

УДК 616.61-053.2:576.8.097.3

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА И КОМПЛЕМЕНТ-ОПОСРЕДОВАННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

В.Г. Майданник

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

The complement system and complement-mediated injury of kidney disease in children

Maidannyk V.G.

A.A. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The literature review is devoted to the complement system, which is a complex of plasma proteins (more than 30), that protect the organism against pathogens and maintenance of tissue homeostasis. The complement system may be involved in various effector mechanisms, especially in the lysis (complementary killing), opsonization and microorganisms, as well as autoimmune, allergic and immunocomplex damaged of organs and tissues. The role of complement in renal disease has long been recognized. More complete understanding of the mechanisms of the components of the complement, which led to the kidney damage and led to the development of strategies that can be targeted to prevent kidney disease and its complications. The article describes the mechanisms by which dysregulation of the complement system causes kidney disease which led to reclassification and development potential strategies treating of kidney disease.

Key Words: Glomerular disease, complement, classical pathway, alternative pathway, glomerulonephritis, pyelonephritis.

Система комплемента и комплемент-опосредованные повреждения при заболеваниях почек у детей

Майданник В.Г.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Данный обзор литературы посвящен системе комплемента, которая представляет собой сложную сеть белков плазмы (более 30), обеспечивающих защиту организма от патогенов и поддержание тканевого гомеостаза. Система комплемента может принимать участие в различных эффекторных механизмах, прежде всего в лизисе (комплементарный киллинг) и опсонизации микроорганизмов, а также аутоиммунных, иммунокомплексных и аллергических повреждениях органов и тканей. Роль комплемента при почечных заболеваниях уже давно признана. Более полное понимание механизмов, посредством которых компоненты комплемента опосредуют повреждение почек привело к разработке стратегий, которые могут быть направлены для предотвращения почечных заболеваний и связанных с ним осложнений. В статье описываются механизмы, посредством которых дисрегуляция системы комплемента вызывает болезни почек, что приводит к реклассификации заболеваний почек и разработке потенциальных стратегий лечения заболеваний почек.

Ключевые слова: гломерулярные болезни, комплемент, классический путь активации, альтернативный пункт активации, гломерулонефрит, пиелонефрит.

Адрес для корреспонденции:

Майданник Виталий Григорьевич – акад. НАМН Украины, д.м.н., проф., зав.кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; E-mail: maidannyk@gmail.com

Система комплемента является частью иммунной системы, она осуществляет неспецифическую защиту от бактерий и других проникающих в организм возбудителей болезней.

Система комплемента представляет собой совокупность циркулирующих в крови и мембраносвязанных белков человека и животных, принимающих участие в защите организма от инфекционных агентов, а также в повреждении тканей при аутоиммунных и других патологических состояниях [1,1a,1b].

В последнее десятилетие весьма подробно изучено строение и биологические свойства отдельных компонентов системы комплемента, показано их важное значение в физиологических реакциях организма, а также в патогенезе различных заболеваний [1].

В настоящей работе предпринята попытка обобщения сведений о роли системы комплемента при заболеваниях почек, особенно изученных в последние годы.

Характеристика основных компонентов и функций системы комплемента. Система комплемента, включающая около 30 функционально связанных между собой белков плазмы крови, относится наряду с системой гемостаза, кининообразования и фибринолиза к так называемым триггерным ферментным системам плазмы, которые взаимосвязаны и образуют единую эффекторную систему с разносторонней биологической активностью [1b]. Компоненты системы комплемента составляют около 4% от всех белков плазмы. Они синтезируются гепатоцитами, макрофагами и нейтрофилами. Большинство из них относятся к β -глобулинам.

Согласно номенклатуре, принятой ВОЗ, система комплемента обозначается символом C, а ее индивидуальные компоненты символами C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 и называются компонентами или прописными буквами (D, B, P) и называются факторами (табл.1). Часть компонентов (C1, C2, C3, C4, C5, B) делится на составляющие их субкомпоненты — более тяжелые, обладающие ферментативной активностью, и менее тяжелые, не обладающие ферментативной активностью, но сохраняющие самостоятельную биологическую функцию. Активированные комплексы белков системы комплемента помечают чертой над комплексом (например, C4b2a3b — C5-конвертаза).

Помимо белков собственно комплемента (C1—C9) в осуществлении его биологической активности принимают участие и другие белки, выполняющие регуляторные функции:

а) рецепторы мембран клеток макроорганизма к субкомпонентам комплемента: CR1(CD35), CR2(CD21), CR3(CD11b/CD18), CR4(CD11c/CD18), C1qR, C3a/C4aR, C5aR;

б) мембранные белки клеток макроорганизма: мембранный кофакторный белок (MCP — membrane-

associated cofactor of proteolysis, CD46), фактор, ускоряющий диссоциацию (DAF — decay accelerating factor, CD55), протектин (CD59);

в) белки плазмы крови, осуществляющие позитивную или негативную регуляцию: 1) позитивная регуляция — фактор В, фактор D, пропердин (P); 2) негативная регуляция — фактор I, фактор H, белоксвязывающий C4b (C4 binding protein, C4bp), C1-ингибитор (C1-inh, серпин), S-белок (витронектин).

Таким образом, в функциях системы комплемента принимают участие более 30 компонентов. Каждый белковый компонент (субкомпонент) комплемента обладает определенными свойствами (табл. 1).

Таблица 1
Компоненты и субкомпоненты комплемента, принимающие участие в классическом и альтернативном путях активации комплемента

Компонент (субкомпонент)	Молекулярная масса, кДа	Субкомпонент	Концентрация в сыворотке крови, мкг/мл	Функция
C1	1124	1C1q 2C1r 2C1s	-	Ферментный комплекс
C1q	460	-	80	Связывание с длинной цепью IgG или IgM комплекса антиген-антитело
C1r	166	-	30-50	Протеаза, активирующая C1s
C1s	166	-	30-50	Сериновая протеаза, активирующая C4 и C2
C2	110	2a, 2b	15-25	Формируют C3-конвертазу (C4b2a), а затем и C5-конвертазу (C4b2a3b) классического пути
C3	190	3a, 3b	1200	
C4	200	4a, 4b	350-500	Формирование мембраноатакующего комплекса, образующего пору в мембране клетки-мишени
C5	191	5a, 5b	75	
C6	120	-	60	
C7	110	-	60	
C8	160	-	60	
C9	79	-	60	
Фактор В	95	Ba, Bb	200	Формируют C3-конвертазу (C3bBbP), а затем и C5-конвертазу (C3bBb3b) альтернативного пути
Фактор D	25	-	1	
Пропердин (P)	220	-	25	Стабилизатор C3-конвертазы альтернативного пути (C3bBb), блокирует диссоциацию C3bBb под действием фактора H

Система комплемента может принимать участие в различных эффекторных механизмах. В частности, вызывать лизис микроорганизмов (комплементарный киллинг), опсонизацию микроорганизмов, расщепление иммунных комплексов и их клиренс, активацию и хемотаксическое привлечение лейкоцитов в очаг воспаления, усиление индукции специфических антител путем усиления локализации антигена на поверхности В-лимфоцитов и антигенпредставляющих клеток (АПК) или снижения порога активации В-лимфоцитов.

Наиболее важными из функций комплемента являются лизис мембран патогенов и опсонизация микроорганизмов. Как часть врожденной иммунной системы комплемент играет важную роль в защите от инфекции, и очистке иммунных комплексов (ИК) и апоптотических клеток, а также формирует связь между врожденным и адаптивным иммунитетом.

Пути активации системы комплемента. В норме компоненты комплемента находятся в плазме в неактивном состоянии. Они становятся активными в процессе многоступенчатых реакций активации. Активированные компоненты комплемента действуют в определенном порядке в виде каскада ферментативных реакций, а продукт предшествующей активации служит катализатором для включения в последующую реакцию нового субкомпонента или компонента комплемента.

Традиционно изображаемая в виде каскада, аналогично пути коагуляции, система комплемента может быть активирована с помощью 3 путей: классического (CP), лектинового (LP) и альтернативного (AP) (рис.1). Мишенью этих трех путей активации является центральный компонент комплемента – C3, на долю которого приходится до 60-70% всей массы белков комплемента.

Активация CP чаще всего вызывается иммуноглобулинами, связанными с антигеном, а также может быть активирован посредством прямого взаимодействия с апоптотическими клетками и микробными антигенами. Активацию классического пути комплемента инициируют также комплексы IgA или IgE с антигеном, ретровирусы мыши, вирус везикулярного стоматита, микоплазмы, полианионы (ДНК, липид А, кардиолипид, декстрансульфат, гепарин, хондроитинсульфат).

Манноза-связывающий лектин (MBL) и фиколины активируют LP через их взаимодействие с патоген-производными частями углеводов.

При альтернативном пути активации системы комплемента основные события аналогичны тем, которые известны для CP, однако в альтернативной активации антитела не участвуют. Функциональное

основное отличие альтернативной реакции состоит в скорости ответной реакции на патоген. Если классическому пути активации комплемента требуется время для накопления специфических антител, то альтернативный путь развивается сразу после проникновения патогена. Инициатором процесса является ковалентносвязанный с поверхностью клетки C3b. Активацию альтернативного пути комплемента инициируют клетки, инфицированные некоторыми вирусами (например, вирусом Эпштейна-Барр), многие грам-положительные и грам-отрицательные бактерии, трипаносомы, лейшмании, многие грибы, гетерологичные эритроциты, полисахариды (например, агароза), декстрансульфат.

Активация каждого из этих путей приводит к образованию C3 конвертаз, которые включают C4b2a (классический и лектиновый пути) и C3bBb (альтернативный путь). Они способны расщеплять C3 в форму C3a (анафилотоксин) и C3b (опсонин). C3 почечный фактор (C3NeF) потенцирует альтернативные пути C3 конвертазы (C3bBb). Это приводит к неконтролируемой конвертации C3 в C3b. Следовательно, C3NeF обычно ассоциируется с низкими уровнями неповрежденной плазмы C3. Независимо от того, какие пути привели к первоначальному расщеплению C3, быстрое усиление C3b достигается за счет положительной обратной петли, называемой C3b амплификационной петлей (рис.1). C3b может быть далее расщеплен фактором I, для генерирования других биологически активных фрагментов или формирования C5 конвертазы путем привязки к C3 конвертазному комплексу.

C3 конвертазы могут через добавление одной молекулы C3b генерировать большие комплексы, которые способны рассекают комплемент C5. Эти комплексы называются C5 конвертазами и включают C4b2aC3b (классический и лектиновый пути) и C3bBbC3b (альтернативный путь). C5 активация приводит к генерации мощного анафилотоксина C5a и субкомпонента C5b, который инициирует формирование мембрано-атакующего комплекса (MAC). MAC формируется последовательным добавлением C6, C7, C8 к C5b - и нескольких C9 молекул. Это формирует лизирующую пору в мембранах клеток (рис.2). Фактически в мембране формируется отверстие, пропускающее низкомолекулярные компоненты цитоплазмы, что приводит к гибели клетки, но также может участвовать в нелетальных сигнальных событиях [2]. Также сообщалось, что комплемент-независимые ферменты, такие как тромбин и нейтрофильная эластаза, обладают C5 конвертазным действием [3], и совсем недавно было показано, что C5a поколение тромбина происходит при отсутствии C3 [4].

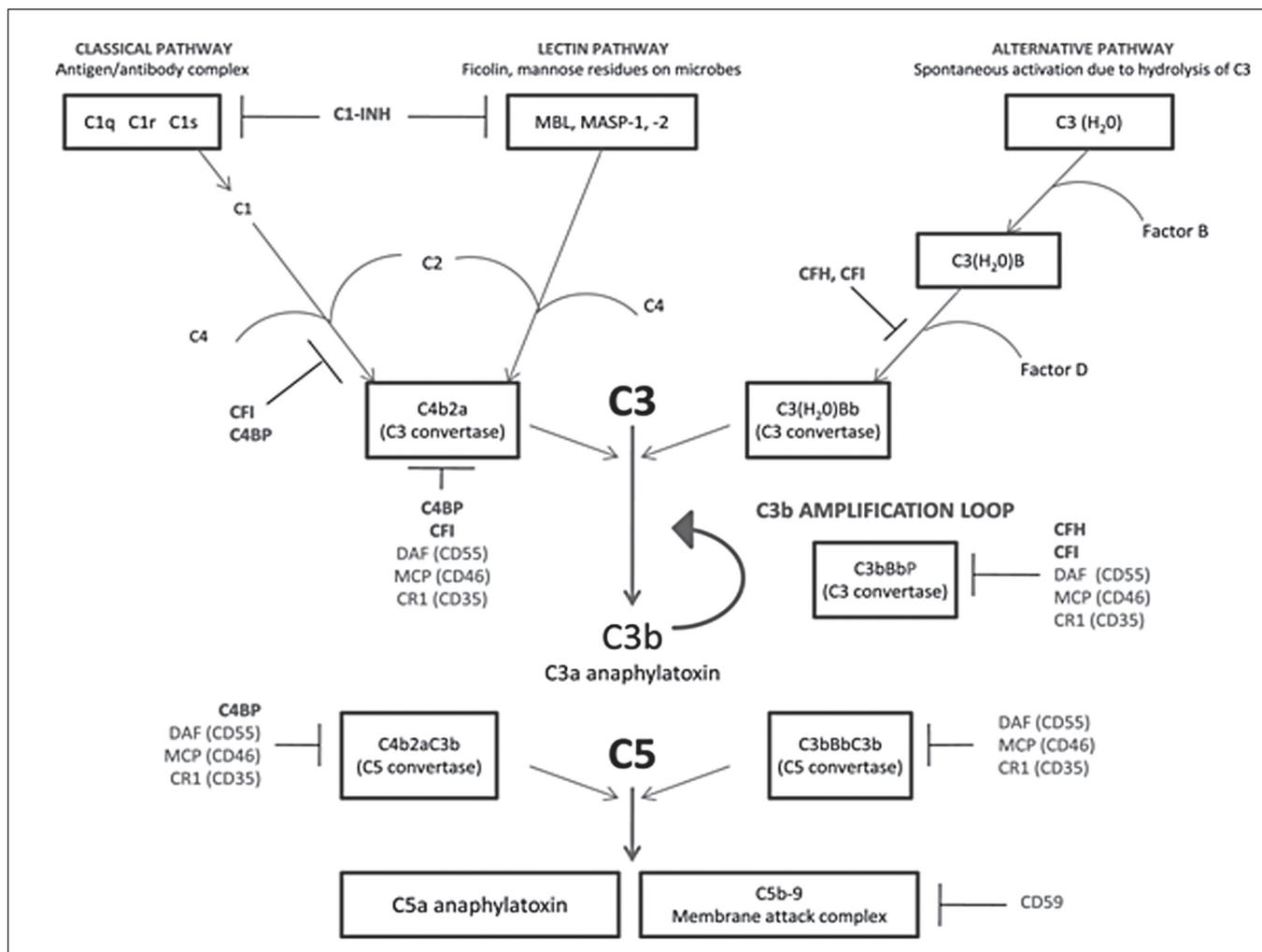


Рис. 1. Схематическое представление, изображающее активацию системы комплемента

Сокращения: MBL – манноза-связывающий лектин; MASP – MBL-ассоциированная серин протеаза; C1-INH – C1 ингибитор; C4BP – C4-связывающий белок; DAF – распад-ускоряющий фактор (CD55); MCP – кофактор белка мембраны (CD46); CFH – фактор комплемента H; CFI – фактор комплемента I; CR1 – рецептор 1 комплемента (CD35); P – пропердин.

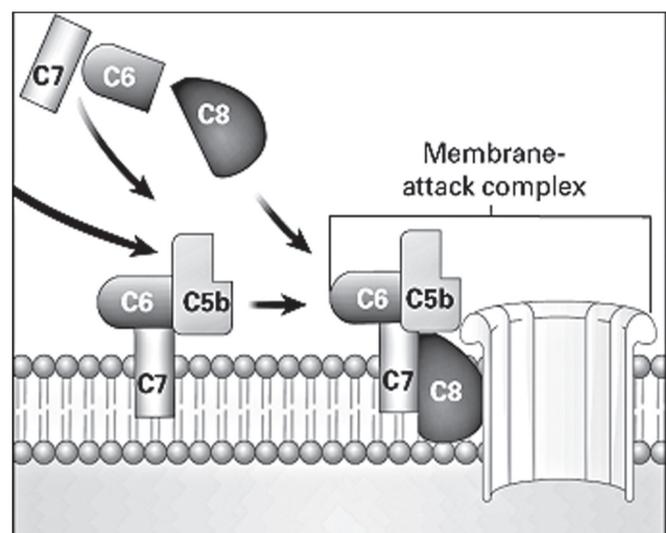


Рис.2. Формирование мембрано-атакующего комплекса и образование поры в мембране клетки

Активация системы комплемента жестко контролируется как растворимыми белками, так и связанными с поверхностью клетки для предотвращения повреждения здоровых тканей (табл.2).

Регуляторные белки комплемента, как в плазменных, так прикрепленных к клеткам мембранах, ингибируют активацию комплемента в несколько этапов. Важные примеры включают следующее: C4-связывающий белок для классического пути, фактор H для альтернативного пути, и CD59 для терминального пути. Пропердин стабилизирует альтернативный путь C3 конвертазы и, таким образом, рассматривается как позитивный регулятор.

Мембранные регуляторные белки [1b]

Клеточные (расположены на мембранах клеток микроорганизма)			
Фактор	Экспрессия на клетках	Функция	Результат
CR1 (CD35)	В-лимфоциты; моноциты (макрофаги); гранулоциты; фолликулярные дендритные клетки; НК-клетки	Подавляет связывание C2 с C4b; вызывает и ускоряет диссоциацию C4b2a на C4b и 2a; кофактор катаболизма C4b под действием фактора I; кофактор катаболизма C3b под действием фактора I; ускоряет диссоциацию C3bBb с освобождением C3b	Подавляет активацию комплемента по любому пути на мембранах клеток собственного организма
MCP МКБ (CD46)	Т-лимфоциты; В-лимфоциты; моноциты (макрофаги); гранулоциты; дендритные клетки; НК-клетки	Подавляет образование конвертаз: C4b2a и C3bBb; кофактор катаболизма C4b под действием фактора I; кофактор катаболизма C3b под действием фактора I	То же
DAF ФУД (CD55)	Т-лимфоциты; В-лимфоциты; моноциты (макрофаги); гранулоциты; дендритные клетки; НК-клетки; тромбоциты	Подавляет образование конвертазы C4b2a классического пути; подавляет образование конвертазы C3bBb альтернативного пути; подавляет связывание C2 с C4b; ускоряет диссоциацию C4b2a на C4b и 2a; ускоряет диссоциацию C3bBb с освобождением C3b	— « —
Протектин (CD59)	Все клетки макроорганизма	Связывается с 5b678 и подавляет его погружение в мембрану и развертывание C9	Предотвращает лизис собственных клеток

Растворимые регуляторы (табл.3) включают C1-ингибитор, который действует на CP и LP, и комплемент фактор H (CFH), основной регулятор AP. Связанные с поверхностью регуляторы включают белок кофактора мембраны (CD46) и CD59, ингибитор MAC. Тромбомодулин (THBD), трансмембранный гликопротеин, участвующий в активации белка через его связь с тромбином, также играет роль в регуляции комплемента [5]. THBD-тромбин комплекс активирует прокарбокисептидазу плазмы В (ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином), ответственный за расщепление C3a и C5a на менее активные desArg формы [6]. Также сообщалось, что фактор I-опосредованной инактивации C3b в присутствии кофакторов усиливался THBD [7].

Плазменные регуляторные белки [1b]

Фактор	Функция	Молекулярная масса и концентрация	Реализация эффекта на соматических клетках и (или) на патогенах
Фактор H (легко связывается с сиаловыми кислотами поверхности клеток)	Подавляет образование конвертазы C4b2a классического пути; подавляет образование конвертазы C3bBb альтернативного пути; вызывает диссоциацию жидкофазной конвертазы C3iBb на C3i и Bb; кофактор катаболизма C3i и Bb; вызывает диссоциацию конвертазы C3bBb на C3b и Bb	150 kDa, 500 мкг/мл	Подавляет активацию комплемента по любому пути на мембранах клеток собственного организма и микроорганизмах
Фактор I (протеаза плазмы)	Подавляет образование конвертазы C4b2a классического пути	90 kDa, 35 мкг/мл	Подавляет активацию комплемента по классическому пути на мембранах клеток собственного организма и микроорганизмах
	Вместе с одним из кофакторов (МКБ, CR1, C4bp) расщепляет 4b на C4c и C4d; вместе с одним из кофакторов (МКБ, CR1, H) расщепляет C3b; фактор катаболизма C3b и C3i		Подавляет активацию комплемента по любому пути на мембранах клеток собственного организма
C4bp (C4 binding protein, белок-связывающий C4b)	Подавляет связывание C2 с C4b; подавляет образование конвертазы C4b2a классического пути; вызывает диссоциацию C4b2a на C4b и 2a; кофактор катаболизма C4b под действием фактора I	560 kDa, 250 мкг/мл	Подавляет активацию комплемента по классическому и лектиновому пути на мембранах клеток собственного организма и микроорганизмах
C1-ингибитор (C1-inh, серпин)	Связывает и ингибирует C1r и C1s (сериновых протеаз ингибитор); отщепляет C1r и C1s от C1q (C1q остается связанным с Fc-фрагментом Ig); ограничивает время контакта C1s с C4 и C2; ограничивает спонтанную активацию C1 в плазме крови	110 kDa, 180 мкг/мл	Подавляет активацию комплемента по классическому и лектиновому пути на мембранах клеток собственного организма и микроорганизмах
S-белок (витронек-тин)	Образует комплекс 5b67-S, инактивирует его способность внедриться в липидный слой мембраны	85 kDa, 500 мкг/мл	Блокирует образование MAC

Роль системы комплемента при заболеваниях почек признана уже давно, но в нашем понимании основные достижения его роли произошли в последние десятилетия. Комплемент играет решающую роль не только в защите хозяина от инфекции и предотвращении ущерба «своим» тканям, но также способствует повреждению ткани как в клубочке, так и в тубулоинтерстициальном фиброзе. Хотя повреждение может возникнуть в клубочке, возникшая протеинурия и активация комплемента в полости просвета канальцев может привести к тубулоинтерстициальному повреждению и прогрессирующей болезни почек. Недавний прогресс в нашем понимании, касающийся механизмов, с помощью которых комплемент способствует почечному повреждению, привел к развитию перспективных стратегий, при которых комплемент может быть направлен на предотвращение почечного повреждения и связанных с ним осложнений.

Активация комплемента при патологии клубочков почек. Активация системы комплемента является особенностью повреждения клубочков в различных условиях, в том числе при системной красной волчанке (СКВ), васкулите, связанном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA)-ассоциированный васкулит, IgA нефропатии (IgAN) и диабетической нефропатии [7a,7b,7c].

Системная красная волчанка. Комплемент может иметь как положительное, так и отрицательное влияние на течение СКВ, действуя на повышение ИК и очищение апоптотических клеток при индуцировании местного воспаления. Было показано, что очищение апоптотических клеток было инициировано связыванием C1q и MBL к пузырькам апоптотических клеток, ведущим к активации комплемента [8]. Хотя дефектное очищение ИК было предложено в качестве механизма, ведущего к СКВ, гипотеза об «утилизации отходов» предполагает также, что неспособность очищать отмирающие клетки, содержащие большое количество аутоантигенов, предрасполагает к развитию аутоиммунитета [9]. Действительно, C1q-дефицит приводит к аутоиммунным заболеваниям с нарушением очищения апоптотических клеток и наличием гломерулярных апоптотических тел [10]. При нефротоксическом нефрите у мышей была установлена ИК-опосредованная модель гломерулярного воспаления, а также увеличение гломерулярного мышинового IgG и отложения апоптотических клеток с C1q дефицитом, предполагая, что их дефектное очищение может быть ответственно за более серьезное наблюдаемое заболевание [11]. Более низкие функциональные уровни MBL, наблюдаемые с вариантными аллелями, могут также предрасполагать к СКВ, где они были связаны с анти-C1q и антифосфолипидными антителами [12]. Анти-C1q антитела тесно связаны с болезнью

почек при СКВ и могут усугубить гломерулярное повреждение, связанное с антителами [13].

Предполагалось, что активация комплемента через AP может усугубить повреждения тканей при СКВ [14]. C3 амплификационная петля приводит к увеличенной выработке медиаторов воспаления и MAC. Фактор В (Bf) и фактор D (Df) - два белка, которые имеют решающее значение для формирования AP C3 конвертазы. Df расщепляет Bf связку на осажденные C3b для генерации C3 конвертазы, ведущей к C3 расщеплению и формированию C3a и C3b. У MRL/lpr (теперь называемом MRL/MpJ-Tnfrsf6lpr) мышей, которые представляют мышиную модель волчанки, Bf-дефицит был связан с меньшей протеинурией и почечным повреждением [15]. Депонирование C3 в гломерулах, повышение креатинина сыворотки крови и повреждение гистоструктуры почек также были менее выражены у Df-дефицитных мышей [16]. Интересно, что дефицит C3 у MRL/lpr мышей был связан с повышенной альбуминурией и более выраженным депонированием IgG в гломерулах, предполагая, что хотя C3 не является необходимым для повреждения почек в этой модели иммунного комплекса заболевания почек, он может быть полезным через свое участие в очищении ИК через CP активацию [17]. C3 дефицит в других моделях иммунного комплекса гломерулонефрита предотвращал развитие болезни почек [18].

Удаление CFH-связанных белков 1 и 3 (CFHR1,3Δ), членов CFH белкового семейства, которые кодируются регуляторами кластера гена активации комплемента на хромосоме 1 [19], было связано с более высоким риском развития СКВ [20]. Было установлено, что гомозиготное удаление представляет значительно больший риск, чем гетерозиготное удаление, предполагая возникновение дозо-зависимого риска [20]. Вариация количества копий существует при этой волчанке, и удаление как CFHR1 и 3 (CFHR1,3Δ), так и CFHR1 и 4 (CFHR1,3Δ) происходит в нормальной популяции. Основные механизмы вне влияния CFHR1,3Δ неизвестны. Было показано, что CFHR1 подавляют C5 конвертазу и CFHR3 блокирует C5a поколение, предлагая противовоспалительное действие [21,22]. CFHR1,3Δ при СКВ могут быть также связаны с возникновением анти-CFH аутоантител.

Важность активации комплемента в патогенезе гломерулонефрита, ассоциированного с красной волчанкой, также очевидна и от влияния ингибирования комплемента. Целенаправленное ингибирование мышинового C3, используя CR2-Crry, в котором CR2 связывается с C3 продуктами распада в местах активации комплемента и ингибирует комплемент местно, привело к улучшению выживаемости и функции почек, с уменьшением проявлений гломерулонефрита и почечного васкулита [23]. Введение моноклональных анти-C5 антител мышами с тяжелым комплексным иммуноде-

фицитом с имплантированной гибридной секреции IgG анти-ds ДНК антител человека привело к снижению протеинурии и повреждения почек [24].

ANCA-ассоциированный гломерулонефрит. В отличие от ИК и осаднения компонентов системы комплемента, наблюдаемое при СКВ, ANCA-ассоциированный гломерулонефрит, как правило, характеризуется "pauci-immune" некротизирующим серповидным гломерулонефритом (с «полулуниями»). Имеются сообщения о депонировании иммуноглобулина и комплемента у некоторых пациентов [25]. При этом наличие электронно-плотных депозитов у этих лиц было связано с более высокими уровнями протеинурии. Есть свидетельства, предполагающие, что ANCA IgG играет важную роль в развитии ANCA-ассоциированного васкулита [26,27]. Было также замечено, что индукция гломерулонефрита у мышей путем внутривенного введения анти-миелопероксидазы (МПО) IgG требуют нейтрофилов [28] и факторы, освобожденные из активированных нейтрофилов, могут активировать комплемент [29].

У обеих анти-МПО IgG и анти-МПО спленоцитов моделей у мышей ANCA-ассоциированного васкулита, источник С3 фактором яда кобры полностью предотвращало индукцию гломерулонефрита [30]. С5-дефицитные и Вf-дефицитные мыши были также защищены от индукции серповидного гломерулонефрита (с «полулуниями») через анти-МПО IgG. Приток нейтрофилов и моноцитов был ослаблен, скорее всего, из-за отсутствия С5 активации и компонента С5а. Наоборот, мыши с С4 дефицитом не были защищены от болезни, индуцированной анти-МПО IgG, демонстрируя, что ни СР, ни LP не участвуют в развитии заболевания у этой модели. Образование С3а после активации комплемента через МПО-ANCA или PR3-ANCA IgG-стимулированные человеческие нейтрофилы, привела авторов к предположению, что некротическое воспаление опосредуется активацией AP факторами, освобожденными из ANCA IgG-стимулированных нейтрофилов. Недостаточное участие СР и LP у людей поддерживается отсутствием С1q, С4d, и MBL в образцах биопсии почки от пациентов с МПО-ANCA-положительным гломерулонефритом. Важность активации комплемента снова свободна от влияния С5 ингибирования в анти-МПО IgG модели [31]. Предварительное лечение с моноклональным анти-С5 антителом предотвратило болезнь, в то время как лечение после индукции болезни привело к более, чем на 80% уменьшению образования «полулуний» в гломерулах [32]. Следует отметить, что недавно была начата II фаза клинических испытаний перорального приема малой молекулы, ориентированной на С5а рецептор (С5aR) [32a].

Мембранозная нефропатия. Мембранозная нефропатия (МН) - аутоиммунное заболевание, характеризующееся депонированием ИК на внешней стороне

базальной мембраны клубочков. В большинстве случаев идиопатической МН, антигеном в ИК был А2 рецептор (PLA2R) М-типа фосфолипазы подоцитов [33]. При аналогичном заболевании у крыс - Хейманн нефрите (ХН), антигеном выступает мегалин подоцита. При ХН сообщалось, что протеинурия возникает как следствие повреждения подоцита после активации комплемента посредством антитела и образования МАС [34]. Кроме того, было обнаружено, что протеинурия также приводит от комплемент-опосредованным изменениям щелевой диафрагмы, связанной с изменениями в распределении нефрина и его связи с актином [35].

Анализ в пределах генома подтвердили высокую значимость связи между риском идиопатической МН и аллелями не только для PLA2R, но и для человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-DQA1 [36]. HLA-DQA1 является частью гетеродимерного формирования антиген-презентирующего паза, ведущего к гипотезе, что презентация «риск» эпитопа PLA2R по варианту HLA-DQA1 аллели приводит к ответу антитела и идиопатической МН.

Хотя точная физиологическая роль PLA2R и последствия формирования анти-PLA2R антител не ясны, специфика анти-PLA2R антител при идиопатической МН предполагает, что они являются ответственными за наблюдаемое повреждение подоцитов. IgG, осаждаемый PLA2R в почке, является преимущественно IgG4, который не активирует комплемент через СР. Тем не менее, последние данные, представленные на ежегодном собрании в 2011 году американского Общества нефрологии показали, что активация может осуществляться через LP [37].

Таким образом, комплемент может представлять возможную терапевтическую цель при МН у человека.

IgA нефропатия. Как известно, IgAN характеризуется мезангиальным депонированием IgA1. Аномальное гликозилирование IgA1 имеет важное значение в патогенезе и определенное количество этих молекул были обнаружены в иммунных отложениях [38]. Воспаление почек, скорее всего, обусловлено рядом механизмов, одним из которых является активация комплемента. Депонирование С3, С9 и пропердина в соединении с IgA, вместе с присутствием С3 продуктов активации в циркуляции указало на участие AP [39]. Как было показано, IgA не только непосредственно активирует AP, но также LP, с полимерным IgA связывающим MBL [40]. Однако активация комплемента через LP, указанная наличием клубочковой MBL, L-фиколином, MBL-ассоциированной протеазой серина, и С4d в отсутствие С1q, только выявляется у больных с IgAN [41]. У большинства больных выявляется негативное окрашивание на них, показывая, что С3 и С5b-9, скорее всего, обусловлены активацией AP. Тем не менее, активация LP, видимо, связана с более тяжелым повреждением

почек [41] и наличие мезангиальных отложений C4d, указывает на худший прогноз течения заболевания. В одном исследовании было показано, что 10-летнее выживание почек у C4d-положительных пациентов составило 43,9% по сравнению с 90,9% у C4d-негативных пациентов [42].

Интересно, что было показано, что исключение CFH-связанных белков 1 и 3 (CFHR1,3Δ) придает защитное действие при IgAN в последнем анализе в пределах генома [43]. Защита, связанная с этим гаплотипом, как при возрастной макулодистрофии (AMD), может возникать вследствие конкуренции из CFHR1 на CFH, ведущей к повышению CFH функции [21].

Сахарный диабет. Сахарный диабет является одной из ведущих причин развития терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD). Гликация белков (в результате длительной гипергликемии), как полагают, играет основную патофизиологическую роль в повреждении ткани [44]. Глюкоза реагирует с амино-группами в белках, формирующих Шифф базу или альдимин, которые могут таутомеризовать, чтобы создать более стабильный кетоамин. Если аминокетогруппа находится в или рядом с активным участком белка, то гликация может привести к функциональной недостаточности. Повышенное отложение MAC в почках и кровеносных сосудах диабетических пациентов привели к выводу, что активация комплемента может быть вовлечена в развитие пролиферативных диабетических осложнений [45]. Посредством высвобождения факторов роста из поврежденного эндотелия, MAC был связан со стимулирующим фибробластом, гладкой мышечной клеткой, и пролиферацией мезангиальной клетки [46]. Было показано, что образование белков внеклеточного матрикса мезангиальными клетками также вызвано MAC. Склерозирование гломерул при диабетической нефропатии, следовательно, могут частично зависеть от MAC-индуцированного внеклеточного расширения [47].

Причины для увеличения MAC депонирования при сахарном диабете были неясными, в частности, мембранно-связанные регуляторные белки комплемента существуют для того, чтобы предотвратить MAC образования и повреждения «своих» тканей [48]. CD59 является одним из таких мембранных регуляторов, и ограничивает образование MAC, взаимодействуя с C8, C9, чтобы ингибировать C9 полимеризацию. Идентификация остатка лизина, который восприимчив к гликации и прилегает к аминокислоте, необходимой для поддержки CD59 функции, поддержала гипотезу, что гликация из CD59 при диабете приводит к его инактивации и увеличению MAC депонирования [49]. CD59 претерпело гликацию *in vivo*, отрицательно влияющую на его функцию, принимая во внимание, что сайт-направленный мутагенез остатка лизина предотвратил чувствительность CD59 человека к инактивации глика-

ции [50]. Также показано, что глицированный CD59 человека колокализует с MAC у диабетической, но не недиабетической почечной ткани [49]. Поэтому инактивация гликации CD59 и увеличенное осаждение MAC может способствовать развитию диабетических сосудистых осложнений. Это может быть осложнено антителами, направленными против нео-антигенов в глицированных белках [50].

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС). В настоящее время гемолитико-уремический синдром (ГУС) является основной причиной острой почечной недостаточности (ОПН) у детей в возрасте младше 5 лет. До настоящего времени вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ГУС остаются недостаточно изученными и важными для клинической педиатрии. Выделяют типичный или постдиарейный ГУС (Stx-HUS), обусловленный Shiga-токсином, и атипичный ГУС (аГУС), которые происходят в отсутствие инфекции Shiga-подобных токсин-продуцирующих бактерий, таких как *Escherichia coli* или других бактерий (Non-Stx-HUS) [64, 64a]. Если результаты лечения типичного ГУС успешны, то последствия атипичного ГУС остаются весьма неблагоприятными. Следует отметить, что хотя аГУС характеризуется также гемолитической анемией, тромбоцитопенией и почечной недостаточностью, он имеет еще худший прогноз, при котором у 50% пациентов развивается терминальная стадия почечной недостаточности (ESRD) [64, 64a].

аГУС относится к группе тромботических микроангиопатий (ТМА), при которой почки являются основной мишенью в результате массивного повреждения эндотелия сосудов. Заболевание характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА) с тромбоцитопенией и почечной недостаточностью и отличается от Stx-HUS возрастом пациентов (<6 месяцев и >5 лет). Дебют аГУС может напоминать классическую тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) – заболевание, при котором комбинация ТМА с тромбоцитопенией нередко сочетается с неврологическими симптомами, но обычно менее тяжелым поражением почек) [64a].

Частота встречаемости аГУС составляет более 10% случаев гемолитико-уремического синдрома, которые происходят в отсутствие инфекции Shiga-подобных токсин-продуцирующих бактерий, таких как *Escherichia coli* или других бактерий [64].

Роль неконтролируемой активации комплемента при семейных и спорадических формах аГУС в настоящее время широко признается, и 60% пациентов сообщили о врожденных или приобретенных нарушениях в AP компонентах [65]. Могут быть множественные мутации или полиморфизм, и аГУС часто вызывается дополнительным повреждением, таким как инфекция [66,67]. Действительно, наличие второго генетического вариан-

Комплемент и аГУС [32а]

Белок	Ген	Источник	Локализация	Частота аГУС, %
Фактор H	CFH	Печень	Циркуляция	~15-30
Фактор I	CFI	Печень	Циркуляция	~5-10
Мембранный кофакторный протеин	MCP	Широко распространен		~10-15
Фактор В	MFB	Печень ?	Циркуляция	<5
С3	С3	Печень ?	Циркуляция	~5-10
Анти-FH-Ат	CFHR1/CFHR3	Лимфоциты	Циркуляция	~10
Неизвестно		~40-50		

та и триггера может быть необходимо, чтобы болезнь развилась. Генетические аномалии были выявлены в регуляторных и активационных белках AP. Усиление функциональных мутаций в активации белков (С3 и Bf) [68,69] и потеря функциональных мутаций в регуляторах (фактор H, I и белок кофактора мембраны) - обо всем этом сообщалось [70,71,72]. Мутации чаще всего влияют на CFH, основной регулятор AP. Состоящие из 20 глобулярных доменов, называемых короткими доменами консенсусного повтора (SCR), мутации при аГУС наиболее часто влияют на терминальные карбоксильные домены, ответственные за CFH связывание с полианионами на поверхности клеток. Способность CFH привязываться к поверхности клетки и регулировать активацию комплемента уменьшена, и в результате почечный эндотелий становится более восприимчивым к травмам. Причина особой уязвимости почечного эндотелия в настоящее время неясна. Так как регулирование жидкой фазы С3 опосредуется первыми 4 аминокислотными SCR доменами CFH, плазменные С3 уровни у этих лиц, как правило, нормальные. Животные модели CFH дисфункции, связанные с полным CFH дефицитом [73] и трансгенным выражением мутантного CFH белка (без 4 С-терминальных SCR доменов) при полном CFH дефиците продемонстрировали участие патофизиологических механизмов. У мышей с полным дефицитом CFH развивается спонтанный мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (MPGN), тогда как у тех, у кого недостаток 4 С-терминальных SCRs, развивается только спонтанный аГУС.

Анти-CFH антитела были выявлены при аГУС в связи с удалением CFHR1 и 3. Термин «дефицит CFHR белков и ауто-антительных положительных-ГУС» (DEAP-HUS) чаще всего поражает детей. Геномные перестройки, приводящие к образованию гибридных генов на CFH-CFHR локусе, также были связаны с аГУС [74], тогда как TNFD мутации, которые приводят к пониженной способности инактивировать С3b и активировать прокарибосипептидазу В также сообщались. Решающая роль С5 в развитии тромботической микроангиопатии была показана в моделях животных путем скрещивания мышей, выражающих CFH нехватку 4 С-терминальных SCR доменов с С5-дефицитными мышами. Хотя произошла аномальная гломерулярная С3 аккумуляция, аГУС не было [75]. Относительный вклад С5а и MAC в повреждение почек еще предстоит уточнить. С5 ингибирование у людей с использованием моноклонального анти-С5 антитела (экулизумаб) успешно используется для лечения аГУС [76], и клинические испытания в плазма-зависимых и плазма-устойчивых аГУС продолжаются. Использование экулизумаба также сейчас сообщается при тяжелых Shiga-подобных токсин-продуцирующих *Escherichia coli* ГУС, где это привело к быстрому улучшению неврологического статуса и восстановлению функций почек [77].

С3 гломерулопатия. Нарушения регуляции AP ассоциируется с различными гломерулярными нарушениями, типичным примером которых является изолированное гломерулярное С3 осаждение в отсутствие иммуноглобулинов, С1q и С4. Термин С3 гломерулопатия недавно был введен для описания группы заболеваний, которая включает в себя болезнь плотных депозитов (dense deposit disease - DDD), С3 гломерулонефрит (С3GN) и CFHR5 нефропатию [77а].

Болезнь плотных депозитов (DDD), впервые описанная в 1963 году Berger и Galle, является относительно редкой патологией, составляя примерно 15-20% от всех случаев мембрано-пролиферативных нефритов. Основным диагностическим критерием DDD являются находки лентовидных депозитов повышенной электронной плотности в гломерулярной базальной мембране, капсуле Боумена, тубулярной базальной мембране при электронной микроскопии. Наиболее часто в составе депозитов обнаруживают С3-компонент комплемента по данным иммунофлюоресценции [77b], однако во многих случаях состав плотных депозитов остается невыясненным. Следовательно, DDD характеризуется внутримембранной электронно-плотной трансформацией базальной мембраны и обычно ассоциируется с наличием С3 почечного фактора (С3NeF), ауто-антителом, которое стабилизирует AP С3 конвертазу, ведущую к неконтролируемой С3 активации. DDD также ассоциировался с CFH-дефицитом и ауто-антителами к CFH и Bf. Значение С3 активации жидкость-фаза была продемонстрирована как в моделях животных, так и в заболевании человека [77b].

Кроме того, характерными для пациентов с DDD являются: гипокомплементемия (в основном дефицит С3-компонента), наличие С3-нефритического фактора (аутоантитела IgG к С3-конвертазе) в сыворотке, начало болезни в виде нефритического синдрома, а также плохой прогноз (развитие ХПН через 2-4 года у половины пациентов). Другой особенностью DDD является практически 100% возврат данной патологии в среднем через 9 месяцев после трансплантации почки.

С3GN характеризуется гломерулярным С3 с субэндотелиальными и мезангиальными отложениями и, как

DDD, он может быть связан с мембранопротериативным гломерулонефритом (MPGN) [77b]. Однако черты DDD и C3GN по световой микроскопии неоднородны, и MPGN рассматривается только у одной трети пациентов с DDD. По этой причине описание DDD как «MPGN II типа» теперь ощущается в некоторой степени обманчивым. Также сообщались C3GN без MPGN, и это связано с мезангиальными и эпимембранными отложениями. В исследовании 19 пациентов с C3GN, 70% имели отклонения от нормы в регулировании AP. C3GN без MPGN был несколько чаще связан с мутациями в факторе H, факторе I или белке кофактора мембраны, в то время как C3NeF был в основном при C3GN с MPGN. В частности, черты, видимые при C3GN с MPGN, идентичны тем, которые наблюдаются в описанных ранее «MPGN1 с изолированными субэндотелиальными депозитами C3».

MPGN III типа используется как для описания присутствия субэпителиальных и субэндотелиальных депозитов, так и для описания биопсии со сложными субэндотелиальными и внутримембранными отложениями. Многие случаи, классифицированные как MPGN III типа, вероятно, представляют формы C3 гломерулосклероза. В некоторых случаях, субэпителиальные отложения могут представлять собой острое обострение MPGN I типа. Кроме того, MPGN III типа был связан с регионом на хромосоме 1 (в том числе CFH ген) в семейном MPGN III типа, в котором гломерулярный C3 был определен в отсутствие иммуноглобулинов.

CFHR5 нефропатия описывает недавно определенную гетерозиготную мутацию в CFH-связанном белке 5 (CFHR5), связанном с развитием C3GN среди лиц кипрского происхождения. Гломерулярное воспаление является переменным, но риск прогрессирующей почечной недостаточности выше у мужчин. Аллельные варианты CFHR5 также были зарегистрированы в связи с DDD [77c].

Активация комплемента при тубулоинтерстициальных заболеваниях. Хотя клубочек может быть местом первоначального повреждения, ассоциированное тубулоинтерстициальное (ТИ) повреждение также играет важную роль в предсказании почечного прогноза [78]. Протеинурия является сильным предиктором прогрессирования при хронической болезни почек (CKD) с более высоким уровнем прогнозирования ухудшения результата [79]. Протеинурия считается существенной причиной ТИ повреждения, и протеинурия в моделях животных ассоциирована именно с ТИ повреждением [80]. Снижение протеинурии за счет использования ангиотензинпревращающих ингибиторов ферментов и блокаторов рецептора ангиотензина связано с более благоприятным прогнозом [81]. Было высказано предположение, что альбумин и факторы роста в моче протеинурических пациентов являются возможными посредниками повреждения почек [82,83]. Белки комплемента также присутствуют и активируются в просвете каналь-

цев почек, чтобы генерировать продукты активации комплемента и MAC [84]. Есть свидетельство того, что AP отвечает за активацию комплемента на щеточной каемке проксимальных канальцев [85]. Отсутствие регуляторов комплемента на апикальной поверхности тубулярных клеток [86], вместе с дополнительным образованием AP конвертазы с помощью амидированной C3, могут вызывать внутрисосудистую активацию комплемента. MAC была замешана в ТИ повреждении в протеинурических животных моделях, с C6-дефицитными крысами, проявляющими менее серьезное ТИ повреждение, чем крысы дикого типа с эквивалентной протеинурией [87]. Отложение C5b-9 в канальцах почек связано с инфильтрацией моноцитами интерстиция и расширением объема [88], что может содействовать перитубулярному аккумулярованию миофибробластов при фокальном сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) [89]. Как сообщалось ранее, аккумулярование миофибробластов является предиктором прогрессирования заболеваний клубочков почек у человека [90].

Пациенты с ФСГС, который характеризуется неселективной протеинурией нефротического диапазона, имеют один из самых высоких показателей экскреции C5b-9 с мочой [84]. Адриамицин-индуцированная нефропатия у грызунов считается аналогом болезни с минимальными изменениями у человека и ФСГС, с долгосрочными признаками, характерными для хронического прогрессирующего поражения почек у людей [91]. Участие AP как посредника повреждения в этой модели было продемонстрировано с помощью комплемент-дефицитных мышей [92,93]. Мыши, дефицитные по C3 и Df, были защищены от болезни почек, и активация комплемента в клубочках и ТИ была также уменьшена у Vb-дефицитных мышей [92]. Вдобавок, Vb ингибирование с использованием моноклональных антител у дикого типа мышей привело к задержке начала почечной недостаточности [92]. Сходства в болезни, видимые у C1q-дефицитных и дикого типа мышей, показывают, что активация комплемента в этой модели не опосредованы CP. Наоборот, у мышей с нехваткой CD59 развивается значительно большее гломерулярное и ТИ повреждение, чем у контрольных мышей [93].

Образование анафилатоксина C5a и профиброзных медиаторов также было вовлечено в ТИ поражение [94]. При гломерулярном повреждении было показано, что ингибирование C5 (и C5a) в экспериментальных моделях приводит к уменьшению ТИ повреждения [94].

Пиелонефрит. При пиелонефрите состояние системы комплемента изучено еще недостаточно. Хотя в течение долгого времени существовало мнение, что чувствительность почечной ткани к инфекции обусловлена антикомплементарной активностью, связанной с инактивацией C4 повышенными концентрациями аммония. Однако Ormrod и Miller [95], тщательно спланировав экспери-

менты и подтвердив антикомплементарную активность почечной ткани, не обнаружили влияния аммония на систему комплемента. Но при этом была подтверждена важность инактивации системы комплемента для развития бактериального воспалительного процесса в почках, поскольку снижается бактерицидная активность сыворотки крови. Возможно, что неоднозначность результатов исследований связана с различным влиянием аммония на ткани и при его введении извне. Поскольку при введении аммония обнаружена активация системы комплемента по альтернативному пути [96].

Механизм активации системы комплемента клетками почечной ткани, модифицированными нагреванием, не известен. Но было установлено, что при инкубации клеток почечной ткани с гомологичной сывороткой активируется фактор В и С3 со снижением общей гемолитической активности [97]. Это соответствует интенсификации системы комплемента по альтернативному пути. К тому же было обнаружено, что сыворотка, инкубированная с модифицированными клетками почечной ткани, обладает хемотаксической активностью в отношении ПМЯ-лейкоцитов. По мнению авторов, это связано с генерацией фрагмента С5а при расщеплении компонента комплемента С5.

Обнаруженный феномен активации системы комплемента по альтернативному пути с помощью клеток почечной ткани, модифицированных нагреванием, что соответствует их повреждению кислородными радикалами, токсическими агентами и др., имеет важное значение для патогенеза поражения почек. Следовательно, при первичном, возможно даже незначительном, повреждении почек может возникать каскадный запуск системы комплемента по альтернативному пути эндогенными поврежденными клетками почечной ткани с высвобождением биологически активных компонентов комплемента, усугубляющих деструкцию паренхимы почек. Данный механизм может отмечаться и при развитии микробно-воспалительного процесса в почках. Хотя прямых доказательств этому в настоящее время нет.

В дальнейшем, при исследовании роли комплемента при пиелонефрите, были получены интересные результаты [98]. Для декомплементации животных авторы использовали фактор яда кобры, который активизирует систему комплемента по альтернативному пути, значительно снижая общую гемолитическую активность (менее 0,5% от нормы) и уровень С3 (менее 3% от нормы). Авторы, вызывая декомплементацию яда кобры, установили, что у декомплементированных животных в течение первых суток происходит более значительная бактериальная обсемененность почек. Через 48 ч бактерии кишечной палочки обнаруживались в почках всех животных, тогда как в контрольной группе α только у 26%.

Была доказана ведущая роль альтернативного пути активации комплемента в комплемент-опосредован-

ном бактериолизе кишечной палочки. Как оказалось позже, декомплементация не только способствует бактериальной обсемененности почек, но и вызывает значительное снижение фагоцитоза, вероятно, за счет нарушения процесса опсонизации бактерий. И, что особенно важно, уменьшается содержание нейтрофилов в лимфогистиоцитарных инфильтратах почечной ткани [99]). Согласно имеющимся данным, это обусловлено уменьшением инфильтрации ткани почек ПМЯ-лимфоцитами в результате снижения хемотаксической функции комплемента при введении фактора яда кобры [100]. По мнению Roberts et al. [99], это имеет решающее значение для повреждения почечной паренхимы. Несмотря на большую бактериальную обсемененность почек у декомплементированных животных, степень повреждения почечной паренхимы у них достоверно меньше, чем у животных с нормальным уровнем комплемента. Можно заключить, что реализация хемотаксической активности факторов системы комплемента, связанная в наибольшей степени с появлением фрагментов С3а и С5а, при пиелонефрите приводит к значительной инфильтрации почек ПМЯ-лейкоцитами, которые способствуют повреждению почек с помощью супероксидных радикалов и лизосомальных ферментов, выделяемых при фагоцитозе.

При моделировании острого восходящего пиелонефрита путем введения кишечной палочки было установлено снижение уровня комплемента, определяемого по 50% гемолизу (СН50). Величина снижения соответствовала выраженности гистологических изменений паренхимы почек [101]. Наиболее низкий уровень комплемента был отмечен в первые две недели от начала заболевания. Вероятно, снижение гемолитической активности обусловлено активизацией системы комплемента и образующиеся при этом факторы могут усиливать деструкцию почечной ткани.

Таким образом, при пиелонефрите в эксперименте получены убедительные доказательства ведущей роли системы комплемента в развитии заболевания, но клинические исследования требуют дальнейшего внимания нефрологов. Необходимо изучить содержание отдельных компонентов комплемента в сыворотке крови и почечной ткани с тем, чтобы установить характер активизации системы комплемента и уровень возможной терапевтической коррекции.

Данные о состоянии системы комплемента у детей, больных пиелонефритом, довольно противоречивые и не полные. В ранних исследованиях у детей с пиелонефритом, независимо от его длительности и функции почек, не было выявлено изменений содержания комплемента, определяемого по гемолитической активности. Однако результаты других исследований свидетельствуют о возрастании гемолитической активности сыворотки крови у детей, больных пиелонефритом, в активной стадии заболевания [102]. Повышение уровня компле-

мента в сыворотке крови при пиелонефрите авторы объясняют повышением гуморальных факторов защиты организма, обращая внимание на то, что такое повышение характерно и для других бактериальных инфекций. Следует отметить, что увеличение уровня комплемента, определяемое по гемолизу эритроцитов, корреливало с повышением концентрации С3 в сыворотке крови, измеряемое методом радиальной иммунодиффузии [103]. По данным авторов, уровень С3 в сыворотке крови детей, больных хроническим пиелонефритом, был повышен до 158% по сравнению с контролем. Повышение уровня С3 было отмечено у 20 детей, и у 10 больных комплемент находился в пределах нормы.

Более поздние исследования состояния системы комплемента у детей с пиелонефритом выявили разнонаправленный характер изменения гемолитической активности сыворотки крови в динамике заболевания в зависимости от характера его течения [104]. В частности, при остром пиелонефрите чаще наблюдали увеличение гемолитической активности (у 75% детей), тогда как при хроническом, особенно рецидивирующем, уровень комплемента чаще был снижен (у 60% детей).

Приведенные выше данные свидетельствуют о необходимости продолжить дальнейшие исследования по изучению состояния системы комплемента у детей, больных пиелонефритом. Поскольку имеющиеся данные не позволяют оценить характер нарушений в системе комплемента, их значение в патогенезе микробно-воспалительного поражения почек, а также необходимость коррекции их изменений. Отсутствие убедительной и достоверной информации о состоянии системы комплемента обусловлено, прежде всего, методическими подходами к оценке различных звеньев системы комплемента. В большинстве работ состояние комплемента оценивали по гемолитической активности сыворотки крови в отношении эритроцитов, что не позволяло определить характер активизации комплемента по классическому или альтернативному пути и уровень отдельных компонентов системы комплемента. Для решения вопроса о патогенетической роли комплемента в развитии пиелонефрита у детей необходимо изучить содержание отдельных компонентов этой системы. Именно это направление исследований представляется нам одним из наиболее перспективных в иммунопатологии пиелонефрита у детей.

По мнению ряда исследователей [105,106], на раннем этапе развития пиелонефрита решающее значение имеет активация системы комплемента и выделение лимфокинов, обладающих хемотаксической активностью. Введение фактора яда кобры, угнетающего систему комплемента, приводит к увеличению количества бактерий в почках [98] и уменьшению содержания ПМЯ-лейкоцитов в почках [100,107]. При этом у декомплементированных животных с экспериментальным пиело-

нефритом степень деструкции ткани почек значительно меньше, несмотря на значительное количество бактерий в почках [99, 108].

Таким образом, система комплемента играет важную роль в профилактике аутоиммунитета и защите от микроорганизмов, а также способствует повреждению тканей, когда активирована в различных патологических процессах, и когда его регулирование ухудшено. В частности, было показано, что при гломерулярных заболеваниях существует баланс между активацией комплемента по классическому пути, что может облегчить очистку от циркулирующих иммунных комплексов, и альтернативному пути, который может усугубить повреждение. Кроме того, выявлено, что существуют заболевания, характеризующиеся гломерулярным депонированием С3 без иммуноглобулина или С1q, которые можно назвать С3 гломерулопатиями. Они включают в себя болезнь плотных депозитов и CFHR5 нефропатию. Некоторые, но не все, имеют МПГН морфологию. Активация комплемента через альтернативный путь оказывает патогенное влияние при ANCA гломерулонефрите. Атипичный ГУС связан с нарушениями белков, которые контролируют альтернативный путь активации комплемента. В последнее время продолжающийся прогресс в нашем понимании, касающийся различных участвующих механизмов, привел к появлению комплемент-целевых стратегий, которые предоставляют перспективные методы лечения для комплемент-опосредованных повреждений при заболеваниях почек.

Литература

1. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-1305.
- 1а. Дранник Г.Н., Майданник В.Г. Роль системы комплемента в физиологических и патологических реакциях организма. *Врачеб.дело.* 1989; (4): 69-73.
- 1б. Одинцов Ю.Н., Перельмутер В.М. Биологические функции комплемента. *Бюллетень сибирской медицины.* 2007; (2):72-82.
2. Cole D.S., Morgan B.P. Beyond lysis: how complement influences cell fate. *Clin Sci (Lond).* 2003;104:455-466.
3. Wetsel R.A., Kolb W.P. Expression of C5a-like biological activities by the fifth component of human complement (C5) upon limited digestion with noncomplement enzymes without release of polypeptide fragments. *J Exp Med.* 1983;157:2029-2048.
4. Huber-Lang M., Sarma J.V., Zetoune F.S. et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med.* 2006;12:682-687.
5. Weiler H., Isermann B.H. Thrombomodulin. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1515-1524.
6. Campbell W.D., Lazoura E., Okada N., Okada H. Inactivation of C3a and C5a octapeptides by carboxy-

- peptidase R and carboxypeptidase N. *Microbiol Immunol.* 2002;46:131-134.
7. Delvaeye M., Noris M., De Vriese A. et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 361:345-357.
 - 7a. Wada T., Nangaku M. Novel roles of complement in renal diseases and their therapeutic consequences. *Kidney Int.* 2013 Apr 24. doi: 10.1038/ki.2013.134.
 - 7b. Heeringa S.F., Cohen C.D. Kidney Diseases Caused by Complement Dysregulation: Acquired, Inherited, and Still More to Come. *Clin Dev Immunol.* 2012;695131. doi: 10.1155/2012/695131.
 - 7c. Pickering M., Cook H.T. Complement and glomerular disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(3): 271-277.
 8. Botto M., Walport M.J. C1q, autoimmunity and apoptosis. *Immunobiology.* 2002;205:395-406.
 9. Manderson A.P., Botto M., Walport M.J. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:431-456.
 10. Botto M., Dell'Agnola C., Bygrave A.E. et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet.* 1998;19:56-59.
 11. Robson M.G., Cook H.T., Botto M. et al. Accelerated nephrotoxic nephritis is exacerbated in C1q-deficient mice. *J Immunol.* 2001;166:6820-6828.
 12. Seelen M.A., van der Bijl E.A., Trouw L.A. et al. A role for mannosebinding lectin dysfunction in generation of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:111-119.
 13. Trouw L.A., Groeneveld T.W., Seelen M.A. et al. Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest.* 2004;114:679-688.
 14. Kerr L.D., Adelsberg B.R., Schulman P., Spiera H. Factor B activation products in patients with systemic lupus erythematosus. A marker of severe disease activity. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1406-1413.
 15. Watanabe H., Garnier G., Circolo A. et al. Modulation of renal disease in MRL/lpr mice genetically deficient in the alternative complement pathway factor B. *J Immunol.* 2000;164:786-794.
 16. Elliott M.K., Jarmi T., Ruiz P. et al. Effects of complement factor D deficiency on the renal disease of MRL/lpr mice. *Kidney Int.* 2004;65:129-138.
 17. Sekine H., Reilly C.M., Molano I.D. et al. Complement component C3 is not required for full expression of immune complex glomerulonephritis in MRL/lpr mice. *J Immunol.* 2001;166:6444-6451.
 18. Sheerin N.S., Springall T., Carroll M.C. et al. Protection against anti-glomerular basement membrane (GBM)-mediated nephritis in C3- and C4-deficient mice. *Clin Exp Immunol.* 1997;110:403-409.
 19. Jozsi M., Zipfel P.F. Factor H family proteins and human diseases. *Trends Immunol.* 2008;29:380-387.
 20. Zhao J., Wu H., Khosravi M. et al. Association of genetic variants in complement factor H and factor H-related genes with systemic lupus erythematosus susceptibility. *PLoS Genet.* 2011;7:e1002079.
 21. Fritsche L.G., Lauer N., Hartmann A. et al. An imbalance of human complement regulatory proteins CFHR1, CFHR3 and factor H influences risk for age-related macular degeneration (AMD). *Hum Mol Genet.* 2010;19:4694-4704.
 22. Heinen S., Hartmann A., Lauer N. et al. Factor H-related protein 1 (CFHR-1) inhibits complement C5 convertase activity and terminal complex formation. *Blood.* 2009;114:2439-2447.
 23. Atkinson C., Qiao F., Song H. et al. Low-dose targeted complement inhibition protects against renal disease and other manifestations of autoimmune disease in MRL/lpr mice. *J Immunol.* 2008;180:1231-1238.
 24. Ravirajan C.T., Wang Y., Matis L.A. et al. Effect of neutralizing antibodies to IL-10 and C5 on the renal damage caused by a pathogenic human anti-dsDNA antibody. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:442-447.
 25. Neumann I., Regele H., Kain R. et al. Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:524-531.
 26. Schlieben D.J., Korbet S.M., Kimura R.E. et al. Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCA. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:758-761.
 27. Xiao H., Heeringa P., Hu P. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest.* 2002;110:955-963.
 28. Xiao H., Heeringa P., Liu Z. et al. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies. *Am J Pathol.* 2005;167:39-45.
 29. Wirthmueller U., Dewald B., Thelen M. et al. Properdin, a positive regulator of complement activation, is released from secondary granules of stimulated peripheral blood neutrophils. *J Immunol.* 1997;158:4444-4451.
 30. Xiao H., Schreiber A., Heeringa P. et al. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol.* 2007; 170:52-64.
 - 30a. Vernon K.A., Pickering M.C., Cook T. Experimental models of membranoproliferative glomerulonephritis, including dense deposit disease. *Contrib Nephrol.* 2011;169:198-210.
 31. Xing G.Q., Chen M., Liu G. et al. Complement activation is involved in renal damage in human antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated pauci-immune vasculitis. *J Clin Immunol.* 2009;29:282-291.

32. Huugen D., van Esch A., Xiao H. et al. Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int.* 2007;71:646-654.
- 32a. Vernon K.A., Cook H.T. Complement in Glomerular Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012; 19(2):84-92.
33. Beck L.H. Jr, Bonegio R.G., Lambeau G. et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361:11-21.
34. Cybulsky A.V., Rennke H.G., Feintzeig I.D., Salant D.J. Complement-induced glomerular epithelial cell injury. Role of the membrane attack complex in rat membranous nephropathy. *J Clin Invest.* 1986; 77:1096-1107.
35. Saran A.M., Yuan H., Takeuchi E. et al. Complement mediates nephrin redistribution and actin dissociation in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2003;64:2072-2078.
36. Stanescu H.C., Arcos-Burgos M., Medlar A. et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2011;364:616-626.
37. Ma H., Beck L.H. Jr, Salant D.J. Membranous nephropathy-associated anti-phospholipase A2 receptor IgG4 autoantibodies activate the lectin complement pathway. Oral presented at: American Society of Nephrology KidneyWeek; November 8–13, 2011; Philadelphia, PA.
38. Giannakakis K., Feriozzi S., Perez M. et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in glomerular immune deposits of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:3139-3146.
39. Bene M.C., Faure G.C. Composition of mesangial deposits in IgA nephropathy: complement factors. *Nephron.* 1987;46:219.
40. Roos A., Bouwman L.H., van Gijlswijk-Janssen D.J. et al. Human IgA activates the complement system via the mannan-binding lectin pathway. *J Immunol.* 2001;167: 2861-2868.
41. Roos A., Rastaldi M.P., Calvaresi N. et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17: 1724-1734.
42. Espinosa M., Ortega R., Gomez-Carrasco J.M. et al. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:886-891.
43. Gharavi A.G., Kiryluk K., Choi M. et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet.* 2011;43:321-327.
44. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.
45. Falk R.J., Sisson S.P., Dalmasso A.P. et al. Ultrastructural localization of the membrane attack complex of complement in human renal tissues. *Am J Kidney Dis.* 1987;9:121-128.
46. Halperin J.A., Taratuska A., Nicholson-Weller A. Terminal complement complex C5b-9 stimulates mitogenesis in 3T3 cells. *J Clin Invest.* 1993;91:1974-1978.
47. Ziyadeh F.N. The extracellular matrix in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1993;22:736-744.
48. Acosta J., Hettinga J., Fluckiger R. et al. Molecular basis for a link between complement and the vascular complications of diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:5450-5455.
49. Qin X., Goldfine A., Krumrei N. et al. Glycation inactivation of the complement regulatory protein CD59: a possible role in the pathogenesis of the vascular complications of human diabetes. *Diabetes.* 2004;53:2653-2661.
50. Orchard T.J., Virella G., Forrest K.Y. et al. Antibodies to oxidized LDL predict coronary artery disease in type 1 diabetes: a nested case-control study from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes.* 1999;48:1454-1458.
51. Fakhouri F., Fremeaux-Bacchi V., Noel L.H. et al. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:494-499.
52. Levy M., Halbwachs-Mecarelli L., Gubler M.C. et al. H deficiency in two brothers with atypical dense intramembranous deposit disease. *Kidney Int.* 1986;30:949-956.
53. Jokiranta T.S., Solomon A., Pangburn M.K. et al. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol.* 1999;163:4590-4596.
54. Strobel S., Zimmering M., Papp K. et al. Anti-factor B autoantibody in dense deposit disease. *Mol Immunol.* 2010;47:1476-1483.
55. Pickering M.C., Cook H.T., Warren J. et al. Uncontrolled C3 activation causes membranoproliferative glomerulonephritis in mice deficient in complement factor H. *Nat Genet.* 2002;31:424-428.
56. Rose K.L., Paixao-Cavalcante D., Fish J. et al. Factor I is required for the development of membranoproliferative glomerulonephritis in factor H-deficient mice. *J Clin Invest.* 2008;118:608-618.
57. Martinez-Barricarte R., Heurich M., Valdes-Canedo F. et al. Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. *J Clin Invest.* 2010;120:3702-3712.
58. Servais A., Fremeaux-Bacchi V., Lequintrec M. et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet.* 2007;44:193-199.
59. Levy M., Gubler M.C., Sich M. et al. Immunopathology of membranoproliferative glomerulonephritis with suben-

- dothelial deposits (Type I MPGN). *Clin Immunol Immunopathol.* 1978;10:477-492.
60. Neary J.J., Conlon P.J., Croke D. et al. Linkage of a gene causing familial membranoproliferative glomerulonephritis type III to chromosome 1. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2052-2057.
 61. Neary J., Dorman A., Campbell E. et al. Familial membranoproliferative glomerulonephritis type III. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:E1.
 62. Gale D.P., de Jorge E.G., Cook H.T. et al. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet.* 2010;376:794-801.
 63. Abrera-Abeleda M.A., Nishimura C., Smith J.L. et al. Variations in the complement regulatory genes factor H (CFH) and factor H related 5 (CFHR5) are associated with membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease). *J Med Genet.* 2006;43:582-589.
 64. Noris M., Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1035-1050.
 - 64a. Noris M., Remuzzi G. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 361(17):1676-1687.
 65. Kavanagh D., Goodship T.H. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:15-20.
 66. Caprioli J., Noris M., Brioschi S. et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 2006;108:1267-1279.
 67. Esparza-Gordillo J., Goicoechea de Jorge E., Buil A. et al. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Mol Genet.* 2005; 14:703-712.
 68. Fremeaux-Bacchi V., Miller E.C., Liszewski M.K. et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2008;112:4948-4952.
 69. Goicoechea de Jorge E., Harris C.L., Esparza-Gordillo J. et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:240-245.
 70. Caprioli J., Bettinaglio P., Zipfel P.F. et al. The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat 20. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:297-307.
 71. Fremeaux-Bacchi V., Dragon-Durey M.A., Blouin J. et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet.* 2004;41:e84.
 72. Noris M., Brioschi S., Caprioli J. et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet.* 2003;362:1542-1547.
 73. Pickering M.C., de Jorge E.G., Martinez-Barricarte R. et al. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J Exp Med.* 2007;204:1249-1256.
 74. Venables J.P., Strain L., Routledge D. et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med.* 2006;3:e431.
 75. de Jorge E.G., Macor P., Paixao-Cavalcante D. et al. The development of atypical hemolytic uremic syndrome depends on complement C5. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:137-145.
 76. Kose O., Zimmerhackl L.B., Jungraithmayr T. et al. New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36:669-672.
 77. Lapeyraque A.L., Malina M., Fremeaux-Bacchi V. et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med.* 2011;364:2561-2563.
 - 77a. Bomback A.S., Appel G.B. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8: 634-642.
 - 77b. Servais A., Noel L.H., Fremeaux-Bacchi V., Lesavre P. C3 glomerulopathy. *Contrib Nephrol.* 2013;181:185-193.
 - 77c. Servais A., Noel L.H., Roumenina L.T. et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 2012; 82: 454-464.
 78. Nath K.A. The tubulointerstitium in progressive renal disease. *Kidney Int.* 1998;54:992-994.
 79. Remuzzi G., Benigni A., Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest.* 2006;116:288-296.
 80. Eddy A.A. Interstitial nephritis induced by protein-overload proteinuria. *Am J Pathol.* 1989;135:719-733.
 81. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet.* 1997;349:1857-1863.
 82. Lai K.N., Leung J.C., Chan L.Y. et al. Interaction between proximal tubular epithelial cells and infiltrating monocytes/T cells in the proteinuric state. *Kidney Int.* 2007;71:526-538.
 83. Honkanen E., Teppo A.M., Tornroth T. et al. Urinary transforming growth factor-beta 1 in membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:2562-2568.
 84. Morita Y., Ikeguchi H., Nakamura J. et al. Complement activation products in the urine from proteinuric patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:700-707.
 85. Camussi G., Tetta C., Mazzucco G., Vercellone A. The

- brush border of proximal tubules of normal human kidney activates the alternative pathway of the complement system in vitro. *Ann N Y Acad Sci.* 1983;420:321-324.
86. Ichida S., Yuzawa Y., Okada H. et al. Localization of the complement regulatory proteins in the normal human kidney. *Kidney Int.* 1994;46:89-96.
87. Nangaku M., Pippin J., Couser W.G. Complement membrane attack complex (C5b-9) mediates interstitial disease in experimental nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2323-2331.
88. Mosolits S., Magyarlaci T., Nagy J. Membrane attack complex and membrane cofactor protein are related to tubulointerstitial inflammation in various human glomerulopathies. *Nephron.* 1997;75:179-187.
89. Rangan G.K., Pippin J.W., Couser W.G. C5b-9 regulates peritubular myofibroblast accumulation in experimental focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2004;66:1838-1848.
90. Mezzano S.A., Droguett M.A., Burgos M.E. et al. Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokines, and myofibroblasts in human membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2000;57:147-158.
91. Okuda S., Oh Y., Tsuruda H. et al. Adriamycin-induced nephropathy as a model of chronic progressive glomerular disease. *Kidney Int.* 1986;29:502-510.
92. Lenderink A.M., Liegel K., Ljubanovic D. et al. The alternative pathway of complement is activated in the glomeruli and tubulointerstitium of mice with adriamycin nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293:F555-F564.
93. Turnberg D., Lewis M., Moss J. et al. Complement activation contributes to both glomerular and tubulointerstitial damage in adriamycin nephropathy in mice. *J Immunol.* 2006; 177:4094-4102.
94. Boor P., Konieczny A., Villa L. et al. Complement C5 mediates experimental tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1508-1515.
95. Ormrod D.J., Miller T.E. Complement-mediated immune mechanisms in renal infection. *Clin. and Exp. Immunol.* 1978; 33(1):107-114.
96. Nath K.A., Hostetter M.K., Hostetter T.H. Pathophysiology of chronic tubulointerstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J. Clin. Invest.* 1985; 76(2): 667-675.
97. Baker P.J., Osofsky S.G. Activation of human complement by heat-killed, human kidney cells grown in cell culture. *J. Immunol.* 1980; 124(1):81-86.
98. Miller T.E., Phillips S., Simpson I.J. Complement-mediated immune mechanisms in renal infection. II. Effect of decapmentation. *Clin. and Exp. Immunol.* 1978 ; 33(1) :115-121.
99. Roberts J.A., Roth J.K. Jr, Domingue G. et al. Immunology of pyelonephritis in the primate model. VI. Effect of complement depletion. *J Urol.* 1983;129(1):193-196.
100. Wilson D.M., Ormrod D.J., Miller T.E. Role of complement in chemotaxis: Study of a localized infection. *Infect. Immune.* 1980; 29(1):8-12.
101. Gelber J., Sliwiska H., Rydzewaka E., Pororska D. Zachowanie gic niektórych mechanizmow odpornoosciowych u krolikow w doswiadczalnym od miedniczkowym zapalenia nerek. *Pediat. Pol.* 1970; 45(1):21-32.
102. Michalkova D., Sonak R., Dubnickova H., Michalko J. Sledovanie hodnot komplementu v priebehu zapalovych ochoremi obliciek u deti. *Cesk. Pediat.* 1970; 25(12):591-594.
103. Gutzeit D., Oehme J. Serum-Komplement (Fraktion C3) bei chronischer Pyelonephritis im Kindersalter. *Klin. Wochenschr.* 1972; 52(17):845-846.
104. Hauschild G., Drogies I. Das Verhalten des Serurnkomplements bei Pyelonephritis. Beobachtungen am padiatrischen Krankengut. *Z. Urol. Nephrol.* 1975; 68(9):649-656.
105. Miller T., Phillips S. Pyelonephritis: The relationship between infection, renal scarring and antimicrobial therapy. *Kidney Int.* 1981; 19(5):654-662.
106. Roberts J.A. Pathogenesis of pyelonephritis. *J Urol.* 1983;129(6):1102-1106.
107. Sullivan M.J., Harvey R.A., Shimamura T. The effects of cobra venom factor, an inhibitor of the complement system, on the sequence of morphologic events in the rat kidney in experimental pyelonephritis. *Yale J. Biol. Med.* 1977; 50(3):267-273.
108. Shimamura T. Mechanisms of renal tissue destruction in an experimental acute pyelonephritis. *Exp. Molecular Pathol.* 1981; 34(1):34-42.

Сведения об авторе:

Майданник Виталий Григорьевич – академик НАМН Украины, д.м.н., проф., зав.кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; E-mail: maidannyk@gmail.com

© В.Г. Майданник, 2013