

тогенеза рефлюкс-нефропатии требует дальнейшего изучения с позиций генетической предрасположенности больного к почечному фиброзу. Предупреждение развития и замедление темпов прогрессирования нефросклероза поможет уменьшить риск развития состояний, приводящих к нетрудоспособности в старшем возрасте.

Литература

1. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Л.: Медицина 1989: 304–333.
2. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. М.: Медицина 1990: 18–39.
3. Патаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: 1997: 529–546.
4. Паунова С.С. Рефлюкс-нефропатия у детей. Педиатрия 1991; 4: 101–103.
5. Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49: 578–597.
6. Hodson C., Maling T., McManmon T. The pathogenesis of reflux nephropathy (Chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* 1975; 48 (Suppl 13): 1.
7. Johnson R.J., Alpers C.E., Yoshimura A., Lombardi D., Pritzl P., Floege J., Schwartz S.M. Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 464–474.
8. Kallenius G., Svennsson S., Hultberg H. et al. Occurrence of p-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *Lancet* 1981; 2: 1369.
9. Sergio A. Mezzano, Marta Ruiz-Ortega, Jesús Egido. Angiotensin II and Renal Fibrosis *Hypertension* 2001; 38: 635–640.
10. 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: 2031–2233.
11. Ransley P. Intrarenal reflux: anatomical dynamic and radiological studies. *Urol Res* 1997; 5: 61.
12. Rovin B. Chemokines as therapeutic targets in renal inflammation. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (4): 761–767.
13. Ruiz-Ortega M., Egido J. Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1997; 52: 1497–1510.
14. Ruiz-Ortega M., Bustos C., Hernández-Presa M.A., Lorenzo O., Plaza J.J., Egido J. Angiotensin II participates in mononuclear cell recruitment in the kidney through nuclear factor-kappa β activation and monocyte chemoattractant protein-1 gene expression. *J Immunol* 1998; 161: 430–439.
15. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Suzuki Y., Ruperez M., Egido J. Proinflammatory actions of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 321–329.
16. Schneider A., Panzer U., Zabner G., Wenzel U., Wolf G., Thais F., Helmchen U., Stabl R. Monocyte chemoattractant protein-1 mediates collagen deposition in experimental glomerulonephritis by transforming growth factor- β . *Kidney Int* 1999; 56: 135–144.
17. Tullus K. et al. Soluble receptors to tumor necrosis factor and interleukine-6 in urine during acute pyelonephritis. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1198–1202.
18. Wolf G., Neilson E.G. Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1531–1540.

Экспрессия некоторых цитокинов и факторов роста при гломерулопатиях

Б.Р. Джаналиев, Е.М. Пальцева, В.А. Варшавский, Е.П. Голицына
Кафедра патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова

Expression of some cytokines and growth factors in different forms of glomerulopathies

B.R. Djanaliev, E.M. Paltseva, V.A. Warshavsky, E.P. Golitsina

Ключевые слова: гломерулопатии, гломерулонефрит, цитокины, факторы роста.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1 α и - β , фактора некроза опухолей α – ФНО- α) и трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) в патогенезе гломерулопатий. Изучены биоптаты почек больных липоидным нефрозом (ЛН) – 3 наблюдения, мембранозной нефропатией (МН) – 5 наблюдений, фокальным сегментарным гломерулосклерозом/гиалинозом (ФСГТ) – 5 наблюдений, мезангиопролиферативным гломерулонефритом (МезПГН) без и с фибропластической трансформацией (ФТ) клубочков – по 5 наблюдений, мезангиокапиллярным гломерулонефритом (МКГН) без и с ФТ клубочков – по 5 наблюдений, экстракапиллярным пролиферативным гломерулонефритом (ЭКПГН) – 3 наблюдения, диффузным фибропластическим гломерулонефритом (ДФГН) – 3 наблюдения.

Результаты исследования показали, что при ЛН, МН и ФСГТ наиболее выражена экспрессия ТФР- β , который обладает выраженным антипролиферативным и фиброгенным эффектом. При МезПГН, МКГН и ЭКПГН отмечается выраженная экспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α и - β , ФНО- α , усиливающих пролиферацию гломерулярных клеток. При МезПГН, МКГН с ФТ клубочков и ДФГН снижается экспрессия провоспалительных цитокинов с усилением экспрессии ТФР- β . Такой дисбаланс продуци-

Адрес для переписки: 119992, г. Москва, ул. Малая Трубецкая, д. 8, кафедра патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова
Телефон: 242-91-56
E-mail: vavarsb@mmascience.ru

руемых цитокинов может приводить к усилению синтеза компонентов внеклеточного матрикса, что, в свою очередь, приводит к развитию гломерулосклероза.

The aim of present work was studying of potential role of interleukin-1 α (IL-1 α), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor α (TNF- α) and transforming growth factor β (TGF- β) expression in different forms of glomerulopathies. We studied biopsies from 3 patients with lipoid nephrosis (LN), 5 patients with membranous nephropathy (MN), 5 patients with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), 5 patients with mesangial proliferative glomerulonephritis (MPGN), 5 patients with MPGN with fibroplastic transformation (MPGN+FT), 5 patients with mesangiocapillary glomerulonephritis (MCGN), 5 patients with MCGN with fibroplastic transformation (MCGN+FT), 3 patients with extracapillary proliferative glomerulonephritis (ECGN) and 3 patients with diffuse fibroplastic glomerulonephritis (DFGN) patients.

In biopsies from patients with LN, MN and FSGS expression of TGF- β was significantly high compared to other cytokines. In MPGN, MCGN and ECGN considerable expression of fibrogenic factor TGF- β and proinflammatory cytokines IL-1 α , IL-1 β , TNF- α that are known to intensify the glomerular cells proliferation was revealed. In MPGN+FT, MCGN+FT and DFGN the proinflammatory cytokines expression decreased but TGF- β – increased. Disbalance of cytokines and growth factors can cause an increase of extracellular matrix production resulting in development of glomerulosclerosis.

Гломерулопатии (ГП) – разнородная по этиологии, патогенезу и морфологии группа почечной патологии, при которой преимущественно поражается клубочковый аппарат, изменения канальцев и стромы вторичны.

По нозологическому критерию все ГП делят на первичные и вторичные, по характеру патологического процесса – воспалительные (гломерулонефриты) и невоспалительные (липоидный нефроз, мембранозная нефропатия, фокальный сегментарный гломерулосклероз/гиалиноз) [1, 6].

Механизмы повреждения структур почечного клубочка при гломерулонефритах (ГН) и невоспалительных ГП существенно различаются. Многочисленными исследованиями, направленными на изучение механизмов развития гломерулопатий, показана роль цитокинов и факторов роста в регуляции процессов повреждения и репарации структур почечного клубочка, клеточной пролиферации, синтеза и утилизации экстрацеллюлярного матрикса [2–5, 11, 19].

Целью настоящего исследования явилось изучение роли цитокинов – интерлейкинов (ИЛ-1 α и - β), фактора некроза опухолей α (ФНО- α) – и трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) в патогенезе гломерулопатий.

Материалы и методы исследования

Характеристика материала исследования представлена в табл. 1. Изучены биоптаты почек больных липоидным нефрозом (ЛН) – 3 наблюдения, мембранозной нефропатией (МН) – 5 наблюдений, фокально-сегментарным гломерулосклерозом/гиалинозом (ФСГГ) – 5 наблюдений, мезангиопролиферативным гломерулонефритом (МезПГН) без и с фибропластической трансформацией (ФТ) клубочков – по 5 наблюдений, мезангиокапиллярным гломерулонефритом (МКГН) без и с ФТ клубочков – по 5 наблюдений, экстракапиллярным пролиферативным гломерулонефритом (ЭКПГН) – 3 наблюдения, диффузным фибропластическим гломерулонефритом (ДФГН) – 3 наблюдения. Среди больных преобладали мужчины, основная часть больных была в возрасте 20–40 лет. Длительность заболевания составила от 8 до 46 месяцев.

Для определения морфологических вариантов ГП использованы гистологический, гистохимический, иммуногистохимический и электронно-микроскопический методы. Для гистологического и гистохимического методов исследования парафиновые срезы биоптатов толщиной 4–5 мк окрашивали гематоксилином

Таблица 1

Характеристика материала исследования

Морфологические варианты ГП	Всего	Пол		Средний возраст (годы)	Длительность заболевания (месяцы)
		М	Ж		
ЛН	3	2	1	29,6	36,1
МН	5	4	1	39,0	28,2
ФСГГ	5	1	4	28,6	21,2
МезПГН без ФТ	5	4	1	25,4	19,8
МезПГН с ФТ	5	2	3	28,2	23,4
МКГН без ФТ	5	2	3	34,6	31,4
МКГН с ФТ	5	3	2	43,8	34,8
ЭКПГН	3	2	1	25,5	6,8
ДФГН	3	2	1	28,5	43,2
<i>Итого</i>	39	22	17	31,4	27,4

и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, азаном по Гейденгайну, конго красным, импрегнировали серебром по Джонсу–Моури, ставили PAS-реакцию. Полутонкие срезы (1 мк) окрашивали метиленовым синим азуром II-фуксином. Для иммуногистохимического исследования (прямой метод Кунса) использовали антисыворотки против человеческих иммуноглобулинов А, М, G и С3-фракции комплемента. Для электронно-микроскопического исследования почечные биоптаты, помещенные в 1% раствор осмиевой кислоты на фосфатном буфере, заливали в аралдит. Ультратонкие срезы готовили на ультратоме «ЛКВ-III» (Швеция), контрастировали цитратом свинца и просматривали под электронным микроскопом «Philips» (Голландия).

Для иммуногистохимического исследования цитокинов использовали моноклональные антитела к ИЛ-1 α и - β , ФНО- α , ТФР- β («Sigma», США), биотинизированные вторичные антитела, стрептовидин-пероксидаза («Дак», Дания). Был применен иммунопероксидазный (стрептовидин-биотиновый) метод. Результаты иммуногистохимического исследования оценивали полуколичественным методом с использованием следующих критериев: «–» – экспрессия отсутствует; «–/+» – слабая экспрессия на отдельных клетках (<25%), в отдельных клубочках; «+/-» – слабая экспрессия на большинстве клеток (>50%), в большинстве клубочков; «+» – четкая экспрессия на большинстве клеток, в большинстве клубочков; «++» – усиленная экспрессия на большинстве клеток, в большинстве клубочков.

Результаты исследования

Липоидный нефроз. При светооптическом (СО) исследовании отмечается небольшое очаговое расширение мезангия, слабое очаговое утолщением ГБМ, в отдельных клубочках – слабая гиперклеточность (рис. 1, а). ИГ-исследование цитокинов и фактора роста при ЛН позволило выявить слабую экспрессию ФНО- α на отдельных клетках, в отдельных клубочках, четкую экспрессию ТФР- β на отдельных клетках, по ходу ГБМ и в мезангии в большинстве клубочков (рис. 1, б). Не выявлена экспрессия как ИЛ-1 α , так и ИЛ-1 β .

Мембранозная нефропатия. При СО-исследовании наблюдается диффузное утолщение ГБМ без пролиферации мезангиальных клеток (рис. 1, в). МН в 2 наблюдениях была представлена I–II стадиями, а в 3 – III–IV стадиями. В наблюдениях с I–II стадиями отмечена экспрессия ФНО- α на большинстве клеток, в большинстве клубочков, четкая экспрессия ТФР- β на большинстве мезангиальных клеток, по ходу ГБМ и в мезангии большинства клубочков (рис. 1, г). Не отмечена экспрессия ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . В наблюдениях с III и IV стадиями также наблюдается экспрессия ФНО- α на большинстве мезангиальных клеток, в большинстве клубочков, усиление экспрессии ТФР- β на мезангиальных клетках, по ходу ГБМ, в мезангии в большинстве клубочков. В 2 наблюдениях выявлена слабая экспрессия ИЛ-1 β на отдельных мезангиальных клетках. Экспрессия ИЛ-1 α не отмечена.

Фокальный сегментарный гломерулосклероз/гиалиноз. При СО-исследовании ФСГТ характеризуется сегментарного характера склерозом и гиалинозом сосудистого пучка (рис. 1, д). При ФСГТ в одном наблюдении отмечалась четкая экспрессия ФНО- α на мезангиальных клетках, в 3 наблюдениях экспрессия ФНО- α была слабой, а в одном она отсутствовала. Изучение ТФР- β показало в 2 наблюдениях четкую, а в 3 – усиленную экспрессию на мезангиальных клетках, по ходу ГБМ, в мезангии (рис. 1, е). Только в одном наблюдении отмечена слабая экспрессия ИЛ-1 β , а на отдельных мезангиальных клетках, в отдельных клубочках. Экспрессия ИЛ-1 α отсутствовала.

Мезангиопрролиферативный гломерулонефрит. При СО-исследовании отмечается очаговое расширение мезангия за счет выраженной пролиферации мезангиальных клеток и слабого накопления мезангиального матрикса, очаговое неравномерное утолщение ГБМ (рис. 2, а). При МезПГН без ФТ клубочков в 2 наблюдениях обнаружена усиленная экспрессия ИЛ-1 β на большинстве мезангиальных клеток, в большинстве клубочков (рис. 2, б). В 3 наблюдениях экспрессия ИЛ-1 β была четкой. В 1 наблюдении выявлена усиленная экспрессия ИЛ-1 α на большинстве мезангиальных клеток, в 3 наблюдениях она была четкой, а в одном наблюдении отмечена слабая экспрессия данного цитокина на большинстве мезангиальных клеток. Экспрессия ФНО- α в 3 наблюдениях была четкой на большинстве мезангиальных клеток, в большинстве клубочков, а в 2 наблюдениях выявлена слабая экспрессия. В 2 наблюдениях выявлялась четкая, а в 3 – слабая экспрессия ТФР- β на большинстве мезангиальных клеток, по ходу ГБМ и в мезангии – в большинстве клубочков.

Мезангиопрролиферативный гломерулонефрит

с ФТ клубочков. При СО-исследовании характеризуется небольшой пролиферацией мезангиальных клеток, склерозом капиллярных петель, определяются синехии сосудистых долек с капсулой, утолщение и склероз капсулы клубочка (рис. 2, в). Изучение цитокинов и факторов роста при МезПГН с ФТ показало в 2 наблюдениях четкую, в 3 – слабую экспрессию ИЛ-1 β на большинстве мезангиальных клеток (рис. 2, г). Во всех наблюдениях отмечена слабая экспрессия ИЛ-1 α на большинстве мезангиальных клеток, в большинстве клубочков. Экспрессия ФНО- α в 3 наблюдениях была четкой, а в 2 наблюдениях – слабой на большинстве мезангиальных клеток, в большинстве клубочков. В 2 наблюдениях отмечена усиленная, в 3 – четкая экспрессия ТФР- β на большинстве мезангиальных клеток, по ходу ГБМ и в мезангии в большинстве клубочков.

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит. При СО-исследовании отмечается резкое диффузное расширение мезангия с увеличением мезангиального матрикса, диффузное неравномерное утолщение и двухконтурность ГБМ, выраженная пролиферация мезангиальных клеток, слабая – эндотелиальных клеток (рис. 3, а). При МКГН без ФТ в 4 наблюдениях определялась усиленная, в одном – четкая экспрессия ИЛ-1 β на большинстве мезангиальных клеток, в большинстве клубочков. Экспрессия ИЛ-1 α в 3 наблюдениях была четкой, а в 2 наблюдениях – слабой на большинстве клеток. В 2 наблюдениях отмечалась четкая, в 3 – умеренная экспрессия ФНО- α на большинстве клеток, в большинстве клубочков (рис. 3, б). Выявлена четкая в 3 наблюдениях, слабая в 2 наблюдениях экспрессия ТФР- β на большинстве клеток, по ГБМ и в мезангии в большинстве клубочков.

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит с ФТ клубочков. При СО-исследовании характеризуется пролиферацией мезангиальных клеток, склерозом капиллярных петель, утолщением и склерозом капсулы клубочка, образованием синехий сосудистых долек с капсулой (рис. 3, в). Иммуногистохимическое исследование цитокинов и фактора роста при МКГН с ФТ клубочков позволило выявить в одном наблюдении четкую, в 4 – слабую экспрессию ИЛ-1 β на отдельных клетках в большинстве клубочков. Во всех наблюдениях отмечалась слабая экспрессия ИЛ-1 α и ФНО- α на большинстве клеток отдельных клубочков. В 3 наблюдениях экспрессия ТФР- β была четкой, в 2 – слабой на отдельных клетках в большинстве клубочков (рис. 3, г).

Экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит. При СО-исследовании отмечается пролиферация нефротелия с образованием полулуний (рис. 4, а). При ЭКПГН в клубочках с преимущественно эпителиальными полулуниями отмечена четкая экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-1 α и ФНО- α на большинстве эпителиальных клеток (рис. 4, б). На отдельных клетках определялась четкая экспрессия ТФР- β . В клубочках с преимущественно с фиброэпителиальными полулуниями выявлена экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-1 α и ФНО- α на отдельных эпителиальных клетках. Отмечена четкая экспрессия ТФР- β на большинстве клеток, по ходу ГБМ и в мезангии (рис. 4, в).

При ДФГН на отдельных клетках в большинстве клубочков определялась слабая экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-1 α и ФНО- α . Выявлена четкая экспрессия ТФР- β на отдель-

Таблица 2

Полуколичественный анализ распределения ИЛ-1 α и - β , ФНО- α и ТФР- β при гломерулопатиях

Морфологические варианты ГП	ИЛ-1 α	ИЛ-1 β	ФНО- α	ТФР- β
ЛН	-	-	-/+	+
МН	-	-/+	+/-	++
ФСГГ	-	-/+	+/-	++
МезПГН без ФТ	+	++	+	+
МезПГН с ФТ	+/-	+/-	+	++
МКГН без ФТ	+	++	+	+
МКГН с ФТ	+/-	+/-	+	++
ЭКПГН	+	+	+	+
ДФГН	-/+	-/+	-/+	++

ных клетках, по ходу ГБМ и в мезангии в большинстве клубочков.

Данные, полученные при полуколичественном подсчете изученных цитокинов и фактора роста при различных морфологических вариантах ГП, представлены в табл. 2.

Обсуждение результатов исследования

Таким образом, наше исследование показало, что при ЛН отсутствует экспрессия провоспалительных цитокинов, наблюдается экспрессия ТФР- β на отдельных клетках, в отдельных клубочках.

При МН и ФСГГ по характеру и составу экспрессируемых цитокинов и фактора роста отмечена почти однотипная картина. Не выявлено экспрессии ИЛ-1 α . Определялась слабая экспрессия ИЛ-1 β и четкая экспрессия ФНО- α , что и оказывает слабый митогенный эффект на мезангиальные клетки и обуславливает незначительную их пролиферацию, наблюдаемую при данных морфологических вариантах ГП, что подтверждается результатами других исследований [14]. С другой стороны, эти же цитокины, действуя паракринно, стимулируют синтез мезангиальными клетками ТФР- β . Усиление экспрессии ТФР- β оказывает антипролиферативный эффект и нивелирует митогенный эффект ИЛ-1 и ФНО- α . При МН и ФСГГ ТФР- β стимулирует продукцию различных компонентов ЭЦМ, ингибирует синтез протеаз и стимулирует синтез ингибиторов протеаз, увеличивает экспрессию и адгезию рецепторов ЭЦМ [21, 31].

Мезангиальные формы ГН сопровождаются повреждением ГБМ и клеточных элементов клубочка, обусловленного отложениями ИК. Наблюдается гиперклеточность клубочков за счет пролиферации преимущественно мезангиальных клеток. При МезПГН и МКГН без ФТ клубочков отмечена усиленная экспрессия ИЛ-1 β и четкая экспрессия ИЛ-1 α и ФНО- α , стимулирующих и обеспечивающих выраженную пролиферацию мезангиальных клеток. Эти же цитокины, действуя аутокринно и паракринно, усиливают экспрессию ТФР- β [31, 33]. Антипролиферативный эффект ТФР- β нивелируется действием стимуляторов пролиферации – ИЛ-1 α и - β и ФНО- α [20, 23, 28]. При данных морфологических вариантах усиление продукции компонентов ЭЦМ направлено на восстановление поврежденных гломерулярных структур и носит репаративный характер [15, 24].

МезПГН и МКГН с ФТ клубочков характеризуется снижением пролиферативной активности мезангиальных клеток, развитием в клубочках разной степени выраженности склеротических изменений. При МезПГН и МКГН с ФТ клубочков отмечено снижение экспрессии ИЛ-1 α и - β , ФНО- α и, наоборот, усиление экспрессии ТФР- β . Изменение соотношения продуцируемых цитокинов и трансформирующего фактора роста, по-видимому, связано с изменениями характера действия повреждающего фактора и увеличением степени повреждения [7]. ТФР- β , действуя аутокринно и паракринно, оказывает антимиогенный эффект, подавляет пролиферативную активность мезангиальных клеток, усиливает продукцию коллагена IV типа и клеточно-ассоциированного фибронектина. В

мезангиальном матриксе появляются в норме не встречающиеся интерстициальные коллагены I, III типов. Наряду с ТФР- β стимулировать синтез компонентов ЭЦМ способны и ИЛ-1 α и - β и ФНО- α . Таким образом, влияние интерстициальных коллагенов может быть связано не только с действием ТФР- β , но и с действием ИЛ-1 α и - β и ФНО- α [8, 18].

При ЭКПГН в клубочках с преимущественно клеточными полулуниями выявлялась четкая экспрессия ИЛ-1 α и - β , ФНО- α , стимулирующих пролиферацию не только мезангиальных клеток, но и нефротелия. В клубочках с преимущественно фиброэпителиальными полулуниями отмечена слабая экспрессия ИЛ-1 α и - β , ФНО- α и четкая – ТФР- β . ТФР- β в данном случае является единственным регулятором клеточной пролиферации и синтеза ЭЦМ, действуя как антипролиферативный и фиброгенный фактор [13, 16, 30].

При ДФГН выявлена слабая экспрессия ИЛ-1 α и - β , ФНО- α и четкая экспрессия ТФР- β . Стимулирующее клеточную пролиферацию действие ИЛ-1 α и - β , ФНО- α нивелируется антипролиферативным эффектом ТФР- β , и поэтому при данном морфологическом варианте ГП пролиферация мезангиальных клеток незначительна. Для ТФР- β основным является фиброгенный эффект [17, 25, 32].

Выводы

1. Для невоспалительных гломерулопатий (липоидный нефроз, мембранозная нефропатия, фокальный сегментарный гломерулосклероз/гиалиноз) характерно преобладание экспрессии ТФР- β , обладающего антипролиферативным и фиброгенным эффектом.
2. При МезПГН, МКГН и ЭКПГН отмечается выраженная экспрессия провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α и - β , ФНО- α), усиливающих пролиферацию гломерулярных клеток.
3. При МезПГН, МКГН с ФТ клубочков и ДФГН снижается экспрессия провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α и - β , ФНО- α) с усилением экспрессии ТФР- β . Такой дисбаланс продуцируемых цитокинов может приводить к усилению синтеза компонентов внеклеточного матрикса, что, в свою очередь, приводит к развитию гломерулосклероза.

Литература

1. Иванов АА, Пальцев МА, Серов ВВ, Варшавский ВА. Еще раз о морфологической классификации гломерулонефрита. Арх. пат.

1994; 1: 18–22.

2. Пальцев МА. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях. Архив патологии 1996; 6: 3–7.

3. Пальцев МА. Цитокины. От теории к практике. Вест. РАН 1996; 12: 1079–1084.

4. Пальцев МА, Иванов АА. Возможные механизмы развития гломерулосклероза при нефропатиях различного генеза. Арх. пат. 1994; 6: 13–16.

5. Пальцев МА, Иванов АА. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина 1995.

6. Серов ВВ. Эволюция понятия «гломерулонефрит». Клини. мед. 2000; 9: 5–7.

7. Abboud HE. Cytokine mediators of renal inflammation. Curr Opin Nephrol Hypertens 1994; 3 (3): 329–333.

8. Baud L. Tumor necrosis factor-alpha and mesangial cells. Kidney Int 1992; 41: 600–603.

9. Border WA. Transforming growth factor-beta and the pathogenesis of glomerular diseases. Curr Opin Nephrol Hypertens 1994; 3 (1): 54–58.

10. Bruijn JA, Roos A, de Geus B. et al. Transforming growth factor-beta and the glomerular extracellular matrix in renal pathology. J Lab Clin Med 1994; 123 (1): 34–47.

11. Couser WG. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (1): 10–15.

12. Hrvacevic R, Dimitrijevic D, Spasic P. et al. Interleukin-1 beta in patients with primary immunocomplex glomerulonephritis. Vojnosanit Pregl 2001; 58 (1): 33–38.

13. Jenkins DA, Wojtacha DR, Swan P. et al. Intrarenal localization of interleukin-1 beta mRNA in crescentic glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1994; 9 (9): 1228–1233.

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

15. Kim YS, Zbeng S, Yang SH. et al. Differential expression of various cytokine and chemokine genes between proliferative and non-proliferative glomerulonephritides. Clin Nephrol 2001; 56 (3): 199–206.

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

17. Kluth DC, Rees AJ. Inhibiting inflammatory cytokines. Semin Nephrol 1996; 16 (6): 576–582.

18. Koide H. Glomerulonephritis and cytokines. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1994; 36 (3): 183–193.

19. Lakkis FG, Coelbo SN. The role of cytokines in inflammatory glomerular injury. Miner Electrolyte Metab 1995; 21 (4–5): 250–261.

20. Maksic D, Spasic P, Dimitrijevic J. et al. Significance of inflam-

matory cytokines in the pathogenesis of IgA nephropathy. Vojnosanit Pregl 1998; 55 (2): 141–149.

21. Nakamura T, Miller D, Ruoslabti E. et al. Production of extracellular matrix by glomerular epithelial cells is regulated by transforming growth factor-beta 1. Kidney Int 1992; 41 (5): 1213–1221.

22. Niemir ZI, Stein H. Podocytes are the mayor source of IL-1 in human glomerulonephritides. Kidney Int 1997; 52: 393–403.

23. Ooi BS, Coben DJ, Veis JH. Biology of the mesangial cell in glomerulonephritis – role of cytokines. Proc Soc Exp Biol Med 1996; 213 (3): 230–237.

24. Ortiz A, Gomez-Chiarri M, Alonso J. et al. The potential role of inflammatory and fibrogenic cytokines in the glomerular diseases. J Lipid Mediat Cell Signal 1994; 9 (1): 55–74.

25. Ostendorf T, Burg M, Floege J. Cytokines and glomerular injury. Kidney Blood Press Res 1996; 9 (5): 281–289.

26. Papayianmi A. Cytokines, growth factors, and other inflammatory mediators in glomerulonephritis. Ren Fail 1996; 18 (5): 725–740.

27. Schena FP. Cytokine network and resident renal cells in glomerular diseases. Nephrol Dial Transplant 1999; 14 (1): 22–26.

28. Sterzel RB, Schulze-Loboff E, Marx M. Cytokines and mesangial cells. Kidney Int Suppl 1993; 39: 26–31.

29. Taniguchi Y, Yorioka N, Masaki T. et al. Role of transforming growth factor-beta 1 in glomerulonephritis. J Int Med Res 1997; 25 (2): 71–80.

30. Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. The role of cytokines and growth factors in pathogenesis and progression of glomerulonephritis. Pol Arch Med Wewn 1996; 95 (5): 493–496.

31. Waldherr R, Noronba LL, Niemir Z. et al. Expression of cytokines and growth factors in human glomerulonephritides. Pediatr Nephrol 1993; 7 (4): 471–478.

32. Yang Y, Zhang SY, Sich M. et al. Glomerular extracellular matrix and growth factors in diffuse mesangial sclerosis. Pediatr Nephrol 2001; 16 (5): 429–438.

33. Yano N, Endob M, Nomoto Y. et al. Phenotypic characterization of cytokine expression in patients with IgA nephropathy. J Clin Immunol 1997; 17 (5): 396–403.