
 $\gamma\delta$

М.Ю. Юркевич, Д.Б. Нижегородова, М.М. Зафранская

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

The role of peripheral blood $\gamma\delta$ T cells in idiopathic IgA-nephropathy development and progression

Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education, Minsk, Belarus

Аннотация

 $\gamma\delta$ $\gamma\delta$ $\gamma\delta$ $\gamma\delta$ $\gamma\delta$ $\gamma\delta$ $\gamma\delta$ $\gamma\delta$

 $\gamma\delta$

 $\gamma\delta$

IgA-нефропатия (IgАН, болезнь Берже) - наиболее распространенная форма первичного гломерулонефрита, характеризующаяся наличием депозитов IgA в мезангиуме почечных клубочков, мезангиальной пролиферацией, экспансией элементов внеклеточного матрикса и клиническими признаками почечного повреждения (гематурия и протеинурия) [1]. Результатом воспалительных, склеротических и атрофических изменений почек при IgАН яв-

ляется развитие терминальной стадии хронической почечной недостаточности у 20-40% пациентов в течение 10-20 лет от манифестации заболевания [2].

Основное внимание исследователей при изучении IgАН привлечено к тем или иным аспектам гуморального иммунного ответа, механизмам формирования иммунных комплексов с их адгезией к клеткам почечных клубочков [3 - 5]. Важная патогенетическая роль отводится струк-

турным особенностям IgA и IgA-содержащих гликозилированных и др.) [3, 4]. Кроме того, полимерные анионные формы IgA пациентов обладают высокой способностью к агрегации и аффинностью к компонентам внеклеточного матрикса, что обуславливает их способность связываться с мезангиальными клетками почечных клубочков и модулировать их реактивность [5].

В тоже время, другие процессы иммунной регуляции при IgAN в значительной степени остаются нераскрытыми.

В настоящее время хорошо известно, что наряду с Т-лимфоцитами с мембранным $\alpha\beta$ Т-клеточным рецептором (ТКР), в периферической крови в небольшом количестве (до 10%) встречаются и CD3⁺4⁻8⁻ Т-клетки, имеющие ТКР (Т-лимфоциты). При этом 80% циркулирующих Т-клеток составляют Т-лимфоциты с V 2 и V 2 доменами ТКР, тогда как в слизистых преобладают V 1, V 3 и V 1 [6]. Уникальность данной Т-клеточной популяции обусловлена многообразием ее биологических функций, основными из которых являются регуляция врожденного и адаптивного иммунных ответов, цитолитическая деструкция инфицированных и трансформированных клеток, презентация антигена, репарация поврежденных тканей, элиминация аутореактивных клонов клеток, поддержание толерантности к непатогенным микроорганизмам и др. [6 - 8].

Кроме того, Т-лимфоциты способны опосредовать развитие гуморального иммунного ответа за счет миграции в В-клеточные фолликулярные зоны, экспрессии костимулирующих молекул ICOS, CD40L (CD154) и продукции трансформирующего ростового фактора-1, интрелейкинов-2, -4 и -10 [8 - 10]. В 2000 г. А. Nayday обнаружил недостаточность продукции IgA у Т-клеточно-дефицитных мышей, иммунизированных столбнячным токсином или холерным энтеротоксином [8].

На основании вышеизложенного в данной работе изучены антиген-индуцированная пролиферация, фенотипические и секреторные особенности циркулирующих Т-лимфоцитов пациентов с идиопатической IgAN и определено возможное участие Т-клеток в индукции гуморального иммунного ответа при данной патологии.

В исследование включено 59 пациентов с идиопатической IgAN, средний возраст которых составил 32,8±10,7 лет (мужчин – 56%, женщин –

44%). Диагноз IgAN подтвержден методами световой и иммунофлуоресцентной микроскопии биоптатов ткани почек. Продолжительность заболевания от момента морфологической верификации диагноза варьировала от 1 месяца до 6 лет.

Контрольную группу составили 40 здоровых доноров, не имеющих в анамнезе заболеваний почек и сопоставимых по возрасту и полу.

Выделение мононуклеаров периферической крови (МПК). Мононуклеары выделяли из стабилизированной гепарином (25 Ед/мл) периферической крови путем центрифугирования на одноступенчатом градиенте фиколл - верографина ($\rho=1,077$ г/см³) («Sigma», Германия) при 1500 об/мин., 6°C в течение 30 мин. Образовавшееся интерфазное кольцо дважды отмывали центрифугированием (10 мин., 1500 об/мин.) в фосфатно-буферном растворе («Sigma», Германия) с 5% инактивированной эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС) («HyClone», Великобритания).

Фенотипирование МПК методом проточной цитометрии. Для характеристики субпопуляционного состава Т-клеток к пробе, содержащей 2х10⁶/мл выделенных МПК, добавляли 5 мкл моноклональных антител, меченных флуорохромами (CD3-PC7, V 2 ТКР-Fitc, CD4-Fitc, CD8-PC5, HLA DR-PE, CCR7-PE, CD69-PE («Beckman Coulter», США)), с последующей инкубацией в течение 20 мин. Регистрацию результатов осуществляли на проточном цитометре FC500 («Beckman Coulter», США) на 50000 событий в случае.

Оценка функциональной активности $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов периферической крови. Для оценки антиген-индуцированной активации Т-клеток МПК культивировали (2х10⁶/мл) в среде RPMI-164 («Lonza», Бельгия) с 10% ЭТС, 2мМ глутамина, 100 Ед/мл пенициллина, 100Ед/мл стрептомицина, 100МЕ/мл интерлейкина-2 (ИЛ-2) и 1, 5 или 10 мкМ изопентилфосфат триаммониевой соли (IPP) («Sigma», Германия) при 37°C и 5% CO₂. В качестве контроля использовались МПК, культивируемые в отсутствие IPP.

На 3-й день культивирования определялся уровень экспрессии CD69 и HLA DR на нестимулированных и IPP-активированных Т-лимфоцитах с последующим расчетом индекса стимуляции (ИС_{IPP}) как соотношения содержания CD69 или HLA DR-позитивных Т-лимфоцитов в IPP-стимулированной культуре МПК к количеству в нестимулированной клеточной культуре. На 11-й день культивирования оценивали

пролиферативный потенциал Т-лимфоцитов путем расчета индекса экспансии ($IE_{\gamma\delta}$), представляющего собой отношение количества V 2 ТКР⁺CD3⁺ Т-лимфоцитов в ИРР-стимулированной клеточной культуре к количеству в отсутствии стимуляции.

Определение внутриклеточного CD40 лиганда (CD40L, CD154) методом проточной цитометрии Определение внутриклеточного CD40L осуществляли в свежевыделенных МПК, а также в 3-х дневных культурах МПК (2×10^6 /мл), культивируемых в отсутствие/присутствии 5 мкм ИРР. В качестве позитивного контроля использовали МПК, культивируемые в присутствии 10 нг/мл форбол-12-миристан-13-ацетат (ФМА, «Sigma», Великобритания), 1 мкг/мл иономицин кальциевой соли (ИОН, «Invitrogen», Великобритания) и 10 мкг/мл моноциклического лактона, продуцируемого *Penicillium Brefeldianum* - брефелдина А (БРЕФ А, «Invitrogen», Великобритания).

По окончании культивирования к клеточным культурам добавлялись моноклональные антитела к поверхностным маркерам (CD3-PC7, CD4-PC5, V 2 ТКР-Fitc) с последующей фиксации клеток 4% раствором параформальдегида в течение 10 мин. После отмывания клеток путем центрифугирования в фосфатно-буферном растворе в течение 5 мин при 1500 оборотов, добавляли внутриклеточные антитела к CD40L («Beckman Coulter», США), меченные фикоэритрином (PE). Учет результатов проводили на проточном цитометре FC500.

Иммуноферментный анализ. Концентрацию интерлейкинов - 4, - 5 (ИЛ-4 и -5) и фактора некроза опухоли - (ФНО) определяли в супернатантах от нестимулированных клеточных культур и в супернатантах от МПК, культивируемых в течение 3 дней в присутствии 5 мкм ИРР или 10 мкг ФГА, методом иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией производителя («Вектор-Бест», РФ).

Статистическая обработка данных. Статистический анализ данных проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США) и SPSS Statistics 17.0 («SPSS: An IBM Company», США). Соответствие анализируемых показателей закону нормального распределения оценивали по значениям тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-критерия Шапиро-Уилка. Корреляционный анализ осуществляли с помощью непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Для сравнения

двух независимых групп применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни, а в случае зависимых групп – критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для характеристики исследуемых групп использовались показатели медианы, нижнего и верхнего процентилей (25-й и 75-й процентиля).

Прогностическую значимость показателей определяли методом одновариантной логистической регрессии. Для вероятностной оценки информативности показателей проводили построение характеристических ROC (Receiver Operator Characteristic) - кривых с определением площади под кривой (AUC, Area Under Curve) и расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ) в программе MedCalc 12.5.0.0.

Количественная характеристика $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов периферической крови пациентов с IgAN. Для количественной характеристики циркулирующих Т-клеток пациентов с IgAN определялся процент клеток, экспрессирующих V 2 варибельный домен ТКР, среди CD3⁺ Т-лимфоцитов. В периферической крови пациентов с IgAN по сравнению с донорами наблюдалось достоверное снижение процентного содержания CD3⁺V 2 ТКР⁺ Т-лимфоцитов (далее Т-лимфоциты) (рис. 1). Кроме того, установлено снижение и абсолютного количества данной популяции лимфоцитов, составляющее $23,6 (14,7 \div 45,1) \times 10^6$ клеток/л у пациентов наряду с $35,2 (22,7 \div 74,0) \times 10^6$ клеток/л в контрольной группе ($p = 0,04$).

Следует отметить, что общее количество циркулирующих CD3⁺ Т-лимфоцитов, а также содержание CD3⁺4⁺ и CD3⁺8⁺ Т-клеточных субпопуляций не имело статистически достоверных отличий между пациентами с IgAN и контрольной группой.

Снижение уровня Т-лимфоцитов в периферической крови пациентов может быть объяснено несколькими гипотезами: активационно-индуцированной гибелью данных клеток, миграцией Т-лимфоцитов в поврежденную почечную ткань и/или во вторичные лимфоидные органы. На экспериментальных моделях установлена инфильтрация поврежденной почечной ткани как , так и Т-клетками [11, 12]. Согласно данным Falk M.C. et al. (1995), присутствие Т-лимфоцитов в почечной ткани ассоциировано с прогрессией IgAN [13]. Кроме того, возможно перераспре-

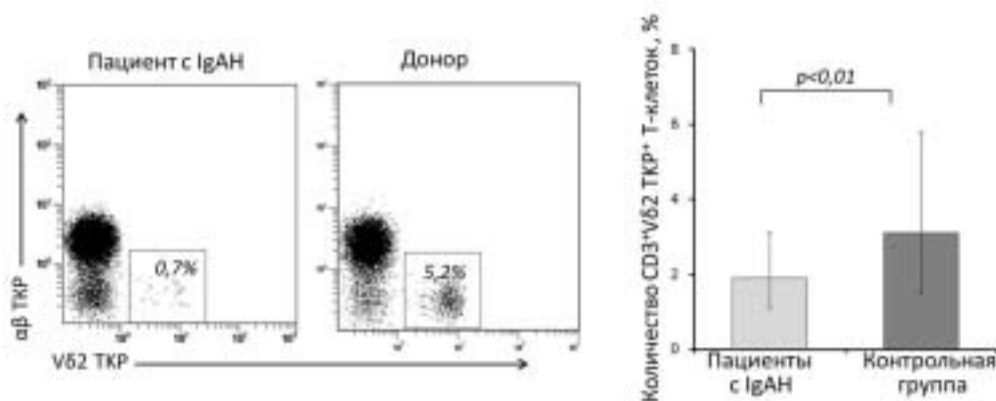


Рис. 1. Количество $\gamma\delta$

деление Т-клеток из циркуляции в региональные лимфоидные органы (селезенка, лимфатические узлы, пейеровы бляшки) в ответ на синтез хемокиновых молекул.

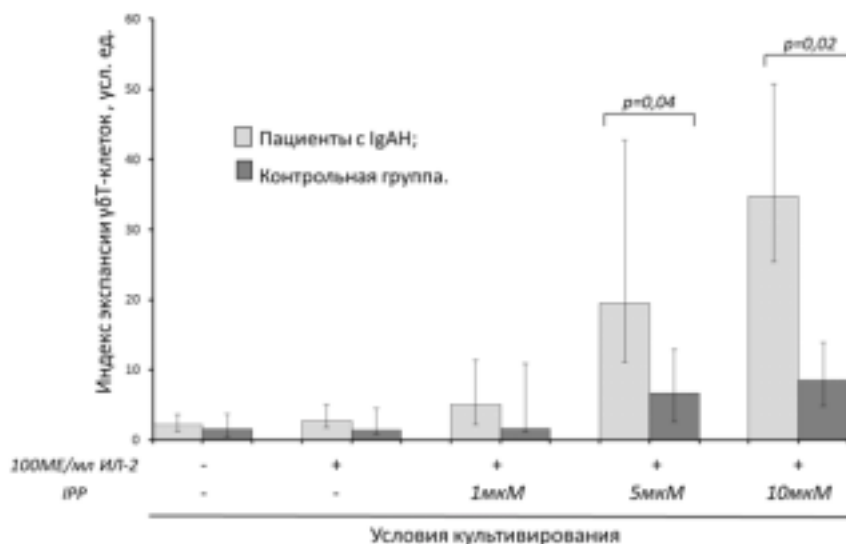
В зависимости от функционального состояния Т-лимфоцитов на клеточной поверхности превалирует экспрессия «воспалительных» (CXCR3, CCR2, CCR5 и др.) или гомеостатических (CCR7, CCR4, CXCR4, CXCR5 и др.) рецепторов к хемокинам [10, 14]. CCR7 (С-С хемокиновый рецептор 7 типа, CD197) является основным хемокиновым рецептором, обуславливающим хоуминг клеток во вторичные лимфоидные органы, где осуществляется активация Т-клеток за счет взаимодействия Т-клеточного рецептора с антигенной детерминантой, презентируемой в составе главного комплекса гистосовместимости (HLA) на поверхности антиген-презентирующих клеток (АПК). Впоследствии активированные Т-лимфоциты дифференцируются в CCR7-негативные клетки, обладающие воспалительным потенциалом. Согласно литературным данным, практически все Т-клеток экспрессируют CCR7, тогда как циркулирующие Т-лимфоциты в основном экспрессируют CCR5, CCR3, CCR4 и др., обуславливающие воспалительный потенциал клеток, необходимый для мобилизации Т-лимфоцитов в ответ на хемокины, продуцируемые в местах повреждения [14].

Установлено, что большинство CD3⁺ Т-лимфоцитов периферической крови пациентов с IgAN и доноров представлены наивными Т-лимфоцитами, экспрессирующими CCR7 ((84,8% (74,7%÷91,4%) у пациентов с IgAN vs. 83,4% (74,8%÷88,4%) в контрольной группе, $p > 0,05$).

Тогда как, циркулирующие Т-лимфоциты пациентов с IgAN достоверно высоко экспрессировали CCR7 (6,3% (4,2%÷13,3%)) по сравнению с контрольной группой (3,5% (1,2%÷5,5%)) ($p = 0,03$). Выявленное снижение относительного и абсолютного количества циркулирующих Т-лимфоцитов у пациентов с IgAN, наряду с повышением уровня экспрессии на клеточной мембране CCR7, может свидетельствовать о перераспределении/миграции данной клеточной субпопуляции во вторичные лимфоидные органы.

Пролиферативная активность циркулирующих Т-лимфоцитов пациентов с IgAN. В отличие от Т-клеток для своей активации и Т-лимфоциты не требуют процессинга и презентации антигена АПК, в связи с чем, они первыми проявляют эффекторные функции при воспалительных процессах [6]. Активация Т-лимфоцитов обусловлена стресс-ассоциированными молекулами, неполиморфными липидными антигенами и небелковыми низкомолекулярными соединениями [10], в частности изопентенил пиррофосфатом (IPP), который относится к компонентам микробного немевалонатного (метилэритритолфосфатного) пути биосинтеза изопреноидов [15, 16].

По сравнению с нестимулированными клеточными культурами добавление к МПК IPP в концентрациях от 1 мкМ до 10 мкМ приводило к повышению количества Т-лимфоцитов как у пациентов с IgAN, так и в контрольной группе ($p < 0,001$). При этом, у пациентов с IgAN по сравнению с контрольной группой процент Т-лимфоцитов, отвечающих на 5 мкМ и 10 мкМ IPP, был достоверно выше ($p = 0,04$ и $p = 0,02$, со-



$\gamma\delta$

ответственно). Так, индекс экспансии (ИЭ _{$\gamma\delta$}) Т-лимфоцитов в ответ на 5 мкМ IPP для пациентов с IgАН составил 7,4 (4,5÷17,2) усл. ед., для контрольной группы - 4,3 (2,8÷6,6) усл. ед. (p=0,04, рис. 2). При этом, значение ИЭ_{ir} значительно коррелировал с количеством Т-клеток, экспрессирующих CCR7 (R=0,72, p<0,05).

Фенотипические особенности $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов пациентов с IgАН. CCR7 – позитивные Т-лимфоциты способны мигрировать во вторичные лимфоидные органы, где за счет продукции хемокиновой молекул CXCL12 привлекают CXCR5⁺ Т фолликулярные хелперы и В-лимфоциты, тем самым индуцируют развитие гуморального иммунного ответа [9]. Кроме того,

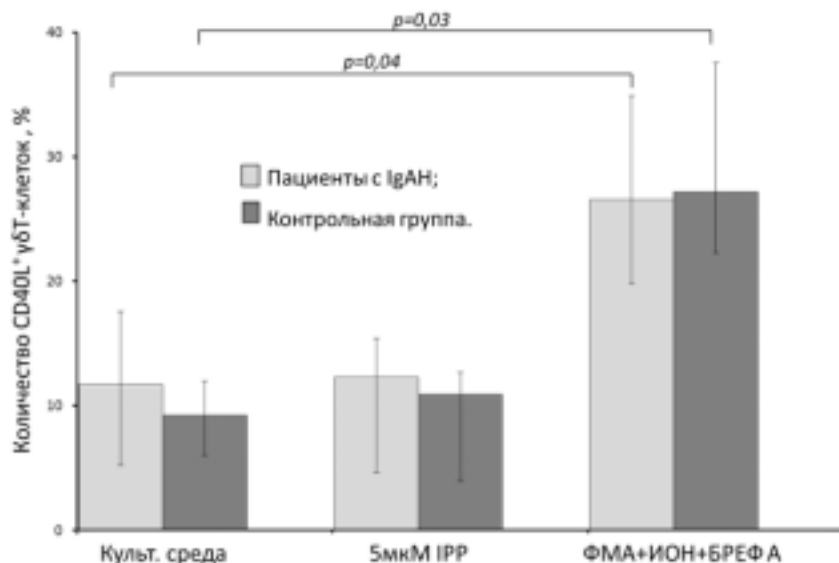
Т-клетки могут самостоятельно инициировать дифференцировку и пролиферацию В-лимфоцитов за счет контакт-зависимых механизмов и экспрессии CD154 (CD40L), CD278 (ICOS), CD134 (OX40), PD-1, CD27 и CD70 [6, 10]. Т- и В-клеточная кооперация, обусловленная взаимодействием CD40L Т-клеток с молекулой CD40, экспрессируемой на поверхности В-лимфоцитов, способствует активации, выживанию, пролиферации В-клеток и, в присутствии специфических цитокинов, инициирует переключение синтеза классов иммуноглобулинов [6].

Согласно полученным данным, свежевыделенные Т-лимфоциты как у пациентов, так и в контрольной группе практически не экспрес-

сировали внутриклеточный CD40L (менее 3%). При культивировании МПК наблюдалась спонтанная *in vitro* индукция внутриклеточного CD40L у пациентов с IgАН (11,7% (5,2%÷17,6%)) и в контрольной группе (9,2% (6,0%÷12,0%)) (рис. 3). При стимуляции 5мкМ IPP количество CD40L Т-лимфоцитов как у пациентов с IgАН, так и в контрольной группе не изменялось (12,3% (4,6%÷15,4%) и 10,9% (3,9%÷12,7%), соответственно), тогда как культивирование МПК в присутствии ФМА, иономицина (ИОН) и брэфендина А (БРЕФ А) на одинаковом уровне индуцировало экспрессию CD40L на Т-лимфоцитах в обеих исследуемых группах (26,6% (19,8%÷34,9%) и 27,2% (22,3%÷37,6%), соответственно).

Кроме зародышевых центров CCR7 Т-лимфоциты могут мигрировать в лимфатические узлы и пейеровы бляшки и вовлекаться в Т-клеточный прайминг и дифференцировку. Следует отметить, что активированные

Т-лимфоциты не всегда экспрессируют маркеры АПК, но функционально могут быть схожи с ними [17]. Установлено, что Т-лимфоциты периферической крови на низком уровне экспрессировали HLA DR (табл. 1). При культивировании МПК в присутствии 5 мкМ IPP наблюдалась индукция экспрессии HLA DR на Т-клетках (p<0,05), однако достоверных отличий в группе пациентов и доноров выявлено не было.



γδ

γδ

Условия культивирования	HLA DR		CD69	
	Пациенты с IgАН	Контрольная группа	Пациенты с IgАН	Контрольная группа
Периф. кровь	1,4(0,6÷2,1)	2,0(1,3÷4,5)	2,5(0,7÷4,9)	1,6(0,9÷2,6)
Культ. среда	13,7 (7,7÷17,6)	19,4 (8,0÷32,7)	40,2 (25,0÷55,1)	55,0 (50,5÷65,9)
5μкМ IPP	30,5 (17,9÷44,3)	32,4(15,2÷59,8)	61,9 (51,3÷76,0)	63,6 (60,1÷73,2)
ИС _{IPP}	2,7(1,6÷3,1)	1,9(1,2÷3,0)	1,7 *(1,2÷2,1)	1,2(1,1÷1,9)

Примечание - * - p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

Оценка уровня экспрессии на Т-лимфоцитах маркера ранней Т-клеточной активации - CD69 также не выявила достоверных изменений в исследуемых группах (табл. 1). Однако, при расчете индекса стимуляции (ИС_{IPP}) установлено достоверное увеличение ИС_{IPP} CD69 Т-лимфоцитов у пациентов с IgАН по сравнению с контрольной группой.

Секреторная активность γδ Т-лимфоцитов периферической крови пациентов с IgАН

Т-лимфоциты являются продуцентами как провоспалительных (интерферон- γ , ФНО α), так и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, которые принимают участие в модуляции клеточного и гуморального иммунного ответа. [16]. По данным Соссано et al.

(2006), активированные Т-лимфоциты регулируют В-клеточную активацию за счет секреции ИЛ-4 и ИЛ-10 [9].

В результате проведенного исследования обнаружен низкий уровень продукции ИЛ-4 как в неактивированных, так и в IPP-стимулированных культурах МПК обеих исследуемых групп, при одновременно высоком уровне секреции ИЛ-5 и ФНО α . При этом, по сравнению с контрольной группой, в супернатантах IPP-стимулированных культур МПК пациентов выявлялась высокая концентрация ИЛ-5 (p=0,03, табл. 2). В качестве контроля оценивалась концентрация изучаемых цитокинов в культурах МПК, стимулированных неспецифическим митогеном Т-клеток - ФГА. В отличие от специфической

α

	ИЛ-4		ИЛ-5		ФНО±	
	Пациенты	Доноры	Пациенты	Доноры	Пациенты	Доноры
Культ. среда	0,88 (0,85÷0,93)	0,91 (0,83÷1,07)	19,9 (16,2÷21,5)	14,5 (10,1÷21,4)	72,9 (14,4÷131,7)	57,9 (11,7÷155,7)
5мкМ	0,86 (0,81÷0,96)	0,96 (0,91÷1,01)	31,7 * (16,2÷21,5)	13,6 (11,1÷20,4)	122,8 (56,8÷216,1)	83,8 (14,9÷97,6)
ИРР	-	-	1,3* (1,1÷2,1)	1,1 (1,0÷1,3)	1,1 (0,8÷5,9)	1,2 (0,6÷1,4)
10мкг/мл	94,9 * (51,9÷100,5)	18,5 (4,0÷58,1)	520,5 * (423,9÷616,8)	240,0 (224,3÷425,0)	400,9 (395,9÷420,5)	411,8 (392,4÷414,9)
ИС _{ФГА}	77,5 * (58,5÷112,0)	14,5 (10,1÷1,4)	23,9 * (15,8÷29,0)	14,3 (12,1÷22,4)	5,5 (3,0÷27,7)	7,3 (2,5÷35,6)

Примечание - * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

стимуляции ИРР, у пациентов с IgAN по сравнению с контрольной группой установлено достоверное увеличение продукции как ИЛ-4, так и ИЛ-5 в ФГА-стимулированных культурах.

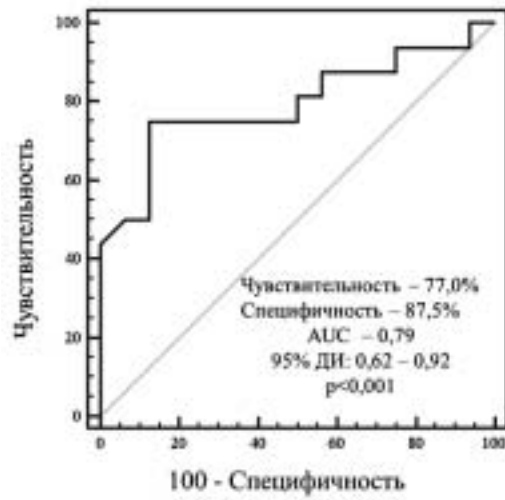
Ассоциация количества циркулирующих $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов с неблагоприятным прогнозом. Для определения прогностических критериев неблагоприятного течения IgAN пациенты были разделены на группы благоприятного/неблагоприятного течения в зависимости от степени выраженности гистологических изменений с учетом Оксфордской классификации IgAN, 2009 [18]. В группу с неблагоприятным течением IgAN (n=18) включали пациентов с выраженными морфологическими изменениями почечной ткани (мезангиальная гиперклеточность в > 50% гломерулах, наличие эндокапиллярной гиперклеточности и фокально-сегментарного гломерулосклероза, степень выраженности тубулярной атрофии более 25%), тогда как группу с благоприятным течением составили 16 пациентов, у которых отсутствовали морфологических изменений либо выявлялась только мезангиальная гиперклеточность.

Для определения взаимосвязи количества циркулирующих Т-клеток с прогрессированием IgAN использовался метод одновариантной логистической регрессии и показатель отношения шансов (ОШ), представляющий собой отношение вероятности того, что событие произойдет к вероятности того, что событие не произойдет. Согласно полученным данным, низкое количество в периферической крови Т-клеток с чувствительностью 75,0% и специфично-

стью 87,5% ассоциировано с неблагоприятным течением IgAN, характеризующимся выраженными морфологическими изменениями почечной ткани и быстрым темпом развитием склеротических процессов (ОШ - 0,46; 95%ДИ - 0,24-0,89, $p=0,02$). При использовании ROC-анализа установлено, что количество в периферической крови Т-клеток $\leq 1,7\%$ является оптимальной точной отсечением для отнесения пациентов в группу с неблагоприятным течением, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,79 (95% ДИ: 0,62÷0,92) при уровне значимости <0,001 (рис.4).

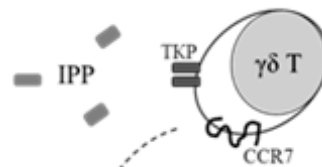
Таким образом, основываясь на полученных *in vitro* данных, предполагаемое вовлечение Т-клеток в патогенез IgAN можно представить следующим образом (рис. 5): в присутствии специфических/инфекционных антигенов Т-лимфоциты пациентов с IgAN активируются и за счет высокого уровня экспрессии CCR7 мигрируют во вторичные лимфоидные органы. Активированные Т-лимфоциты пациентов способны приобретать функции АПК (Т-АПК), которые обеспечивают Т-клеточный прайминг и дифференцировку, индуцируя тем самым развитие Т-клеточного иммунного ответа.

Кроме того, Т-лимфоциты способны мигрировать в зародышевые центры лимфоидных органов, где, по аналогии с фолликулярными Т-хелперами (Tfh), осуществляется CD40L-CD40-зависимая кооперация Т-клеток с В-лимфоцитами с последующей индукцией гуморального иммунного ответа. При этом, Т-клетки пациентов с IgAN на высоком уровне продуциру-

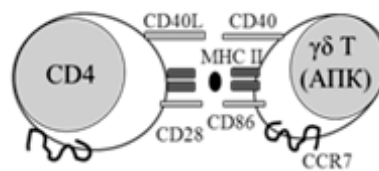


$\gamma\delta$

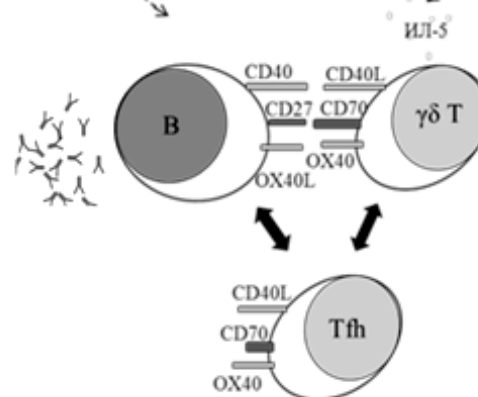
- зона инфицирования -



- вторичные лимфоидные органы -



- зародышевые центры -



$\gamma\delta$
 $\gamma\delta$ $\gamma\delta$

ют ИЛ-5, который играет ключевую роль в дифференцировке В-клеток в IgA-продуцирующие плазматические клетки.

Таким образом, роль Т-лимфоцитов при IgАН связана с высоким уровнем антиген-индуцированной активности циркулирующих

Т-клеток пациентов, их миграцией во вторичные лимфоидные органы, обусловленной высоким уровнем экспрессии хемокиновой молекулы CCR7, CD40L-зависимой коопера-

цией Т-клеток с В-лимфоцитами и повышенной продукцией ИЛ-5. Ассоциация низкого количества Т-клеток с неблагоприятным исходом обуславливает целесообразность определения данной популяции клеток для разработки новых подходов к прогнозированию течения IgАН. Кроме того, исследование роли Т-лимфоцитов при IgАН может быть перспективным в разработке лекарственных средств, воздействующих на данное звено патогенеза, с целью замедления прогрессирования почечной недостаточности.

1. Monteiro R.C. New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nefrologia*. 2005; 25: 82-85.
2. Appel, G.B., Wadman, M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int*. 2008; 28 (1): 66-77.
3. Oortwijn B.D., Rastaldi M.P., Roos A., Mattinzoli D., Daha M.R., van Kooten C. Demonstration of secretory IgA in kidneys of patients with IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007; 22 (11): 3191–3195.
4. Suzuki H., Fan R., Zhang Z. et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J. Clin. Invest*. 2009; 119 (6): 1668-1677.
5. Lai K.N., To W.Y., Li P.K., Leung J.C. Increased binding of polymeric γ IgA to cultured human mesangial cells in IgA nephropathy. *Kid. Int*. 1996; 49: 839-845.
6. Нижегородова, Д.Б., Зафранская, М.М. $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты: общая характеристика популяционный состав, биологическая роль и функциональные особенности. *Медицинская иммунология*. 2009; 11 (2-3): 115-130.
7. Сотникова Н.Ю. Иммунная система слизистых и микрофлора. *Российский иммунологический журнал*. 2009; 3 (12): 111-120.
8. Hayday A.C. $\gamma\delta$ T cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection. *Ann. Rev. Immunol*. 2000; 18:975-1026.
9. Coccamo N., Meraviglia S., La Mendola C. et al. A subset of $\gamma\delta$ T cells help B cells for antibody production. *Haematologica*. 2006; 2 (3): 10-13.
10. Moser B., Eberl M. $\gamma\delta$ T cells: novel initiators of adaptive immunity. *Immunological Reviews*. 2007; 215: 89-102.
11. Ando T., Wu H., Watson D. et al. Infiltration of canonical $\gamma\delta$ T cells in a adriamycin induced progressive renal failure model. *J. Immunol*. 2001; 167:
12. Wu H., Wang Y.M., Wang Y. et al. Depletion of $\gamma\delta$ T cells exacerbates murine Adriamycin nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2007; 18: 1180-1189.
13. Falk M.C., Ng G., Zhang C.Y. et al. Infiltration of the kidney by $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cells: effect on progression in IgA nephropathy. *Kid. Int*. 1995; 47: 177-185.
14. Sallusto F., Mackay C.R., Lanzavecchia A. The role of chemokine receptors in primary, effector and memory immune response. *Ann. Rev. Immunol*. 2000; 18: 593-620.
15. Ершов Ю.В. Метилэритритолфосфатный (немевалонатный) путь биосинтеза изопреноидов. *Успехи биологической химии*. 2005; 45: 307-354.
16. Lafont V., Liautard I., Sable-Teychene M. et al. Isopentenyl pyrophosphate, a mycobacterial non-peptidic antigen, triggers delayed and highly sustained signaling in human $\gamma\delta$ T lymphocytes without inducing down-modulation of T cell antigen receptor. *J. Biol. Chemistry*. 2001; 276 (19): 15961-15967.
17. Bansal R.R., Makay C.R., Moser B., Eberl M. IL-21 enhances the potential of human $\gamma\delta$ T cells to provide B-cell help. *Eur. J. Immunol*. 2012; 42(1):110-119.
18. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts, S.D., Cook, H. et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations and reproducibility. *Kidney Int*. 2009; 79: 546 – 556.

Сведения об авторах: