системой слизистых оболочек, выводится из организма через секрецию слизистыми, не попадая в циркуляцию. Это в основном полимерный IgA [12]. При IgA-нефропатии происходит отложение именно полимерного IgA1 в мезангии.

Проводимые исследования указывают на снижение синтеза IgA1 в слизистых и увеличение продукции полимерного IgA в костном мозге при IgA-нефропатии [12].

Современные исследования сфокусированы на определении изменений в молекуле IgA как основном факторе в патогенезе IgA-нефропатии. От этих изменений зависит катаболизм IgA. Исследователями было показано наличие дефекта галактозилирования IgA1 в сыворотке и смыве из биоптата почек больных IgA-нефропатией [4, 15]. В молекуле IgA1 увеличивается частота углеводных цепочек, состоящих только из N-ацетилгалактозамина, по сравнению с галактозилированными и сиалированными формами. Дефектный по галактозе и сиаловым кислотам IgA1 сыворотки, вероятно, продуцируется лимфоидными клетками слизистых [16], однако механизм переноса его в кровь остается неизвестным. Обнаружено также нарушение баланса IgA- и IgG-продуцирующих клеток в сторону значительного увеличения продукции IgA, что и служит главным источником увеличения количества недостаточно галактозилированного IgA при IgA-нефропатии [11].

В результате нарушения гликозилирования IgA изменяется структура данной молекулы, что может приводить к ряду изменений при взаимодействии с дру-

гими молекулами [12]. В частности, могут происходить следующие нарушения:

- нарушение клиренса клетками печени, главным лигандом для которых является галактоза О-гликана;
- нарушение образования комплекса антиген–антигено;
- нарушение взаимодействия с Fc-рецептором, для которого связывающим центром является  $\text{CH}_2$ -домен;
- нарушение способности взаимодействовать с экстрацеллюлярными компонентами гломерул. Дегликозилированный IgA полимеризуется и приобретает сродство к внеклеточным белкам – фибронектину, ламинину, коллагену IV типа;
- нарушение активации системы комплемента в результате изменения C3-связывающего сайта на молекуле IgA1;
- увеличение способности к агрегированию;
- образование IgA и IgG против недостаточно гликозилированного IgA.

Приведенные выше нарушения свидетельствуют о том, что недостаточно гликозилированный IgA1 может выступать при данной патологии как антиген. Кроме того, было показано, что недостаточно галактозилированный IgA больных IgA-нефропатией значительно увеличивает апоптоз и синтез NO мезангиальными клетками в сравнении с IgA здоровых [5].

IgA1 пациентов с IgA-нефропатией, введенный мышам, дольше находится в циркуляции, чем IgA контрольной группы [12], что происходит, вероятно, из-за изменения структуры молекулы и, как следствие, нарушения ее клиренса. Однако клиренс IgA зависит не только от иммунохимической природы молекулы IgA, но и от экспрессии рецепторов к IgA. Одним из важнейших направлений в изучении механизмов патогенеза IgA-нефропатии является изучение нарушений в лиганд-рецепторном взаимодействии. С этой позиции ведется поиск изменений экспрессии рецепторов к IgA различными клетками, а также изменений сродства IgA к соответствующим рецепторам. Наибольший интерес с этой точки зрения представляют асиалогликопротеиновый рецептор, Fc $\alpha$ R1 и трансферриновый рецептор.

- Асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR) в норме у человека экспрессируется на клетках печени [19]. Известно, что клиренс печенью IgA1 снижен у больных IgA-нефропатией. Асиалогликопротеиновые рецепторы (ASGPR) в печени, распознающие конечные остатки галактозы, являются основным местом катаболизма IgA. Роль этих рецепторов в клиренсе малогактазилированного IgA1 до сих пор остается неопределенной. Возможно, в результате нарушения клиренса клетками печени дефектный по галактозе IgA остается в циркуляции, что ведет к его депонированию в гломерулах почек.

- Fc $\alpha$ R1 (CD89) связывает как мономерные, так и полимерные формы IgA1 и IgA2 и не связывает IgG. Fc $\alpha$ R1 экспрессируется на нейтрофилах, моноцитах, макрофагах и эозинофилах. Основная роль этого рецептора заключается в выведении иммунных комплексов из циркуляции [29]. Было показано снижение экспрессии CD89 на клетках крови при IgA-нефропатии, что может вести к снижению клиренса IgA и, следовательно, увеличению количества IgA в циркулирующей крови. Кроме

того, было показано нарушение посттрансляционной модификации CD89 при IgA-нефропатии [6]. Предполагается, что недостаточно галактозилированный IgA, взаимодействуя с CD89 на клетках миелоидного ряда, способствует слипанию всего комплекса с клетки и дальнейшей его фиксации на мезангиальных клетках через TfR [21].

- Трансферриновый рецептор (TfR или CD71). В норме он слабо экспрессируется на тубулярном эпителии в гломеруле. CD71 способен связывать только полимерный IgA1. При IgA-нефропатии наблюдается увеличение экспрессии этого рецептора в гломерулах почек. Однако такое увеличение экспрессии характерно не только для IgA-нефропатии, но и для других гломерулонефритов. Интенсивность его экспрессии коррелирует с интенсивностью пролиферации мезангиальных клеток [14, 22]. Показано, что TfR, экспрессируемый мезангиальными клетками при IgA-нефропатии, высокоаффинно связывает дефектный по галактозе IgA1 [22].

Возможно, дефектный по галактозе IgA может специфически связываться с рецептором (трансферриновым или каким-либо другим) на поверхности мезангиальных клеток, что будет приводить к усилению экспрессии этого рецептора на поверхности мезангиальных клеток. Это, в свою очередь, будет вести к увеличению депонирования IgA мезангиальными клетками и индуцировать их пролиферацию и продукцию цитокинов [14].

Кроме того, отложение полимерного IgA приводит к активации системы комплемента. На экспериментальных моделях было показано, что димер и полимер IgA способны активировать систему комплемента и вызывать повреждение мезангиальных клеток. У больных IgA-гломерулонефритом наблюдается низкая активация системы комплемента, особенно по альтернативному пути. Это свидетельствует о патогенетической роли IgA при IgA-нефропатии. После активации C3-компонента происходит сборка комплекса C5b-C9, сублитические концентрации которого приводят к активации мезангиальных клеток и продукции ими провоспалительных медиаторов. C3-компонент не только депонируется, но и синтезируется мезангиальными клетками и подоцитами, особенно интенсивно при IgA-нефропатии. Кроме того, мезангиальные клетки синтезируют белок, регулирующий активацию системы комплемента, что объясняет, почему сборка комплекса C5b-C9 не приводит к мезангиолизису [6, 12].

Таким образом, за отложением иммунных комплексов в клубочках следует ряд событий, приводящих к развитию воспалительных реакций в ткани почек.

### **Роль адгезивных молекул и цитокинов в развитии воспаления**

Современные представления о развитии воспалительной реакции невозможны без участия адгезивных молекул и цитокинов. Они играют важную роль в возникновении и поддержании патологического процесса при IgA-нефропатии.

Цитокины – это белковые или полипептидные продукты активированных клеток иммунной системы, которые являются медиаторами межклеточных взаимодействий при иммунном ответе, гемопоэзе и развитии



воспаления. Иммунные комплексы, в состав которых входит IgA1, депонируясь в гломеруле, приводят к развитию воспалительных реакций. Происходит выделение большего количества цитокинов и ростовых факторов, инфильтрация клубочка лимфоцитами и моноцитами и пролиферация резидентных гломерулярных клеток, что отражает воспалительные изменения, происходящие в клубочке при IgA-нефропатии [3].

Взаимодействие макромолекул IgA с рецепторами на мезангиальных клетках вызывает провоспалительную и профибротическую трансформацию мезангиума. Кроме того, это вызывает увеличение секреции компонентов экстрацеллюлярного матрикса и провоспалительных цитокинов, которые увеличивают экспрессию мезангиальными клетками рецепторов к IgA [6]. Таким образом, происходит формирование петли амплификации. В работе S. Inaba et al. отмечена сильная корреляция степени увеличения сывороточного провоспалительного цитокина – фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) – с величиной гематурии и выраженностью мезангиально-клеточной пролиферации у детей, страдающих IgA-нефропатией [10]. У больных IgA-нефропатией увеличенная продукция интерлейкинов 2 и 6 (ИЛ-2, ИЛ-6) и ФНО- $\alpha$  может приводить к непосредственному увеличению секреции ИЛ-10, который способен повышать число IgA-продуцирующих В-лимфоцитов костного мозга [3].

Кроме того, мезангиальные клетки секретируют трансформирующий фактор роста (ТФР- $\beta$ ). Этот цитокин ингибирует пролиферацию В- и Т-лимфоцитов, экспрессию адгезивных молекул, синтез провоспалительных цитокинов, ИЛ-2. Одновременно с противовоспалительными эффектами оказывает выраженное просклеротическое действие за счет стимуляции пролиферации фибробластов, продукции металлопротеиназ [3]. Локализация ТФР- $\beta$ 1 в ткани почек коррелирует с тяжестью тубулоинтерстициального повреждения при IgA-нефропатии [9]. Показано, что экспрессия ТФР- $\beta$  и его рецептора на мезангиальных клетках увеличивается при гломерулярных заболеваниях [12].

Многочисленные промитогенные факторы, включая комплекс компонентов комплемента C5b-C9, различные типы ИК и цитокины способны стимулировать пролиферацию мезангиальных клеток (МК) [3]. Мезангиальные клетки секретируют хемокины, привлекая клетки в очаг воспаления.

Особая роль в инфильтрации клубочка клетками принадлежит молекулам клеточной адгезии. На изучение экспрессии этих молекул направлен ряд работ [3, 19, 23, 24, 30].

При развивающемся гломерулярном воспалении моноциты и лимфоциты покидают циркулирующую кровь и входят в клубочек, мигрируя через эндотелий капилляров. Трансэндотелиальная миграция этих клеток во многом определяется экспрессией адгезивных молекул. Адгезивные молекулы представляют собой поверхностные гликопротеины, обеспечивающие процессы взаимодействия между клетками. Миграция включает несколько этапов:

- первоначальный роллинг («прокатывание») вдоль эндотелия, который медируется молекулами клеточной адгезии L- и E-селектинами;
- стойкую адгезию, которая происходит через акти-

вацию молекул межклеточной адгезии 1 и 2 (ICAM-1, ICAM-2) на эндотелии и их лигандов – лимфоцит-ассоциированный антиген 1 (LFA-1) (от англ. Lymphocyte function antigen), макрофагальный антиген 1 (MAC-1) на поверхности лимфоцитов, моноцитов;

- движение через эндотелиальные межклеточные соединения, опосредуемое повышенной экспрессией сосудистой молекулы межклеточной адгезии VCAM-1 и ее лиганда интегрина VLA-4 (от англ. Very late antigen).

Продуцируемые в очаге воспаления цитокины привлекают в гломерулу клетки, активируя экспрессию молекул клеточной адгезии. Взаимодействия ICAM-1/MAC-1, ICAM-1/LFA-1 вносят наиболее существенный вклад в развитие мононуклеарной инфильтрации гломерулы с последующей стимуляцией мезангиальной пролиферации [3].

Среди цитокинов наиболее важную роль играет фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), продуцируемый активированными макрофагами и нейтрофильными гранулоцитами. Он стимулирует адгезию моноцитов и лимфоцитов (*in vitro*) к мезангиальным клеткам (МК), индуцируя экспрессию ICAM-1. Н. Yokoуama et al. продемонстрировали тесную корреляцию высоких сывороточных уровней ФНО- $\alpha$  с возрастающей гломерулярной экспрессией ICAM-1 у больных IgA-нефропатией [30]. Также в регуляции клеточной инфильтрации клубочка обсуждается роль ИЛ-10, который ингибирует *in vitro* спонтанную и индуцированную экспрессию ICAM-1 на моноцитах человека, однако повышает ее на стимулированных мезангиальных клетках [3].

## Заключение

Несмотря на интенсивные исследования в области патогенеза IgA-нефропатии, механизмы, лежащие в основе гломерулярного отложения IgA остаются неизвестными.

Патогенез данного заболевания может быть связан со снижением выработки IgA в ответ на антигены клетками, ассоциированными с системой слизистых. Это может приводить к увеличению продукции полимера IgA1 клетками костного мозга, что ведет к увеличению концентрации сывороточного IgA1. Дефект галактозилирования IgA1, возможно, приводит к снижению клиренса IgA1 в печени, увеличению avidности IgA1 к TfR и провоцирует связывание иммунных комплексов мезангиальными клетками почечного клубочка. Депозиты IgA1 в почках запускают синтез различных цитокинов и факторов роста клетками почек и циркулирующими клетками, что приводит к характерным гистопатологическим признакам: пролиферации мезангиальных клеток и депозитам в экстрацеллюлярном матриксе. Таким образом, цитокины и адгезивные молекулы при IgA-нефропатии играют ведущую роль в поддержании очага хронического воспаления. Изучение вопросов патогенеза IgA-нефропатии позволит правильно и своевременно применять патогенетическую терапию.

## Литература

1. Аткинс Р.К. Гломерулонефриты. Нефрология и диализ 2000; 2; 4: 225–229.
2. Варишавский В.А., Проскурнева Е.П., Гасанов А.Б., Севергина Л.О., Шестакова Л.А. Об уточнении клинико-морфологической

- классификации хронического гломерулонефрита. *Нефрология и диализ* 1999; 1; 2–3: 100–106.
3. *Вашурина Т.В., Сергеева Т.В.* Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита. *Нефрология и диализ* 2002; 4; 3: 232–239.
  4. *Allen A.C., Bailey E.M., Barratt J., Buck K.S., Feebally J.* Analysis of IgA1 O-Glycans in IgA Nephropathy by Fluorophore-Assisted Carbohydrate Electrophoresis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1763–1771.
  5. *Amore A., Cirina P., Conti G., Brusa P., Peruzzi L., Coppo R.* Glycosylation of Circulating IgA in Patients with IgA Nephropathy Modulates Proliferation and Apoptosis of Mesangial Cells. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1862–1871.
  6. *Barratt J., Feebally J., Smith A.C.* Pathogenesis of IgA nephropathy. *Seminars in Nephrology* 2004; 24; 3: 197–217.
  7. *Berger J., Hinglais N.* Intercapillary deposits of IgA-IgG. *Paris: J Urol Nephrol* 1968; 74: 694–695.
  8. *Cecchin E., De Marchi S.* Alcohol misuse and renal damage. *Addict Biol* 1996; 1 (1): 7–17.
  9. *Donadio J.V., Grande J.P.* IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347: 738–748.
  10. *Inaba S., Takahashi T., Isibara S.* et al. Serum tumor necrosis factor in mesangial IgA glomerulonephritis with macroscopic hematuria in children. *Nephron* 1996; 72; 4: 518–522.
  11. *Itob A., Iwase H., Takatani T., Nakamura I., Hayashi M., Oba K., Hiki Y., Kobayashi Y., Okamoto M.* Tonsillar IgA1 as a possible source of hypoglycosylated IgA1 in the serum of IgA nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (6): 1108–1114.
  12. *Floege J., Feebally J.* IgA nephropathy: recent development. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2395–2403.
  13. *Galla J.H.* IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47 (2): 377–387.
  14. *Haddad E., Moura I.C., Arcos-Fajardo M., Macher M.-A., Baudouin V., Alberti C., Loirat C., Monteiro R.C., Peuchmaur M.* Enhanced Expression of the CD71 Mesangial IgA1 Receptor in Berger Disease and Henoch-Schönlein Nephritis: Association between CD71 Expression and IgA Deposits. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 327–337.
  15. *Hiki Y., Kokubo T., Iwase H., Masaki Y., Sano T., Tanaka A., Toma K., Hotta K., Kobayashi Y.* Underglycosylation of IgA1 Hinge Plays a Certain Role for Its Glomerular Deposition in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 760–769.
  16. *Horie A., Hiki Y., Odani H., Yasuda Y., Takahashi M., Kato M., Iwase H., Kobayashi Y., Nakashima I., Maeda K.* IgA1 molecules produced by tonsillar lymphocytes are under-O-glycosylated in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (3): 486–496.
  17. *Hricik D.E., Chung-Park M., Sedor J.R.* Glomerulonephritis. *NEJM* 1998; 339: 888–899.
  18. *Kar Neng Lai, Loretta Y.Y. Chan, Sydney C.W. Tang, Anita W.L. Tsang, Hong Guo, Kai Chung Tse, Terrance Yip, Joseph C.K. Leung.* Characteristics of Polymeric  $\lambda$ -IgA Binding to Leukocytes in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2309–2319.
  19. *Lai K.N., Wong K.C., Li P.K.* et al. Circulating leukocyte-endothelial adhesion molecules in IgA nephropathy. *Nephron* 1994; 68; 3: 294–300.
  20. *Leung J.C.K., Tsang A.W.L., Chan D.T.M., Lai K.N.* Absence of CD89, Polymeric Immunoglobulin Receptor, and Asialoglycoprotein Receptor on Human Mesangial Cells. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 241–249.
  21. *Monteiro R.C., Leroy V., Launay P., Moura I.C., Arcos-Fajardo M., Benbamous M., Haddad E.* Pathogenesis of Berger's disease: recent advances on the involvement of immunoglobulin A and their receptors. *Paris: Med Sci* 2003; 19 (12): 1233–1241.
  22. *Moura I.C., Arcos-Fajardo M., Sadaka C., Leroy V., Benbamous M., Novak J., Virtovnik F., Haddad E., Cbintalacharuvu K.R., Monteiro R.C.* Glycosylation and Size of IgA1 Are Essential for Interaction with Mesangial Transferrin Receptor in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 622–634.
  23. *Mrowka C., Heintz B., Sieberth H.G.* VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in IgA nephropathy and Schonlein-Henoch syndrome: differences between tissue expression and serum concentration. *Nephron* 1999; 81; 3: 256–263.
  24. *Nguyen T.T., Shou I., Funabiki K.* et al. Correlations among expression of glomerular intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), levels of serum soluble ICAM-1, and renal histopathology in patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 1999; 19; 4: 495–499.
  25. *Petrovic L., Curic S., Mitic I., Bozic D., Vodopivec S., Sakac V., Durdevic-Mirkovic T., Ilic T.* Major characteristics of immunoglobulin A nephropathy. *Med Pregl* 2003; 56 (5–6): 281–285.
  26. *Tomino Y., Suzuki S., Imai H., Saito T., Kawamura T., Yorioka N., Harada T., Yasumoto Y., Kida H., Kobayashi Y., Endoh M., Sato H., Saito K.* Measurement of serum IgA and C3 may predict the diagnosis of patients with IgA nephropathy prior to renal biopsy. *J Clin Lab Anal* 2000; 14 (5): 220–223.
  27. *Vinen C.S., Oliveira D.B.G.* Acute glomerulonephritis. *Postgraduate Medical Journal* 2003; 79: 206–213.
  28. *Wang N.S., Wu Z.L., Zhang Y.E., Guo M.Y., Liao L.T.* Role of hepatitis B virus infection in pathogenesis of IgA nephropathy. *World J Gastroenterol* 2003; 9 (9): 204–208.
  29. *Westerhuis R., Gervan Zandbergen, Verbagen N., Klar-Mobamad N., Daba M.R., Cees van Kooten.* Human Mesangial Cells in Culture and in Kidney Sections Fail to Express Fc Alpha Receptor (CD89). *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 770–778.
  30. *Yokoyama H., Takaeda M., Wada T.* et al. Glomerular ICAM-1 expression related to circulating TNF-alpha in human glomerulonephritis. *Nephron* 1997; 76; 4: 425–433.
  31. *Zhou J.H., Huang A.X., Liu T.L., Kuang Y.J.* A clinico-pathological study comparing Henoch-Schonlein purpura nephritis with IgA nephropathy in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003; 41 (11): 808–812.