

УДК 616.611-002-02:579.862

Критический анализ предполагаемых механизмов патогенеза постстрептококкового гломерулонефрита

А.А. Тотолян, Л.А. Булова

Отдел молекулярной микробиологии НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Острый гломерулонефрит является следствием тяжелого поражения аппарата почечных клубочков, развивающегося в результате перенесенной стрептококковой инфекции кожи или верхних дыхательных путей, вызванной в основном штаммами определенных М серотипов *β*-гемолитических стрептококков группы А (БГСА). Несмотря на многочисленные клинические и экспериментальные исследования, данные о патогенезе острого постстрептококкового гломерулонефрита остаются недостаточными и сводятся к гипотезам о ведущей роли следующих факторов:

1) перекрестно реагирующих антигенов БГСА и ткани почечных гломерул «хозяина», мимикрирующих друг друга;

2) стрептокиназы БГСА, аллельные варианты которой трансформируют плазминоген в плазмин, активирующий систему комплемента и приводящий к депозиции С3 фракции компонента в гломерулах;

3) полипотентной цистеиновой протеазы или пирогенного экзотоксина В БГСА, связывающего плазмин и ламинин, а также расщепляющего фибронектин и витронектин в организме хозяина;

4) повышенной концентрации в крови различных высокоактивных кислородсодержащих оксидантных веществ и их синергизма с мембранотропными агентами и ферментами;

5) иммуноглобулиновых IgG Fc-рецепторов БГСА, относящихся к семейству М-белков вирулентности.

Каждая из этих версий имеет аргументы «за» и «против» и вряд ли может претендовать на исчерпывающую полноту, однако наиболее аргументированно выглядит версия о роли IgG Fc-рецепторов БГСА.

Ключевые слова: стрептококки группы А, иммуноглобулин G, Fc-рецепторные белки, гломерулонефрит, факторы индукции, анти-IgG, иммунные комплексы, провоспалительные цитокины.

Critical Analysis of Suggested Mechanisms of Pathogenesis of the Post-streptococcal Glomerulonephritis

A.A. Totolian, L.A. Burova

Department of Molecular Microbiology of Research Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Science, St.-Petersburg, Russia

Acute glomerulonephritis is a severe kidney disease that develops as a result of streptococcal skin and upper respiratory infections most com-

monly caused by M serotypes of the *group A β-hemolytic streptococci* (GAS). Most often this process is acute, but can have a tendency to the chronisation which often leads to renal dysfunction with the development of secondary renal hypertension that can be fatal. In spite of the numerous clinical and experimental studies data on the pathogenesis of the post-streptococcal glomerulonephritis remain limited and come to several approaches:

Контактный адрес:

Л.А. Булова

197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Отдел молекулярной микробиологии

НИИ экспериментальной медицины РАМН

Тел.: (812) 234-0542

Факс: (812) 234-9477

Эл. почта: totolian@labtech.spb.ru

- 1) cross-reactive antigens of GAS and renal tissue;
- 2) streptokinase of GAS, some allele variants of which can transform plasmin to plasminogen that leads to complement activation and deposition of the C3 complement fraction in glomeruli;
- 3) cysteine protease or pyrogenic exotoxin B of GAS that bind plasmin and laminin as well as break up fibronectin and vitronectin;
- 4) increased serum concentration of different highly active oxygen-containing substances;

Острый гломерулонефрит – тяжелое поражение аппарата почечных клубочков, развивающееся вследствие перенесенной стрептококковой инфекции кожи или верхних дыхательных путей, вызванной в основном штаммами М серотипов 1, 2, 4, 12, 25, 42, 49, 56, 57, 60 и некоторых других М типов стрептококка группы А (БГСА) [1, 2]. Чаще процесс бывает острым, однако он может иметь хроническое течение, нередко приводит к дисфункции почек и к формированию вторичной гипертензии с летальным исходом [1].

Несмотря на многочисленные клинические и экспериментальные исследования, данные о патогенезе острого постстрептококкового гломерулонефрита остаются скудными и сводятся к активности так называемых «нефритогенных» продуктов микроба, нарастанию титров антител к ряду экстрацеллюлярных продуктов и ферментов стрептококка, снижению уровня комплемента, дисбалансу содержания иммуноглобулинов и действию циркулирующих специфических иммунных комплексов [3]. Более детальная информация о механизмах развития острого гломерулонефрита может быть получена при моделировании данного процесса в условиях эксперимента.

В силу сложности клинического анализа механизмов патогенного действия микроба и перерастания инфекционного процесса в осложнение часто возникает необходимость рассматривать вопрос в условиях эксперимента. При этом следует исходить из следующих постулатов:

- патогенность возбудителя, несомненно, является полигенным признаком;
- она проявляется каскадом реакций в форме последовательных и опосредованных событий при взаимодействии паразита и хозяина и соответственно действия их факторов агрессивности и защиты;
- естественно разделение факторов патогенности возбудителя на иницирующие и поддерживающие процесс; необходимое условие для их выявления – адекватный «подбор» хозяина (с учетом ус-

5) IgG Fc-receptors of GAS. All of above hypothesis have arguments «pro» and «contra», so, further experimental studies is necessary for more detail understanding of pathogenesis of the post-streptococcal glomerulonephritis.

Key words: group A streptococci, IgG, Fc-receptor proteins, glomerulonephritis, induction factors, anti-IgG, immune complex, anti-inflammatory cytokines.

ловий и особенностей паразитирования возбудителя) в целях моделирования *in vivo* всего процесса или его звеньев, максимально приближенных к естественной ситуации в организме человека;

– очевидным является условность любой экспериментальной модели, которая зависит от физиологических, биохимических и генетических особенностей партнеров; как минимум модель должна позволить оценить или понять, каким образом микроб повреждает ткань, вовлекает ее в инфекционный и иммуновоспалительный процессы за счет повреждающего синергизма и провоспалительных агонистов микроба и хозяина.

Данную коллизию можно рассмотреть на примере попыток моделирования постстрептококкового гломерулонефрита, основу которого составляет поражение всех слоев сосудистого аппарата почечных клубочков. Подобные осложнения обычно относят к категории так называемых иммунокомплексных заболеваний [3], в развитии которых активно проявляется механизм иммунного воспаления.

Тем не менее вопрос о действии иницирующего фактора в генезе острого гломерулонефрита по ряду аспектов остается открытым. Анализируются следующие (подчас альтернативные) версии инициации данной патологии, в которой в качестве пускового рассматривается один из факторов, приведенных ниже:

- 1) *перекрестно реагирующие* (ПР) антигены *Streptococcus pyogenes* (БГСА) и ткани почечных гломерул хозяина, мимикрирующие друг друга;
- 2) стрептокиназа БГСА, аллельные варианты которой образуют комплексы с плазминогеном, трансформируют плазминоген в плазмин, активирующей систему комплемента и приводящий к депозиции С3 компонента в гломерулах; согласно этой версии образование плазмينا или его комплекса со стрептокиназой приводит к деградации экстрацеллюлярного матрикса, активации комплемента и в сочетании с цитокинами – к формированию воспалительной реакции;

3) полипотентная цистеиновая протеаза или пирогенный экзотоксин В (SPEB) БГСА, связывающий плазмин и ламинин, а также расщепляющий фибронектин и витронектин в организме хозяина;

4) повышенная концентрации в крови семейства различных и высокоактивных кислородсодержащих оксидантных веществ и их синергизм с мембранотропными агентами и ферментами в процессе инфекции БГСА и последующего воспаления;

5) иммуноглобулиновые IgG Fc-рецепторы БГСА, относящиеся к семейству M-белков вирулентности, неиммунно связывающие IgG и инициирующие каскад реакций, приводящий в итоге к развитию иммунного воспаления.

Каждая из этих версий имеет аргументы «*pro*» и «*contra*» и вряд ли может сегодня претендовать на исчерпывающую полноту.

Версия о перекрестно реагирующих антигенах микроба и хозяина естественно напрашивается в качестве одной из основных по аналогии с ситуациями, возникающими при некоторых аутоиммунных процессах [3]. Однако если при некоторых иммунопатологических процессах, например при ревмокардите, гипотеза о ПР-антигенах как пусковом факторе вряд ли может вызывать возражения, то в отношении гломерулонефрита она не выдерживает критики. Фактический материал по данному вопросу носит предположительный, а поэтому спорный характер, поскольку получен 15–35 лет назад и мог оказаться результатом несовершенства использованных методических подходов [4, 5, 6].

По-видимому, именно в связи с изложенным число работ в области ПР-антигенов в последние годы уменьшилось, а интерес к механизмам гломерулонефрита сместился в область эффектов, вызываемых некоторыми активированными продуктами микроба или циркулирующими иммунными комплексами.

Единственным достоверным фактом этого рода является обнаружение общего для почечных гломерул и белка M12 БГСА, тетрапептида (изолейцин-аргинин-лейцин-аргинин) [7]. Однако столь «минимизированная» мимикрия между паразитом и хозяином скорее всего может оказаться недостаточной для инициации процесса.

Естественно допустить, что ПР-антигены, если и участвуют в поражении гломерул, то скорее всего не на начальных, а на более поздних стадиях процесса, когда деструкция ткани сопровождается «обнажением» ПР-антигенов. Параллельно с этим образуются тканевые аутоантигены и аутоантитела к ним [8, 9].

Ранее и нами было показано наличие в крови кроликов с экспериментальным гломерулонефритом аутоантител на почечные антигены [10]. В связи с изложенным ПР-антигены вряд ли могут пре-

тендовать на роль фактора, инициирующего острый гломерулонефрит. Не исключено, что присутствие иммунных комплексов в крови больных гломерулонефритом не столько является следствием повреждения почечных гломерул, сколько отражением системного воспалительного процесса [11].

Версия о повреждении ткани почечных гломерул активированными микробными продуктами (обычно в качестве таковых рассматриваются эндострептозин и цистеиновая протеаза, чаще других – стрептокиназа) или оксидантными молекулами раздельно или в сочетаниях вполне могла быть вероятна по причине выделения из организма тех и других почками. Однако и эта гипотеза наталкивается на ряд следующих противоречий.

1. Слишком большое число продуктов микроба претендует по этой версии на роль повреждающего агента:

– в о - п е р в ы х, это эндострептозин – цитоплазматический белок, откладывающийся на базальной мембране гломерул, активирующий комплекс по альтернативному пути и иммунологически отличный от экстрацеллюлярных продуктов и компонентов клеточной стенки микроба [12]; некоторые из них провоцируют процесс, как указано выше, якобы за счет ПР-антигенных детерминант; невольно обращает внимание значительный разброс между «кандидатами» в действующие факторы по первой и второй версиям;

– в о - в т о р ы х, это стрептокиназа БГСА; между тем, известно, что в опытах на мышах, на которых получены основные данные, допускающие иницирующую роль стрептокиназы в генезе острого гломерулонефрита [13, 14], нефритогенность обнаруживается не у всех штаммов БГСА, а лишь у носителей 4 из 9 аллельных вариантов *ska* гена стрептокиназы – *ska-1*, *ska-2*, *ska-6*, *ska-9* (хотя не все авторы согласны с этим утверждением) [15].

Кроме того, известно, что гломерулонефрит может возникать не только в процессе инфекции БГСА, но и как следствие заболевания, вызванного стрептококками С и G или как результат осложнения при терапии стрептокиназой С.

2. Предполагается, что «нефритогенные» стрептокиназы БГСА обладают уникальными вариabельными доменами (V1, V2, V6, V9), взаимодействующими с почечной тканью. Гомология между ними по *ska* аллелям составляет 95%, между тем как гомология с вариabельными участками *ska* аллелей не нефритогенных штаммов не превышает 60%. В то же время гомология по последовательности аминокислот между вариabельными доменами стрептокиназы С и «нефритогенной» стрептокиназы А оказалась чрезвычайно малой (около 45%) [17].

3. Штаммы БГСА, обладающие одним и тем же *ska* аллелем, гетерогенны и характеризуются существенными различиями по локализации данного аллеля в геноме [17].

4. Стрептокиназа вовсе не обнаруживается в ткани гломерул мышей или в биоптатах больных гломерулонефритом либо незначительно выявляется в них [16, 17] лишь при использовании чрезвычайно чувствительных методов, подчас чреватых неспецифическими реакциями. В соответствии с этим антитела к стрептокиназе редко обнаруживаются в крови пациентов с острым гломерулонефритом. Поэтому, на наш взгляд, стрептокиназа вряд ли может претендовать на серьезные повреждающие эффекты в почках.

5. Кроме того, в организме мыши стрептокиназа не способна в достаточной мере активировать плазминоген в плазмин, то есть в протеазу, ответственную за активацию комплемента, депозицию С3 и деградацию подлежащей ткани. В силу этого пока еще трудно понять, каким образом стрептокиназа БГСА может вызывать гломерулонефрит у мышей.

По-видимому, наличие лишь одного этого энзима часто оказывается недостаточным аргументом для проявления нефритогенной активности БГСА [17, 18]. Следует согласиться с авторами «стрептокиназной» версии о том, что данная версия нуждается в поиске новых и более веских доказательств [17]. Для дальнейшего анализа процесса предполагается изучение сочетанного действия стрептокиназы и IgG FcR. Однако следует помнить, что стрептококки группы А практически не взаимодействуют с мышинными IgG и, следовательно, мышшь в отличие от кролика не может служить адекватным хозяином для изучения роли IgG Fc-рецепции в генезе гломерулонефрита.

Следует принять во внимание, что для моделирования гломерулонефрита на мышях и кроликах использовались существенно разные подходы. В первом случае речь шла о создании посредством инокуляции живой культуры стрептококка локального очага инфекции, откуда экстрацеллюлярные продукты распределялись по организму хозяина. Во втором случае использовалась вводимая парентерально и убитая прогреванием (56°С) культура, сохранившая поверхностно локализованные факторы патогенности микроба и подвергающаяся генерализации в организме кролика.

Что касается повреждающего действия оксидантных веществ, то их участие в процессе в качестве способствующего или поддерживающего фактора, независимо от инициирующего компонента, вряд ли может вызывать сомнения. Недавно была показана способность БГСА активировать общие

механизмы воспаления и повышать содержание в крови многих реактивных кислородсодержащих молекул, что может способствовать тканевым повреждениям, вызываемым стрептококками группы А [19, 20].

Гипотеза об инициации гломерулонефрита посредством стрептококковой цистеиновой протеазы В также нуждается в критическом осмыслении [3, 17]. Известно, что протеаза В может гидролизовать поверхностные М- и М-подобные белки микробной клетки, в том числе и IgG Fc-рецепторы, что по логике вещей должно отрицательно сказываться на выживаемости БГСА *in vivo* и тем самым подавлять, а не вызывать формирование гломерулонефрита.

Известно, что протеазой В обладают все без исключения штаммы БГСА и что она является полипотентным продуктом, однако при этом нефритогенность проявляется лишь ограниченным числом М-типов и к тому же далеко не всеми штаммами конкретного М-типа.

Положение о том, что антитела к протеазе В доминируют у больных гломерулонефритом в сравнении с антителами у больных с иной стрептококковой патологией и тем самым якобы свидетельствуют об участии протеазы в генезе острого гломерулонефрита, не всегда подтверждается другими исследователями [21]. При ограниченных клинико-лабораторных исследованиях протеазу В выявляли в биоптатах почек лишь у $2/3$ (около 65%) пациентов с острым гломерулонефритом и у около 20% лиц, не страдавших гломерулонефритом (25 человек) [16]. Эти данные, полученные на небольшом материале, вряд ли достаточны для подтверждения роли протеазы В в развитии острого гломерулонефрита.

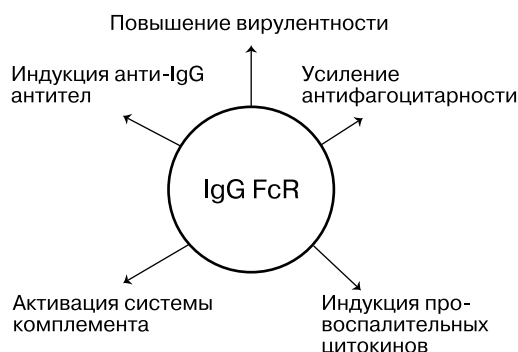
Имеются и другие противоречия относительно участия протеазы В в индукции гломерулонефрита. В любом случае данная версия, несомненно, нуждается в выявлении дополнительных «участников» патологического процесса.

Известно, что основными факторами вирулентности БГСА считаются поверхностные белки клеточной стенки микроба, относящиеся к семейству М- и М-подобных белков. Они способны взаимодействовать с широким кругом белков крови млекопитающих, в частности с фибриногеном, фибронектином, плазминогеном, иммуноглобулинами G и A, альбумином, фактором Н и другими компонентами системы комплемента.

Значительное место в семействе М-белков занимают так называемые IgG Fc-рецепторные белки, ответственные за связывание Fc-фрагмента IgG. *fcr*-Гены, кодирующие М-белки, локализованы в пределах одного «островка вирулентности» БГСА – так называемого Vir-регулона [22].

В наших более ранних работах было установлено, что стрептококковые IgG Fc-рецепторные белки оказались способными повышать вирулентность микробов *in vivo*, способствовать их устойчивости к фагоцитозу, истощать систему комплемента и индуцировать при введении кроликам синтез антииммуноглобулинов (см. рисунок) [23].

Эти данные явились основой выдвинутой нами гипотезы о механизмах развития острого гломеру-



Биологическая активность IgG Fc-рецепторов β -гемолитического стрептококка группы А

лонефрита, согласно которой синтез анти-IgG, направленных против иммуноглобулина хозяина, должен был сопровождаться немедленным формированием иммунных комплексов IgG – анти-IgG и их последующей депозицией в почечную ткань. Предполагалось, что одновременная депозиция С3 компонента комплемента и индукция цитокинов провоспалительного профиля должны создавать условия для развития иммунного воспаления с преимущественным вовлечением в процесс ткани гломерул [24].

Последующие исследования на модели экспериментального процесса у кроликов полностью подтвердили данный «сценарий» развития дегенеративно-деструктивного, пролиферативного и атрофического процессов в базальной мембране, мезангиуме и эндотелии сосудов гломерул. Более поздние иммуноморфологические и электронно-микро-

скопические исследования позволили однозначно классифицировать наблюдаемый процесс как мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, завершающийся в конечном итоге фибропластическим нефритом, характерным для постстрептококкового гломерулонефрита у человека [25].

Версия об IgG Fc-рецепторах стрептококков группы А как факторах инициации гломерулонефрита основана на способности IgG FcR белков БГСА или их очищенных препаратов играть значительную роль в вирулентности стрептококков для кроликов. Установлено, что при инфекции, вызванной БГСА, в крови больных резко возрастает концентрация IgG, что согласуется с хорошо известными литературными сведениями [26]. Последнее, по видимому, в значительной мере является следствием того, что иммуноглобулин хозяина приобретает свойства аутоантигена в процессе Fc-рецепции и последующей за этим конформации. Формирующиеся при этом анти-IgG и комплексы IgG – анти-IgG, накапливаемые в крови, активируют комплемент и ищут «выхода» через барьеры почечных гломерул.

Депозиция IgG иммунных комплексов и С3 комплемента в области базальной мембраны гломерул, эндотелия и мезангиума приводила к продукции цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 и к созданию условий для иммунного воспаления и деструктивных процессов, дегенерации и атрофии почечных клубочков [25].

Описанный процесс вызывается исключительно IgG FcR(+), но не IgG FcR(-) штаммами БГСА, обладающими Fc-рецепторными белками типа II [25]. Первые значительно чаще выделялись от больных, а вторые – от здоровых носителей (табл. 1).

Значительно реже процесс возникал при инфекции или попытке экспериментального воспроизведения посредством стрептококка группы G, обладающего белком G с функциями IgG Fc-рецептора типа III. Что касается штаммов *Staphylococcus aureus*, обладающих FcR белком типа I (протеин А), то они фактически не индуцировали развитие гломерулонефрита [25].

Нами впервые получены прямые доказательства

Таблица 1. Частота выделения IgG FcR(+) и IgG FcR(-) штаммов от больных стрептококковыми тонзиллофарингитами и здоровых бактерионосителей, %

Источник получения штамма	IgG FcR(+) штаммы	IgG FcR(-) штаммы
Пациенты с инфекцией:	82,1	17,9
острой	77,9	22,1
хронической	92,5	7,5
Здоровые	46,0	54,0

участия IgG Fc-рецепторных белков БГСА в патогенезе гломерулонефрита. Так, если штамм типа M22 однозначно вызывал гломерулонефрит у всех подопытных кроликов, то изогенные мутанты по всем *fcr*-генам оказались неспособными инициировать гломерулонефрит (табл. 2).

Мутантный штамм не только оказался отрицательным по нефритогенной потенции, но и не приводил к индукции анти-IgG, депозиции иммунных комплексов и С3 комплемента и к индукции провоспалительных цитокинов. Незначительные патологические сдвиги, возникавшие при этом, как правило, быстро подвергались обратному развитию. В то же время изогенные мутанты, дефектные лишь по одному из *fcr*-генов, сохраняли способность к индукции гломерулонефрита у кроликов [27, 28, 29]. Используемые нами мутантные штаммы были получены в Институте медицинской микробиологии (Лунд, Швеция).

Таким образом, впервые были получены генетические доказательства участия IgG FcR белков БГСА в инициации и развитии поражения сосудистого аппарата почечных гломерул [27, 28, 29].

В качестве дополнительного свидетельства роли иммуноглобулиновой рецепции в инициации постстрептококкового гломерулонефрита следует напомнить данные литературы, согласно которым из числа штаммов типа M12 к нефритогенным относятся лишь штаммы, способные связывать иммунные комплексы, содержащие стрептококковые ан-

тигены. Штаммы M12, не реагирующие с подобными иммунными комплексами, соответственно не вызывали поражения сосудистого аппарата почечных гломерул [30]. Эти результаты были воспроизведены в экспериментальных условиях (табл. 3), в которых использовались искусственно сконструированные комплексы антиген–антитело, что полностью доказало справедливость приведенной клинической информации и расширило ее рамки.

Оказалось, что для развития острого гломерулонефрита наличие в организме иммунных комплексов, содержащих специфические микробные антигены, не является непременным условием; необходимо присутствие любых комплексов, способных связываться с микробной клеткой типа M12.

Наконец, для окончательного вывода в пользу IgG Fc-рецепции как инициирующего гломерулонефрит фактора принципиальное значение имеет работа испанских авторов, в которой введение очищенного препарата кроличьего или человеческого Fc-фрагмента иммуноглобулина G предотвращало у крыс развитие экспериментального гломерулонефрита, вызванного циркулирующими иммунными комплексами, за счет выраженного подавления факторов местного иммунного воспаления в результате уменьшения депозиции комплемента и подавления выброса цитокинов [31].

На основе суммирования изложенного материала можно заключить, что из приведенных версий механизмов постстрептококкового поражения по-

Таблица 2. Характеристика стрептококка группы А типа M22 и его мутантов, использованных в опытах по индукции гломерулонефрита у кроликов

Штаммы и их генотип*	Связывание IgG, %	Продукция анти-IgG	Депозиция С3, IgG и комплексов	Продукция цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α	Индукция гломерулонефрита
AL168 <i>mrp+</i> <i>sir+</i>	34	1:320	+	+	+
AL168 <i>mrp-</i> <i>sir-</i>	3	<1:10	-	-	-
AL168 <i>mrp-</i> <i>sir+</i>	13	1:80	+	+	+
AL168 <i>mrp+</i> <i>sir-</i>	16	1:80	+	+	+

* *mrp* – ген, кодирующий IgG Fc-рецепторный белок для IgG 1, 2, 4, *sir* – ген, кодирующий IgG Fc-рецепторный белок для IgG 1, 2, 3, 4.

Таблица 3. Способность стрептококков типа M12, референс-штамма (1800) и клинических изолятов индуцировать острый гломерулонефрит у кроликов

Штамм, использованный в опытах	Связывание IgG, %	Связывание ИК*, %	Продукция анти-IgG	Депозиция С3, IgG и комплексов	Продукция цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α	Индукция гломерулонефрита
M12/1800	2,5	43,5	1:320	+	+	+
M12/257	3,5	37,4	1:160	+	+	+
M12/305	3,0	5,7	<1:10	-	-	-

* ИК – иммунные комплексы: столбнячный токсин – анатоксин.

чек приоритет должен быть отдан IgG Fc-рецепторным белкам БГСА как факторам инициации процесса. Последняя версия представляется наиболее доказанной, поэтому ей отдано предпочтение в изложении.

Что касается других факторов, в том числе стрептокиназы, протеазы В, различных токсинов, энзимов и оксидантов, то им с рассмотренных позиций должна быть, по-видимому, отведена роль повреждающих агентов, в различной мере поддержи-

вающих развитие патологического процесса. По-видимому, наблюдаемая картина указывает на способность IgG Fc-рецепторных белков БГСА инициировать поражение в основном за счет создания базовых условий для развития иммунного воспаления в тканях почечных клубочков.

Однако точку в этих исследованиях ставить еще рано, поскольку не исключены сочетанные повреждающие эффекты действия ряда факторов патогенности микроба.

Литература

1. Silva F.G. Acute postinfectious glomerulonephritis and glomerulonephritis complicating persistent bacterial infection. In: Jennette J.C., Olson J.L., Schwartz M.M., Silva F.G., editors. *Hepinstall's pathology of the kidney*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p.389-453.
2. Stollerman G.H. Rheumatic fever and streptococcal infection. In: Stollerman G.H., editor. *Clinical cardiology monographs*. New York: Grune and Stratton; 1975. p. 1-303.
3. Cunningham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:470-511.
4. Kefalides N.A., Pegg N.T., Ohno N., Poon-King T., Zabriskie J.B., Fillit H. Antibodies to basement membrane collagen and to laminin are present in sera from patients with poststreptococcal glomerulonephritis. *J Exp Med* 1986; 163:588.
5. Markowitz M.M., Lange C.F. Streptococcal related glomerulonephritis. *J Immunology* 1964; 92:65.
6. Lange C.F. Chemistry of cross-reactive fragments of streptococcal cell membrane and human glomerular basement membrane. *Transplant Proc* 1969; 1:959-63.
7. Kraus W., Beachey E.H. Renal autoimmune epitope of group A streptococci specified by M protein tetrapeptide: Ile-Arg-Leu-Arg. *Proc Nat Acad Sci USA* 1988; 85:4516-20.
8. Goroncy-Bermes P., Dale J.B., Beachey E.H., Opferkuch W. Monoclonal antibody to human renal glomeruli cross-reacts with streptococcal M protein. *Infect Immun* 1987; 55:2416-9.
9. Lindberg L.H., Vosti K.L. Elution of glomerular bound antibodies in experimental streptococcal glomerulonephritis. *Science* 1969; 166:1032-3.
10. Burova L.A., Koroleva I.V., Ogurtzov R.P., Murashov S.V., Svensson M.-L., Schalen C. Role of streptococcal IgG Fc-receptor in tissue deposition of IgG in rabbits immunized with *Streptococcus pyogenes*. *APMIS* 1992; 100:567-74.
11. Yoshizawa N., Treser G., McClung J.A., Sagel I., Takahashi K. Circulating immune complexes in patients with uncomplicated group A streptococcal pharyngitis and patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1983; 3:23-9.
12. Seligson G., Lange K., Majeed H.A., Deol H.L., Cronin W., Boyle R. Significance of endostreptosin antibodies in poststreptococcal glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1985; 24:69-75.
13. Nordstrand A., Norgren M., Ferretti J.J., Holm S.E. Streptokinase as a mediator of APSGN in an experimental mouse model. *Infect Immun* 1998; 66:315-21.
14. Nordstrand A., Norgren M., Holm S.E. An experimental model for acute glomerulonephritis in mice. *APMIS* 1996; 104:805-16.
15. Tewodros W., Nordstrand A., Kronvall G., Holm S.E., Norgren M. Streptokinase gene polymorphism in group A streptococci isolated from Ethiopian children with various disease manifestations. *Microb Pathog* 1993; 15:303-11.
16. Cu G.A., Mezzano S., Bannan J.D., Zabriskie J.B. Immunohistochemical and serological evidence for the role of streptococcal proteinase in APSGN. *Kidney Int* 1998; 54:819-26.
17. Nordstrand A., Norgren M., Holm S.E. Pathogenic mechanism of acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:523-37.
18. Holm S.E., Ferretti J.J., Simon D., Johnston K. Deletion of a streptokinase gene eliminates the nephritogenic capacity of a type 49 strain. In: Orefici G., editor. *New properties on streptococci and streptococcal infections. Proceedings of the XI Lancefield International Symposium*. Zentralbl. Bakteriologie. New York: Gustav Fischer-Verlag; 1992. Suppl. 22. p. 261-3.
19. Saetre T., Hoiby E.A., Kahler H., Lyberg T. Changed expression of leukocyte adhesion molecules and increased production of reactive oxygen species caused by *Streptococcus pyogenes* in human whole blood. *APMIS* 2000; 108:573-80.
20. Ginsburg I., Ward P.A., Varani J. Can we learn from the pathogenic strategies of group A hemolytic streptococci how tissues are injured and organs fail in post-infectious and inflammatory sequelae? *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 25:325-38.
21. Norrby-Teglund A., Pauksens K., Holm S.E., Norgren M. The relation between low capacity of human sera to inhibit streptococcal mitogens and serious manifestation of disease. *J Infect Dis* 1996; 170:585-91.
22. Haanes E.J., Heath D.G., Cleary P.P. Architecture of the vir regulons of group A streptococci parallels opacity factor phenotype and M protein class. *J Bacteriol* 1992; 174:4967-76.
23. Бурова Л.А., Тотолян А.А., Кристенсен П., Шален К. Иммуноглобулиновая Fc-рецепция стрептококков и

- ее участие в постстрептококковых осложнениях. Журн микробиол 1984; 10:12-20.
24. Бузова Л.А., Тотолян А.А. Роль стрептококковых Fc-рецепторов для IgG в формировании микробного очага и развитии иммунопатологических состояний. Ревматология 1988; 3:9-12.
 25. Burova L.A., Nagornev V.A., Pigarevsky P.V., Gladilina M.M., Seliverstova V.G., Schalen C., et al. Triggering of renal tissue damage in the rabbit by IgG Fc-receptor-positive group A streptococci. APMIS 1998; 106:277-87.
 26. Rodrigues-Iturbe B., Carr R.I., Garcia R., Rabideau D., Rubio L., McIntosh R.M. Circulating immune complexes and serum immunoglobulins in acute poststreptococcal glomerulonephritis. Clin Nephrol 1980; 13:1-4.
 27. Бузова Л.А., Нагорнев В.А., Пигаревский П.В., Гладиллина М.М., Молчанова И.В., Селиверстова В.Г. и др. Стрептококковые IgG Fc-связывающие белки – факторы инициации экспериментального гломерулонефрита. Бюл экспер биол мед 1999; 128 (11):548-52.
 28. Burova L., Thern A., Gladilina M., Molchanova I., Pigarevsky P., Seliverstova V., et al. Streptococcal IgG binding proteins are a triggering factor of experimental glomerulonephritis on rabbits. In: Martin D.R., Tagg J.R., editors. Streptococci and Streptococcal Diseases Entering the New Millenium. New Zealand; 2000. p.717-9.
 29. Бузова Л.А., Пигаревский П.В., Гладиллина М.М., Нагорнев В.А., Тотолян А.А. Роль стрептококковых IgG Fc-связывающих белков в патогенезе экспериментального гломерулонефрита. Мед иммунол 2001; 3 (2):213-4.
 30. Burova L., Molchanova I., Gladilina M., Pigarevsky P., Nagornev V., Schalen C. Selective affinity for immune complexes in group A streptococci type M12 and development of experimental glomerulonephritis in rabbits. In: Martin D.R., Tagg J.R., editors. Streptococci and Streptococcal Diseases Entering the New Millenium. New Zealand; 2000. p.713-6.
 31. Gomez-Guerrero C., Duque N., Casado M. T., Pastor C., Blanco J., Mampaso F., et al. Administration of IgG Fc-fragments prevents glomerular injury in experimental immune complex nephritis. J Immunol 2000; 164:2092-101.