

49. Ju H., Venema V.J., Venema R.C. Direct interaction of endothelial nitric oxide synthase and caveolin-1 inhibits synthase activity // J. Biol. Chem. – 1997. – V.272. – P. 18522–18525.
50. Jubelin B.C., Gierman J.L. Erythrocytes may synthesize their own nitric oxide // Am. J. Hypertens. – 1996. – №9. – P. 1214–1219.
51. Koller A., Schlossmann J., Ashman K. et.al. Association of phospholamban with a cGMP kinase signaling complex // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – V.300. – P. 155–160.
52. Korbut R., Gryglewski R.J. The effect of prostacyclin and nitric oxide on deformability of red blood cells in septic shock in rats // J. Physiol. Pharmacol. – 1996. – V.47. – P. 591–599.
53. Marin J., Rodrigues-Martinez M.A. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions // Pharmacol. Ther. – 1997. – V.76. – P. 111–134.
54. Marrero M.B., Venema V.J., Ju H. et.al. Endothelial nitric oxide synthase interaction with G-protein-coupled receptors // Biochem. J. – 1999. – V.343. – P. 335–340.
55. Massberg S., Sausbier M., Hofmann F. Increased adhesion and aggregation of platelets lacking cyclic guanosine 3,5-monophosphate kinase I // J. Exp. Med. – 1999. – V.189. – P. 1255–1264.
56. Mesquita R., Pires I., Saldanha C. et.al. Effects of acetylcholine and spermine NONOate on erythrocyte hemorheologic and oxygen carrying properties // Clin. Hemorheol. – 2001. – V.25. – P.153–163.
57. Moncada S. Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine // J. R. Soc. Med. – 1999. – V.92. – P. 164–169.
58. Palmer R.M., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine // Nature. – 1988.–V.333. – P.6174 – 6646.
59. Petrov V., Amery A. Role of cyclic GMP in arterial-natriuretic-peptide stimulation of erythrocyte Na/H exchange by soluble and particulate guanylate cyclase // Eur. J. Biochem. – 1994. – V.221. – P.195–199.
60. Pritchard K.A., Ackerman A.W., Gross E.R. Heat shock protein 90 mediates the balance of nitric oxide and superoxide anion from endothelial nitric oxide synthase // J. Biol. Chem. – 2001. – V.276. – P. 17621–17624.
61. Queen L.R., Xu B., Horinouchi K. Beta (2) –adrenoceptors activate nitric oxide synthase in human platelets // Circ.Res. – 2000. – V.87. – P.39–44.
62. Radegran G and Saltin B. Nitric oxide in the regulation of vasomotor tone in human skeletal muscle // Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1999. – V. 276. – P.1951–1960.
63. Randriamboavonjy V., Fleming I. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in platelets: how is it regulated and what is it doing there? // Pharmacological Reports. – 2005. – V.57. – P.59–65.
64. Reed G.L., Fitzgerald M.L., Polgar J. Platelets in reactions of cardiovascular system // Blood. – 2000. – V.96. – P. 3334–3342.
65. Reinhard M., Jarchau T., Walter U. Actin-based motility: stop and go with Ena/Vasp proteins // Trends Biochem. – 2001. – V.26. – P. 243–249.
66. Ruschitzka F. T., Wenger R. H., Stallmach T. et al. Nitric oxide prevents cardiovascular disease and determines survival in polyglobulic mice over expressing erythropoietin // PNAS. – 2000. – V. 97.–№. 21. – P. 11609–11613.
67. Schwarz U.R., Walter U., Eigenthaler M. Taming platelets with cyclic nucleotides // Biochem. Pharmacol. – 2001. – V.2. – P. 15–28.
68. Stasch J.P., Schmidt P., Alonso-Alija C. et.al. NO and haem-independent activation of soluble guanylyl cyclase: molecular basis and cardiovascular implications of a new pharmacological principle // Br. J. Pharmacol. – 2002. – V.136. – P. 773–783.
69. Sun J., Liao J.K. Functional interaction of endothelial nitric oxide synthase with a voltage-dependent anion channel // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – V.99. – P. 13108–13113.
70. Suzuki T., Kumamoto H., Ooya K. et.al. Expression of inducible nitric oxide synthase and heat shock proteins in periapical inflammatory lesions // J. Oral Pathol. Med. – 2002. – V.31. – P.488–493.
71. Valacchi G., van der Vliet A., Schock B.C. et.al. Ozone exposure activates stress responses in murine skin // Toxicology – 2002. – V.179. – P. 163–170.
72. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium // N. Engl. J. Med. – 1990.–V.323. – P.27 – 36.
73. Yong C.B., Hanjoong J. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2003. – V.285. – P. 499–508.

УДК 616.61-002.3-053.2/.5-092:612.017.1.112]-078.33.312(045)

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ И ИХ РОЛЬ В ГЕНЕЗЕ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ НЕФРОПАТИЙ

И.А. Утц, Н.Б. Захарова, М.Л. Костина

Саратовский государственный медицинский университет

В настоящее время интерес исследователей все больше привлекают механизмы межклеточных взаимодействий и дисбаланс химических реакций как основы развития любого заболевания. Согласно законам общей патологии в ответ на повреждение (механическое или инфекционное) клетки вырабатывают комплекс вазоактивных, про- и противовоспалительных, просклеротических, проапоптозных медиаторов – цитокинов. Изучению патогенетической роли этих мессенджеров в механизмах повреждения канальцев и интерстиция, в развитии и прогрессировании пролиферативных процессов в тубулоинтерстициальной ткани посвящены многочисленные исследования. Результаты данных работ позволяют понять патогенез тубулоинтерстициальных нефропатий с современных позиций, определить основные механизмы реализации патологического воздействия и прогрессирования изменений в тубулоинтерстициальной ткани. Эти знания дают возможность использовать цитокины и факторы роста в качестве ранних маркеров не только воспалительных, но и фибротических процессов в поврежденной тубулоинтерстициальной ткани, что особенно важно при нефропатиях у детей.

MODERN ASPECTS OF INTERCELLULAR INTERACTIONS AND THEIR ROLE IN GENESIS OF TUBULOINTERSTITIAL NEPHROPATHIES

I.A. Utts, N.B. Zaharova, M.L. Kostina

Saratov State Medical University

Nowadays the researchers become more interested in the mechanisms of the intercellular interactions and imbalance of the chemical reactions as the bases of development of any disease. According to the laws of the general pathology,

after insulting (mechanically or infectiously) cells produce a complex of vasoactive, inflammatory and anti-inflammatory, prosclerous, apoptosis mediators – cytokines. Numerous researches are devoted to studying of the pathogenetic role of these messengers in the mechanisms of the damage of tubules and interstices, in development and progressing of proliferative processes in the tubulointerstitial tissues. The results of these works allow to understand the pathogenesis of tubulointerstitial nephropathies from the modern point of view, to determine the basic mechanisms of realization of pathological influence and progressing of changes in the tubulointerstitial tissues. This knowledge enables to use cytokines and factors of growth as the early markers of inflammatory as well as fibrotical processes in the damaged tubulointerstitial tissues which are especially important with children's nephropathies.

В последнее время в клинической нефрологии снова возрос интерес к нефропатиям, которые характеризуются развитием тубулоинтерстициальных изменений в почечной ткани. С введением пункционной биопсии почек первоначально основное внимание уделялось более яркой гломерулярной патологии. Затем возникла новая волна интереса к тубулоинтерстициальным поражениям почек (ТИПП), что связано с установлением концентрационно-резорбционной и эндокринной роли интерстиция. Ренальная тубулоинтерстициальная ткань (ТИТ) является сложной структурно-функциональной системой, которая обеспечивает способность почек выполнять гомеостатические функции. На настоящий момент многочисленными исследованиями установлена зависимость изменений канальцевых функций и скорости клубочковой фильтрации от морфологической структуры интерстиция [11;14;15;17;28;39;43]. Доказано, что именно изменения в ТИТ определяют прогноз заболевания, являясь основой его прогрессирования с развитием интерстициального фиброза, атрофии канальцев как факторов формирования и прогрессирования почечной недостаточности [39;46;52].

Учитывая превентивную направленность современной нефрологии, концепция хронической болезни почек (ХБП), разработанная специалистами Национального почечного фонда США, одобрена зарубежными и отечественными нефрологами [6;24;25]. В разработанной классификации ХБП, основанной на характере морфологических изменений и этиологии болезни (по данным Почечной базы данных США за 1998 г.), частота тубулоинтерстициальных заболеваний в структуре терминальной ХПН составляет 4% [6]. Данная проблема значительна и в педиатрической нефрологии [38]. При анализе структуры заболеваний, приводящих к формированию ХПН в детском возрасте, тубулоинтерстициальные нефропатии составляют от 3 [8] до 6% [7;16], а в структуре причин ХПН в популяции больных до 18 лет, получающих лечение гемодиализом, – 12,6% [2]. Поэтому актуальным направлением детской нефрологии является предупреждение неблагоприятного исхода нефропатий у детей, способствующее интенсивным современным разработкам в изучении патогенетических механизмов формирования и прогрессирования хронических заболеваний почек и возможностей ренопротекции.

В последние десять лет в нефрологии дискутируется вопрос о том, какие нозологические единицы следует включить в структуру ТИПП. Точки зрения детских и взрослых нефрологов по этой проблеме отличаются. Однако большинство авторов едины в одном: тубулоинтерстициальные нефропатии объединяют гетерогенную группу заболеваний с различной этиологией, иногда с выраженной системностью поражения, возможностью прогрессирования пролиферативных процессов в интерстиции, дистрофических процессов в тубулярных отделах нефронов с исходом в межтубулярный фиброз,

атрофию канальцев и вторичное сморщивание гломерул, то есть развитие ХПН. Несмотря на полиэтиологичность этих нефропатий, все они характеризуются общими морфологическими изменениями в ТИТ, а их патогенез подчиняется общепатологическим закономерностям типового воспаления и реализуется как процесс, состоящий из взаимозависимых и взаимоподдерживаемых этапов. Конечный итог воздействия этиологического специфического (бактерии, вирусы, дисметаболия, лекарства, токсины и т. д.) и неспецифического (обструкция, нарушение гемодинамики, ишемия, сенсибилизация к лекарственным препаратам) агентов будет определяться соотношением агрессивных и протективных факторов, которые опосредуют тубулоинтерстициальное повреждение.

В настоящее время интерес исследователей все больше привлекают механизмы межклеточных взаимодействий и дисбаланс химических реакций как основы развития любого заболевания. Давно известно, что в ответ на действие разнообразных патогенных факторов экзогенной или эндогенной природы в организме человека разворачивается многоэтапная последовательность процессов по определенным внутренним законам – воспаление как типовой (аутохтонный) патологический процесс, филогенетически наиболее древний. Стандартные сосудистые и тканевые изменения в местном каскадном процессе происходят под автономным управлением химических сигналов при обязательном участии как неиммунных, так и иммунных клеток, а также компонентов системы гемостаза и направлены в конечном итоге на восстановление исходного гомеостаза.

Кто выступает в роли химических регуляторов в очаге воспаления? Как происходит кооперация эффекторных клеток? Почему происходит смена фаз воспаления? Каковы механизмы взаимодействия системы гемостаза и иммунитета при этом процессе? Ответы на эти вопросы были получены при открытии межклеточных коммуникаторов – цитокинов, представляющих собой класс растворимых низкомолекулярных гормоноподобных биомолекул.

История изучения цитокинов началась в 40-е годы XX века и в настоящее время отражает современный этап развития мировой науки. Цитокины представляют собой регуляторные пептиды, продуцируемые клетками организма. Такое широкое определение неизбежно в силу гетерогенности цитокинов и требует дополнительных пояснений. Во-первых, к цитокинам относятся простые полипептиды и более сложные молекулы (часто гликозилированные) с молекулярной массой от 5 до 50 кДа. Во-вторых, цитокины являются эндогенными медиаторами, которые могут синтезироваться практически всеми ядродержащими клетками организма, причем гены некоторых цитокинов экспрессируются во всех без исключения клетках организма [5;13;22;23;32].

Разработки в области изучения механизмов межклеточных взаимодействий привели к формированию (на новом этапе развития медицинской науки) концепции объединенной нейроиммуноэндокринной регуляции физиологических функций и общего гомеостаза организма. В ней цитокины на уровне организма в целом выполняют роль связующего звена между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами, вовлекая их в организацию и регуляцию защитных реакций [3;21]. Внедрение этой концепции в клиническую практику, по нашему мнению, не только дает возможность развивать новые подходы к лечению заболеваний, усовершенствовать первичную профилактику и индивидуализировать реабилитационные программы, но и, самое главное, современными лабораторными методами выявлять изменения на молекулярном, функционально компенсированном (без структурных нарушений) уровне формирующейся патологии, не достигшей стадии клинических проявлений.

С современных позиций по законам общей патологии в ответ на повреждение (механическое или инфекционное) клетки вырабатывают комплекс вазоактивных, про- и противовоспалительных, просклеротических и проапоптотических медиаторов. Согласно этим законам в любом органе человеческого организма реализация воздействия этиологического фактора подчиняется неспецифичным механизмам, приобретающим свою специфику в зависимости от тканевой принадлежности и выполняемой работы структурно-функциональной единицы этого органа. Почки, как орган-мишень, не являются исключением. Существование локального ответа на местном (тканевом) уровне в виде лизоцимурии, в-лизинурии, выделения с мочой Ig A и циркулирующих иммунных комплексов [4;18;27] при тубулоинтерстициальных нефропатиях является доказанным фактом. Открытие цитокинов и установление их ведущей роли в типовых патологических процессах как биологически активных соединений, способствующих возникновению воспалительной реакции, влияющих на процессы клеточной пролиферации и осуществляющих эндогенную иммунорегуляцию, привлекли внимание зарубежных и отечественных нефрологов. Изучению патогенетической роли этих мессенджеров в механизмах повреждения канальцев и интерстиция, в развитии и прогрессировании фибротических процессов в тубулоинтерстициальной ткани посвящены многочисленные экспериментальные исследования и некоторые клинические наблюдения. К настоящему времени получены сведения, позволяющие в соответствии с современным этапом развития медицинской науки (на уровне межклеточных взаимодействий) понять патогенез тубулоинтерстициальных нефропатий и определить основные механизмы реализации патологического воздействия и прогрессирования изменений в тубулоинтерстициальной ткани.

К. Tullus [5], занимаясь изучением роли цитокинов в патогенезе острого пиелонефрита, выделил наиболее значимые провоспалительные цитокины (IL-6, IL-8, IL-10) и фактор некроза опухоли – б (TNF-б). На основании проведенного исследования автор предложил определять уровень IL-6 и IL-1 в суточной моче у детей в острой фазе пиелонефрита в качестве раннего критерия прогрессирования воспалительного процесса в почках. P.S. Patole с соавторами [45] в эксперименте выявил способность уропатогенов, в том чис-

ле *E. coli*, индуцировать в тубулярном эпителии синтез провоспалительных цитокинов – хемокинов CXС (IL-8, GRO-а, IP-10, MIG) и СС (MCP-1, MIP-1а) и непосредственно стимулировать иммунные клетки интерстиция к синтезу и выбросу провоспалительных цитокинов (TNF-б, IL-1, IL-6), усиливая клеточную инфильтрацию лимфоцитами ренальной ткани. А коинкубация веротоксина-1, продуцируемого *E. coli*, с TNF-б усиливала вероцитотоксин-индуцированный апоптоз клеток эпителия проксимальных канальцев. M. Svensson, H. Irjala и соавторы [50] также в экспериментальных исследованиях с описанием макроскопической картины доказали ведущую роль интерлейкин-8-растворимых рецепторов и IL-8 в патогенезе острого пиелонефрита. Авторы констатируют выраженную активацию нейтрофильных клеток уропатогенами. В работе K.G. Stravodimos с соавторами [48] выявлена способность *E. coli* непосредственно стимулировать апоптоз мононуклеаров, инфильтрирующих интерстиций в ходе воспаления, что усиливает вирулентность.

C. Lebeau, V. Arlt и соавторы [40] в эксперименте изучали механизмы прогрессирования токсического тубулоинтерстициального нефрита и выявили нарушение эндцитоза в проксимальных тубулярных клетках и наличие канальцевой протеинурии в виде v2-микροглобулинурии до появления клинических признаков нефропатии.

K. Dell, R. Nemo и соавторы [33] установили патофизиологическую роль соотношения трансформирующего фактора роста б и эпидермального фактора роста в генезе тубулоинтерстициального повреждения зафиксировали экспрессию этих факторов в клетках проксимальных канальцев. В этой же работе высказывается гипотеза о роли матричных металлопротеиназ 1, 9, 13 (семейство Zn-зависимых нейтральных протеолитических ферментов, регулирующих процессы накопления и деградации экстрацеллюлярного матрикса) в интерстициальном фиброзе. Эти данные подтверждаются совместным исследованием Шведского и Словацкого нефрологических центров (M. Chromek и соавторы), касающимся изучения матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и основного ингибитора металлопротеиназы-9 (TIMP-1) при остром пиелонефрите. Оказалось, что образование рубцов в ренальной ткани происходит при уменьшении соотношения MMP-9 к TIMP-1, что сопровождается кумуляцией коллагена в интерстиции [9].

X. Gao, H. Mae и соавторы [35] при создании экспериментальной модели уретральной обструкции изучали клеточные механизмы развития и прогрессирования обструктивной нефропатии. Авторы высказывают гипотезу о роли в тубулоинтерстициальном поражении (развитии интерстициального фиброза, тубулярной атрофии и макрофагальной инфильтрации) экспрессии фактора роста гепатоцитов и молекул межклеточной адгезии (ICAM-1). В этой же работе изучались механизмы тубулярного апоптоза, проводились исследования содержания проапоптотического протеина Bcl-2, антиапоптотического протеина Bcl-xL и их соотношения с фактором роста гепатоцитов. Другие исследователи установили у детей с обструктивной уропатией (сужение пиелоуретрального сегмента) повышение концентрации мочевых уровней г-интерферона и экспрессии уроэпителием интерлейкина-5 [30].

Определенный интерес вызывает обзорная статья M. Eikmansa с соавторами [34], в которой на основании обобщенных результатов исследований описываются основные этапы тубулоинтерстициального

воспаления: инфильтрация воспалительными клетками, моноцитами, макрофагами и Т-клетками и участие в этих процессах цитокинов. Названные клетки продуцируют цитокины и хемокины, а также факторы активации резидентных фибробластов, стимулируя пролиферативные процессы в ренальных клетках. Ключевыми цитокинами называются трансформирующий фактор роста в (ТФР), фактор роста фибробластов (ФРФ), инсулиноподобный эпидермальный фактор роста, г-интерферон, фактор некроза опухоли б, макрофагальный колонестимулирующий фактор и интерлейкины. Здесь же авторы касаются вопросов регуляции деградации интерстиция с участием металлопротеиназ и роли коллагена 1-го типа, считая, что прогрессирование нарушений почечных функций будет напрямую зависеть от компонентов экстрацеллюлярного матрикса и преобладающей активности провоспалительных и профибротических цитокинов. D. Choudhury и Z. Ahemed [31] подтверждают эти данные, изучая интерстициальное воспаление лекарственной этиологии и указывая на инициацию патологического процесса выбросом провоспалительных и профибротических цитокинов.

Клинические исследования M. Rossini, B. Cheunuchon и E. Donnert [46] с проведением нефробиопсии доказали роль ФРФ-1 и его рецептора, специфического фибропластического протеина-1, в интерстициальном воспалении и фиброзе.

G. Neilson [42], S. De Haij, M. Daha, C. van Kooten [36], а также F. Sung, T. Zhu и соавторы [49] отводят ренальным канальцевым клеткам патогенетическую роль в тубулоинтерстициальном воспалении. Эпителиальные тубулярные клетки экспрессируют ядерный фактор κВ, который стимулирует через процессы транскрипции синтез и выброс этими клетками хемокинов (IL-8, моноцитарный хемоаттрактантный пептид-1), усиливая инвазию ренальной ткани макрофагами и лейкоцитами с продукцией макрофагами г-интерферона, TNF-б и других провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1в). E.G. Neilson [42] показал способность канальцевого эпителия, а также собственных клеток ренального интерстиция к продукции профибротических цитокинов (ТФР-в, ФРФ-2) и доказал патогенетическую роль этих медиаторов при интерстициальном воспалении с последующим развитием фиброза и тубулярной атрофии.

C. Burton и J. Walls [29] установили у человека продукцию канальцами моноцитарного хемоаттрактивного пептида-1 при экспозиции с интерлейкином-1б, г-интерфероном и TNF-б. О регулирующем участии в ренальном воспалении ядерных рецепторов эпителия тубулярных клеток и активации под их влиянием синтеза г-интерферона сообщает X.Z. Ruan с соавторами [47].

I.A. Hauser [37] в клиническом исследовании с проведением нефробиопсии изучал экскрецию с мочой г-интерферона и хемоаттрактантного пептида для моноцитов-1 у больных после трансплантации и предлагает использовать определение этих цитокинов в моче в качестве ранних маркеров острой несостоятельности аллотрансплантата. В эксперименте на крысах J.F. Navarro, F.J. Milena, C. Nora и соавторы [41] доказали возможность синтеза ренальными эпителиальными клетками провоспалительного цитокина TNF-б и зафиксировали достоверное повышение экспрессии гена внутрипочечного TNF-б. Альбуминурия значительно коррелировала с повышением уровня этого цитокина в моче, а назначение энalapрила резко

снизило экспрессию гена TNF-б и выделение его с мочой, а также уменьшило альбуминурию. Патологическую роль TNF-б в работе дистального тубулярного эпителия в эксперименте констатирует K.D. Petrillo с соавторами [44].

Изучению патогенетической роли цитокинов в развитии тубулоинтерстициальных нефропатий посвящены отечественные клинические исследования. С.С. Паунова и А.Г. Кучеренко с соавторами [19] исследовали сывороточные уровни ТФР-в и ИПФ -1 (инсулиноподобный фактор роста) у детей с хроническим пиелонефритом на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса и расценивают выявленное значительное повышение концентраций этих цитокинов у данной категории больных в стадии клинико-лабораторной ремиссии как признак развития склерозирования интерстиция. Позднее этот же авторский коллектив [20] исследовал в динамике (первичное обследование и через 6 месяцев) суточную экскрецию с мочой интерлейкинов-8, -10 и TNF-б у детей с хроническим пиелонефритом и пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР). Выраженное снижение концентрации противовоспалительного ИЛ-10 в моче у больных с эхопризнаками рефлюкс-нефропатии и с рентгенологическими признаками нефросклероза при отсутствии изменений ИЛ-8 и повышении содержания в моче TNF-б у детей с эхопризнаками поражения почек может быть использовано в качестве раннего критерия поражения тубулоинтерстициальной ткани при ПМР. Выявлению значения Th-1-цитокинов (ИЛ-2) и эндогенного пирогена ИЛ-1в (с определением сывороточных концентраций) в формировании нефросклероза у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом посвящена работа А.А. Баранова, Т.Б. Сенцовой и С.П. Яцыка [1].

Н.Н. Картамышева и О.В. Чумакова [12] с целью изучения роли интерлейкинов-6, -10 и ТФР-в1 в патогенезе тубулоинтерстициальных изменений (ТИИ) исследовали уровни этих цитокинов в сыворотке и моче у детей с нефротической и смешанной формами первичного хронического гломерулонефрита. Степень тубулоинтерстициального повреждения была установлена по данным пункционной нефробиопсии. Авторами проводился корреляционный анализ цитокинов и тубулярных функций. Установлены достоверно высокие уровни просклеротического ТФР-в1 и провоспалительного ИЛ-6 у детей с выраженными ТИИ, подтвержденные результатами нефробиопсии, а уменьшение экскреции с мочой ИЛ-10 сопровождалось нарастанием степени ТИИ. Проведенное исследование подчеркивает наиболее значимую роль цитокинов и факторов роста как локальных медиаторов и объясняет целесообразность их определения в моче. А.Н. Цыгин с соавторами [10] подтвердили клиническим исследованием ведущую роль моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 (MCP-1), секретируемого эпителиальными тубулярными клетками, в генезе тубулоинтерстициальных изменений, так как именно эта адгезивная молекула, а не гломерулы повреждают канальцы и активирует прилипание моноцитов и макрофагов с последующей инвазией в интерстиций. Авторы выдвигают определение соотношения MCP-1 к креатинину в качестве диагностического теста развития и прогрессирования тубулоинтерстициальных изменений у детей.

И.Н. Хворостов, С.Н. Зоркин и И.Е. Смирнов [26] обобщают современные данные зарубежных и отечественных исследований, касающихся механизмов

развития тубулоинтерстициальных изменений при обструктивных уропатиях. Авторы указывают на патогенетическую роль ангиотензина-II, адгезивных молекул, интерлейкинов, γ -интерферона, TNF- β , TFR- ν 1 и ФРФ в инициации ремоделирования тубулоинтерстициальной ткани. Стимулирующее влияние оказывают γ -интерферон, TNF- β , TFR- ν 1, ФРФ и урокиназа и на металлопротеиназы интерстиция почки, принимая, таким образом, участие в процессах накопления и деградации экстрацеллюлярного матрикса. Авторами показана возможность прогрессирования ренального интерстициального фиброза даже в случае отсутствия воспалительного процесса и успешно выполненного оперативного вмешательства, а ключевым звеном формирования нефросклероза названа активация ангиотензина-II с дальнейшей экспрессией в почке хемокинов, цитокинов и факторов роста с гиперпродукцией TFR- ν 1.

Изучая патогенез тубулоинтерстициальных нефропатий, Н.А. Мухин [17], М.С. Команденко и Г.Д. Шостка [14] констатируют, что активация резидентного макрофага в интерстиции почки может происходить не только при воздействии на него бактериального этиологического фактора. Этот процесс инициируется рядом неспецифических факторов: кристаллами мочевой кислоты (механическое и/или физико-химическое повреждение), ишемией клеток канальцев, нарушением аммонийгенеза (активирует инвазию интерстиция макрофагами), а также избыточным содержанием в ультраfiltrате альбумина и трансферрина. Среди ключевых цитокинов, реализующих дальнейший воспалительный процесс, называются γ -интерферон, ФНО- β , ИЛ-1, -2, -4, -6, -8, адгезивные молекулы, MCP-1. Авторы подчеркивают, что эпителий проксимальных канальцев сам способен продуцировать названные медиаторы. В процессах дальнейшего склерозирования тубулоинтерстициальной ткани ведущая роль отводится факторам роста: ФРФ, TFR, инсулиноподобного и тромбоцитарного.

Обобщая установленные факты, можно представить на патохимическом уровне механизмы основных этапов патогенеза тубулоинтерстициального поражения. Воздействие этиологического агента воспалительного и невоспалительного генезов приводит не только к прямому повреждению клеток канальцев. Ишемия и гемодинамические нарушения вызывают активацию нуклеарного фактора κ B эпителия тубулярного отдела нефрона, который через процессы транскрипции экспрессирует выработку эпителием канальцев моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 (MCP-1), являющегося хемопривлекающим агентом для моноцитов и Т-клеток. Бактериальные и неспецифические факторы (обструкция и ишемия) приводят к активации клеток-продуцентов адгезивных молекул, которые реагируют с лейкоцитарным фактором адгезии-1, являющейся активатором прилипания Т-клеток. Этот процесс может реализовываться и через ангиотензин-II.

Одновременно под прямым влиянием бактериальных токсинов либо через описанные механизмы эпителий канальцев и активированные иммунные клетки увеличивают продукцию γ -интерферона, ФНО- β , интерлейкинов, TFR- ν 1 и ФРФ. Кроме того, реализация воздействия этиологического фактора (бактериальных токсинов, кристаллов мочевой кислоты, нарушения аммонийгенеза) может идти и через активацию резидентных макрофагов, постоянное представительство

которых присутствует в интерстиции, с последующей выработкой провоспалительных цитокинов.

Все вышеперечисленные межклеточные взаимодействия приводят к одному итогу – привлечению в очаг воспаления иммунных клеток, нейтрофилов и макрофагов и усиленной инвазии этими активированными клетками интерстиция с дополнительным синтезом и выбросом в экстрацеллюлярный матрикс медиаторов воспаления. Колонизация интерстиция активированными иммунными клетками и провоспалительными цитокинами, местными макрофагами и ангиотензин-II активируют фибробласты. На этом этапе ведущую роль играют ростовые цитокиновые факторы, которые способны синтезироваться либо самими тубулярными клетками, либо местными макрофагами.

Ростовые факторы (TFR- ν 1, ФРФ и инсулиноподобный фактор-1) и фиброгенные цитокины (ФНО- β , ИЛ-1, кинины, тромбины и АГ-II) оказывают влияние и на стадии завершения воспаления (репарации). Они прямо или опосредованно, через систему матричных металлопротеиназ, регулируют накопление и деградацию интерстициального матрикса, а также участвуют в коллагеногенезе.

Таким образом, затухание острой фазы тубулоинтерстициального воспаления будет определяться равновесием про- и противовоспалительной системы цитокинов. Процесс репарации поврежденной ренальной ткани по пути регенерации или фиброплазии будет зависеть от длительности и силы воздействия этиологического фактора, приводящего к выраженной экспрессии фиброгенных цитокинов, факторов роста и дисфункции апоптозозависимых реакций.

Продемонстрированное в ряде работ повреждение тубулярных клеток как ключевое событие в формировании тубулоинтерстициальных изменений вызывает освобождение этими клетками провоспалительных цитокинов и факторов роста и свидетельствует о важной роли последних как локальных медиаторов, образованных непосредственно в ренальной ткани. Знание патогенеза заболевания дает возможность определить ранние прогностические маркеры пролиферативных изменений в тубулоинтерстициальной ткани, в роли которых могут выступать цитокины и факторы роста. Сегодня не существует способов, выявляющих развитие пролиферативных процессов в почечной ткани на ранних (патохимических) стадиях. Констатация склероза в почечной ткани при помощи нефросцинтиграфии и суточной протеинурии происходит на уровне уже завершеного процесса. Определение специфичной для поражения тубулоинтерстициальной ткани почек ферментурии не нашло широкого применения в практике из-за трудоемкости и сложности методики.

Определение концентрации цитокинов в сыворотке для оценки активности и прогнозирования заболевания не актуально в педиатрии из-за инвазивности методики, а также из-за того, что она позволяет оценить только общую реакцию организма в целом, а не локальный процесс в тубулоинтерстициальной ткани. Поэтому считаем наиболее перспективным определение цитокинов в биологической жидкости – моче, прибегая к сывороточным уровням только в сложных клинических случаях.

Диагностический метод прост и удобен для врача и пациента. Основное его преимущество – информативность и неинвазивность, что приемлемо для педиатрии. Метод можно применять не только в спе-

циализированном нефрологическом стационаре, но и в детской поликлинике; использовать в качестве скрининг-теста для выявления и формирования групп риска по развитию пролиферативных процессов в тубулоинтерстициальной ткани у детей с тубулоинтерстициальными нефропатиями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баранов А.А., Сенцова Т.Б., Яцык С.П. // Российский педиатрический журнал. – 2004. – № 1. – С. 57–59.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. // Нефрология и диализ. – 2004. – № 1. – С. 4–33.
3. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н. // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 95–102.
4. Вялкова А.А. Характеристика факторов резистентности при пиелонефрите у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 1978. – 17 с.
5. Демьянов А.В., Котов А.Ю. // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 3. – С. 20–35.
6. Земченков А.Ю., Томилина Н.А. // Нефрология и диализ. – 2004. – № 3. – С. 204–220.
7. Игнатова М.С. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 6. – С. 3–8.
8. Игнатова М.С. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 2. – С. 44–51.
9. Игнатова М.С. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 3. – С. 63–64.
10. Картамышева Н.Н., Цыгин А.Н., Сергеева Т.В. и др. // Нефрология и диализ. – 2005. – № 4. – С. 443–447.
11. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г. // Педиатрия. – 2004. – № 5. – С. 50–53.
12. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В. // Нефрология и диализ. – 2002. – № 4. – С. 255–259.
13. Кетлинский С.С., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. – СПб.: Гиппократ, 1992. – 256 с.
14. Команденко М.С., Шостка Г.Д. // Нефрология. – 2000. – № 1. – С. 10–16.
15. Маковецкая Г.А., Гасилина Е.С., Борисова О.В. // Нефрология. – 2003. – № 2. – С. 55–61.
16. Молчанова Е.А., Валов А.Л. // Нефрология и диализ. – 2004. – № 3. – С. 221–225.
17. Мухин Н.А. // Нефрология. – 2000. – № 1. – С. 109–111.
18. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей. – СПб.: СОТИС, 1997. – 718 с.
19. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Марков Х.М. и др. // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 5. – С. 72–73.
20. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е. // Нефрология и диализ. – 2005. – № 2. – С. 435–439.
21. Полетаев А.Б., Морозов С.П., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). – М.: Медицина, 2002. – 168 с.
22. Свистунов А.А., Захарова Н.Б., Емельянова Н.В., Фирстова В.В. // Лабораторные методы оценки эффективности иммуномодулирующей терапии: Методическое пособие. – Саратов, 2005. – 89 с.
23. Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 2. – С. 16–22.
24. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. // Нефрология. – 2004. – № 3. – С. 7–14.
25. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. // Терапевтический архив. – 2005. – № 6. – С. 87–92.
26. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е. // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – № 1. – С. 62–66.
27. Чумакова Е.М., Козлова А.И., Ковгунова И.И. // Российский педиатрический журнал. – 2001. – № 6. – С. 14–15.
28. Bohle A., Muller G., Whermann M. et al. // Kidney International. – 1996. – Vol. 54. – P. 2–9.
29. Burton C., Walls J. // Nephrology Dial. Transplant. – 1996. – Vol. 11. – № 11. – P. 1505–1507.
30. Chiou Y.-Y., Shien Chi-Chang, Cheng H.-Lin, Tang M.-Jer // Kidney International. – 2005. – Vol. 67. – P. 638–646.
31. Choudhuru D., Ahemed Z. // Nephrology. – 2006. – Vol. 2. – № 2. – P. 80–91.
32. Cohen M.C., Cohen S. // Amer. Journal Clin. Pathology. – 1996. – Vol. 105. – P. 589–598.
33. Dell K., Nemo R., Sweeney W. et al. // Kidney International. – 2001. – Vol. 60. – № 4. – P. 1240–1248.
34. Eikmans M., Baelde H., Heer de E., Bruijn J. // Kidney International. – 2002. – Vol. 62. – № 4. – P. 1125–1135.
35. Gao X., Mae H., Ayabe N. et al. // Kidney International. – 2002. – Vol. 62. – № 4. – P. 1238–1248.
36. Haij S., Daha M., Kooten van C. // Kidney International. – 2004. – Vol. 65. – № 5. – P. 1577–1588.
37. Hauser I.A. // Nephrology. – 2005. – Vol. 1. – № 1. – P. 10–11.
38. Hogg R., Furth S., Lembey K. et al. // Pediatrics. – 2003. – Vol. 111. – S. 1416–1421.
39. Iturbe B.R., Johnson R.J., Herrera-Acosta J. // Kidney International. – 2005. – Vol. 68. – Suppl. 99. – P. 82–86.
40. Lebeau C., Arlt V., Schmeiser H. et al. // Kidney International. – 2001. – Vol. 60. – № 4. – P. 1332–1342.
41. Navarro J., Milena F., Mora C. et al. // Kidney International. – 2005. – Vol. 68. – Suppl. 99. – P. 98–102.
42. Neilson E.G. // Nephrology. – 2006. – Vol. 2. – № 2. – P. 101–108.
43. Ong A.C., Fine L.G. // Kidney International. – 1994. – Vol. 45. – P. 345–351.
44. Petrillo K. Di, Coutermarsh B., Sousy N. et al. // Kidney International. – 2004. – Vol. 65. – № 5. – P. 1676–1683.
45. Prashant S. Patole, Schubert S., Hildinger K. et al. // Kidney International. – 2005. – Vol. 68. – № 6. – P. 2582–2587.
46. Rossini M., Cheunsuchon B., Donnert E. et al. // Kidney International. – 2005. – Vol. 68. – № 6. – P. 2621–2628.
47. Ruan X., Varghese Z., Powis S., Moorhead J. // Kidney International. – 2005. – Vol. 68. – № 6. – P. 2444–2461.
48. Stravodimos K., Singhal P., Sharma S. // Endourology. – 1999. – Vol. 13. – № 4. – P. 273–277.
49. Sung F., Zhu T., Au-Yeung K., Siow Yok // Kidney International. – 2002. – Vol. 62. – № 4. – P. 1160–1170.
50. Swensson M., Irljala H., Alm P. et al. // Kidney International. – 2005. – Vol. 67. – № 1. – P. 103–110.
51. Tullus K., Escobar-Billing R., Fituri O. et al. // Acta Pediatrics. – 1997. – Vol. 86. – P. 1198–1202.
52. Vleming L.J., De Fijter J.W., Westendorp R.G. et al. // Clin. Nephrology. – 1998. – Vol. 49. – № 6. – P. 337–344.

УДК 616.12/.14 – 092:613.84 (045)

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТАБАКОКУРЕНИЯ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.В. Новикова, А.И. Кодочигова, В.Ф. Киричук, Д.С. Новиков, В.Г. Халтурина

Саратовский государственный медицинский университет

В обзоре рассмотрены современные патофизиологические механизмы, с помощью которых курение табака вызывает кардиоваскулярную патологию и способствует ее развитию. Наиболее значимыми из них являются эндотелиальная дисфункция, прогрессирующее атеросклеротическое процесса, изменение реологических свойств