

КОРРЕКЦИЯ АУТОИММУННОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ЛЕТАЛЬНЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ И ПЕРЕНОСОМ КЛЕТОК СИНГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА

Кудаева О.Т.¹, Гойман Е.В.¹, Ненашева Е.В.¹,
Майбородин И.В.², Колесникова О.П.¹, Козлов В.А.¹

¹НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

Резюме. Мышей с *lupus*-подобным аутоиммунным гломерулонефритом, индуцированным хронической реакцией трансплантат против хозяина, подвергали летальному облучению с последующим введением клеток костного мозга сингенных доноров. Использованное воздействие приводило к прерыванию развития аутоиммунного процесса, о чем судили по исчезновению антител к ДНК в периферической крови. У реципиентов также наблюдалось падение концентрации белка в моче, высокий уровень которого является характерным признаком гломерулонефрита, до уровня интактных животных. Коррекция заболевания подтверждается морфологическими исследованиями: уменьшаются явления отека и выраженность воспалительной реакции в почках *lupus*-реципиентов.

Ключевые слова: хроническая РТПХ, трансплантация костного мозга, аутоиммунный гломерулонефрит, иммунодефицит.

Kudaeva O.T., Goiman E.V., Nenasheva E.V., Majborodin I.V., Kolesnikova O.P., Kozlov V.A.

CORRECTION OF AUTOIMMUNE GLOMERULONEPHRITIS BY LETHAL IRRADIATION AND TRANSFER OF SYNGENEIC BONE MARROW CELLS IN AN EXPERIMENTAL MODEL

Abstract. Mice with *lupus*-like autoimmune glomerulonephritis induced by chronic graft-versus-host reaction, have been treated with irradiation at lethal doses, followed by injection of bone marrow cells from syngeneic donors. Following such treatment, the autoimmune process was interrupted, as judged by disappearance of anti-DNA autoantibodies in peripheral blood. A drop in urine protein to normal values was also observed in the marrow recipients, thus being a characteristic sign of recovery from glomerulonephritis. Correction of the disease was confirmed by morphological data: the signs of oedema were diminished, and inflammatory reaction was found to be decreased in the kidneys of animals with *lupus*-like disorder after marrow transplantation. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 3, pp 191-198)

Keywords: chronic GvHD, bone marrow transplantation, autoimmune glomerulonephritis, immune deficiency.

Введение

Хроническая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) широко применяется для

моделирования в эксперименте аутоиммунных заболеваний человека, что позволяет изучать механизмы формирования иммунопатологических процессов и разрабатывать схемы корригирующей терапии [8, 17, 19]. Так, хроническая РТПХ в полуаллогенной модели DBA/2 → (C57Bl/6xDBA/2)F1 приводит к поликлональной активации В-лимфоцитов реципиента, продукции антител разной специфичности, в том числе антител к ДНК, образованию многочисленных иммунных комплексов, их отложению

Адрес для переписки:

Кудаева Ольга Тимофеевна,
НИИ клинической иммунологии СО РАМН
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: (383)222-06-72.
Факс: (383)222-70-28.
E-mail: olga_kudaeva@mail.ru

в капиллярной сети клубочков и в конечном итоге к развитию у реципиентов аутоиммунного гломерулонефрита, который по ряду признаков аналогичен нефриту при системной красной волчанке (СКВ) [11].

В данной работе изучали возможность коррекции аутоиммунного состояния экспериментальных животных — индуцированного хронической РТПХ иммунокомплексного *lupus*-подобного гломерулонефрита летальным облучением с последующим восстановлением гемо- и иммунопоэза клетками сингенного костного мозга.

Материалы и методы

В работе использовали мышей — гибридов первого поколения (C57Bl/6 x DBA/2)F1 (B6D2F1) и мышей линии DBA/2, самок в возрасте 2 месяцев, полученных из экспериментально-биологической клиники лабораторных животных СО РАМН (г. Новосибирск). Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Хроническую РТПХ индуцировали путем переноса гибридам B6D2F1 лимфоидных клеток родительской линии DBA/2. Клетки лимфатических узлов и селезенки вводили внутривенно реципиентам в дозе $60-70 \times 10^6$ клеток двукратно с интервалом в 5 дней [1, 11]. В качестве контрольной группы использовали интактных животных того же генотипа, пола, возраста, что и в опыте.

Гуморальный иммунный ответ (количество IgG-AOK в селезенке) на тимус-зависимый антиген — эритроциты барана (ЭБ) — оценивали на пике ответа, свойственного данному генотипу, по количеству локальных зон гемолиза после внутривенного введения $2-10^8$ ЭБ. Уровень IgG оценивали микрометодом в цельной периферической крови [3]. Концентрацию IgG в периферической крови и наличие антител к ДНК класса IgG в сыворотке крови определяли твердофазным вариантом метода иммуноферментного анализа. Интенсивность реакции оценивали на многоканальном спектрофотометре «Multiskan» при $\lambda = 492$ nm. Калибровочную кривую строили по препарату IgG («Sigma») ($10-100$ нг/мл). Результаты выражали в абсолютных значениях (мг/мл) или (при определении антител к ДНК) в абсолютных единицах оптической плотности (OD).

Наличие поражения почек, сопровождающееся нарушением фильтрации и проявляющегося протеинурией, определяли по появлению белка в моче (в концентрации, превышающей 3 мг/мл), что коррелирует с развитием гломерулонефрита [2, 11]. Количество белка в моче определяли

колориметрически с красителем Кумасси бриллиантовый синий (Kumsai brilliant blue, Loba Feinchemie) при $\lambda = 570$ nm. Калибровочную кривую строили по BSA ($100-1000$ мкг/мл), результаты выражали в мг/мл [7].

Животных подвергали тотальному летальному облучению (в дозе 850R) на аппарате РУМ-150/30-101 при мощности дозы 0,5 ГР/мин, напряжении 130 кВ, силе тока 10 мА, фильтре А1-3,2,12.

Костный мозг получали из бедренной кости сингенных доноров — самок (C57Bl/6 x DBA/2) F1.

Почки животных фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в фосфатном буфере, обезжизняли в градиенте этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, изучали на световом микроскопе при увеличении до 1200 раз. Для морфометрии применяли квадратную тестовую систему, совмещаемую на экране компьютера с изображением, полученным при помощи цифровой видеокамеры микроскопа. При использовании объектива с увеличением $\times 10$ конечная площадь тестового квадрата была равна 625 мкм² (сторона квадрата 25 мкм), при использовании объектива с увеличением $\times 25-100$ мкм² (сторона квадрата 10 мкм), при использовании объектива с увеличением $\times 40-36$ мкм² (сторона квадрата 6 мкм).

Статистическую обработку результатов проводили методами непараметрической статистики с использованием критерия U Вилкоксона—Манна—Уитни; количество животных в группах составляло от 5 до 12; различия считали достоверными при $p < 0,05$ и обозначали: * — при сравнении опытной и контрольной групп, # — при сравнении опытных групп между собой.

Результаты

Индукция аутоиммунного заболевания и схема корригирующей терапии

Хроническую РТПХ индуцировали в системе DBA/2 $\rightarrow$ (C57Bl/6xDBA/2)F1. Развитие аутоиммунного процесса происходит в течение 6-12 недель и завершается формированием иммунокомплексного гломерулонефрита у части реципиентов; по истечении этого срока новые случаи возникновения у экспериментальных животных поражения почек не выявляются [1, 4]. Через 3 месяца после индукции хронической РТПХ мышей с протеинурией (*lupus*-реципиенты) летально облучали (850 R) и затем переносили им клетки костного мозга ($2-10^6$) сингенных интактных доноров. Мониторинг развития последующих процессов включал регулярное определение концентрации белка в моче. Обнаружено, что летальное облучение *lupus*-реципиентов

с последующим введением животным клеток сингенного костного мозга приводит к постепенному снижению концентрации белка в моче, уровень которого через 6 месяцев не отличается от контрольных значений (рис. 1). Этот результат можно считать свидетельством положительного эффекта проведенной терапии.

Морфологическое исследование почек

Данные морфологии почек представлены в таблицах 1-3. Формирование гломерулонефрита у *lupus*-мышей сопровождается развитием в паренхиме почек воспалительной реакции с лейкоцитарной инфильтрацией, изменениями гемомикроциркуляции (нарушения проницаемости, блокада венозного отдела капилляров) и лимфостазом. Все патологические изменения почек у *lupus*-реципиентов свидетельствуют об остром активном гломерулонефрите, протекающем длительное время (различный клеточный состав лейкоцитарных инфильтратов, большое количество цилиндров в канальцах и деструктивные изменения клубочков). После летального облучения и введения сингенного костного мозга в корковом веществе почек резко уменьшаются явления отека, выраженность воспалительной реакции, лейкоцитарная инфильтрация и число плазматических клеток; выраженность изменений имеет индивидуальные особенности у разных животных. Не было отмечено обратного развития патологических изменений клубочков, за исключением снижения лейкоцитарной инфильтрации и отека.

Характеристика параметров иммунной системы

В конце периода наблюдения животных иммунизировали оптимальной дозой ЭБ и опреде-

мг/мл

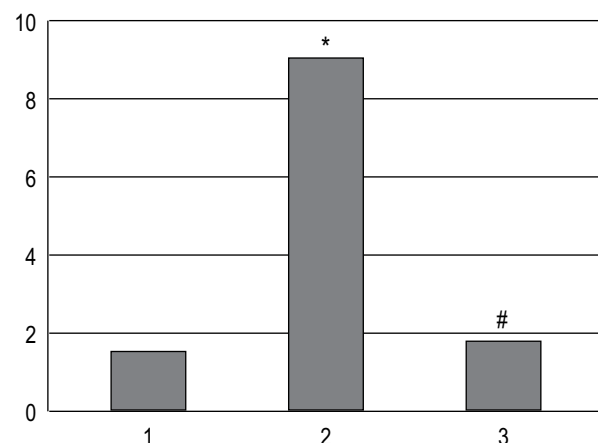


Рисунок 1. Концентрация белка в моче экспериментальных животных (М)

Примечание. По оси абсцисс: группы экспериментальных животных.

1 – контроль, интактные мыши; 2 – мыши с хРТПХ, *lupus*; 3 – мыши с хРТПХ, *lupus*, облучение и перенос клеток костного мозга.

ляли массу тела, тимуса и селезенки, количество клеток и число IgG-АОК в селезенке, уровень общего IgG и содержание IgG-антител к ДНК в периферической крови. Результаты представлены на рисунках 2-5.

Мыши с хронической РТПХ характеризуются выраженной спленомегалией и поликлональной активацией В-лимфоцитов, приводящей к высокому уровню IgG в периферической крови и появлению антител к компонентам собственных тканей [1, 16, 22]. Показано, что после летального

ТАБЛИЦА 1. ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДЬ СТРУКТУР НА СРЕЗЕ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ (В % ОТ ПЛОЩАДИ СРЕЗА) (М, min-max)

Параметр	Группы животных*			
	1	2	3	4
Канальцы	90,2 ^{3, 4**} 88-92	88,9 ⁴ 82-94	66,3 ^{1, 4} 50-81	78,5 ^{1, 2, 3} 61-89
Клубочки	3,4 ^{3, 4} 3-5	3,7 ⁴ 3-5	1,5 ¹ 1-3	1,4 ^{1, 2} 0-3
Кровеносные сосуды	5,9 ^{2, 3, 4} 5-7	3,7 ^{1, 4} 3-5	2,1 ^{1, 4} 1-3	4,9 ^{1, 2, 3} 3-7
Соединительная ткань	0	0	0	0
Лейкоцитарные инфильтраты	0,2 ^{2, 3, 4} 0-2	1,9 ^{1, 4} 0-5	13,2 ¹ 5-21	9,8 ^{1, 2} 6-14
Цилиндры	0 ^{3, 4}	0 ⁴	7,4 ^{1, 4} 3-15	1,1 ^{1, 2, 3} 0-3
Кисты и полости с жидкостью	0 ^{2, 3, 4}	1,8 ¹ 0-5	9,5 ^{1, 4} 3-21	3,6 ^{1, 3} 0-18
Кровоизлияния	0,3 0-10	0	0	0,7 0-5

Примечание. Группы животных: ¹ – контроль, интактные мыши; ² – контроль, облучение и перенос клеток костного мозга; ³ – мыши с хРТПХ, *lupus*; ⁴ – мыши с хРТПХ, *lupus*, облучение и перенос клеток костного мозга. ** – достоверно отличающиеся между собой группы.

ТАБЛИЦА 2. ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДЬ СТРУКТУР НА СРЕЗЕ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ (В % ОТ ПЛОЩАДИ СРЕЗА) (M, min-max)

Исследуемый параметр	Группы животных*			
	1	2	3	4
Канальцы и трубочки	95,8 ^{2,4**} 95-97	96,6 ¹ 96-97	94,9 ⁴ 93-97	97,1 ^{1,3} 96-98
Кровеносные сосуды	4 ^{2,3,4} 3-4	3,4 ^{1,4} 3-4	1,3 ^{1,4} 1-2	2,7 ^{1,2,3} 2-4
Соединительная ткань	0	0	0	0
Лейкоцитарные инфильтраты	0	0	0	0
Цилиндры	0 ³	0	3,8 ^{1,4} 2-5	0,2 ³ 0-1
Кисты и полости с жидкостью	0	0	0	0
Кровоизлияния	0	0	0	0

Примечание. * – группы животных: ¹ – контроль, интактные мыши; ² – контроль, облучение и перенос клеток костного мозга; ³ – мыши с хРТГХ, *Iurys*; ⁴ – мыши с хРТГХ, *Iurys*, облучение и перенос клеток костного мозга; ** – достоверно отличающиеся между собой группы.

ТАБЛИЦА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ИНФИЛЬТРАТОВ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ (M, min-max)

Исследуемый параметр		Группы животных*			
		1	2	3	4
N почек с инфильтратами (%)		10 (1 из 10)	60 (6 из 10)	100 (4 из 4)	100 (10 из 10)
Площадь среза инфильтрата	A _A ****	0,2 ^{3,4**} 0-2	1,9 ⁴ 0-5	13,2 ¹ 6-18	9,8 ^{1,2} 6-14
	A*****	7500 ^{2,3,4}	13500 ¹ 6875-26250	37625 ^{1,4} 26875-51875	19375 ^{1,3} 6250-42500
Численная плотность лейкоцитов (N _A ***)		19	28 16-37	28,2 19-40	30,4 21-37
Нейтрофилы	%	0	0,8 ⁴ 0-20	2,3 1-3	2,1 ² 0-5
	N _A	0	0,239 ⁴ 0-0,68	0,66 0,24-1,14	0,611 ² 0-1,11
Моноциты	%	3	4,4 2-7	4,1 3-5	3,1 1-4
	N _A	0,57	1,18 0,57-1,92	1,17 0,57-1,9	0,931 0,63-1,36
Макрофаги	%	48	22,4 9-41	24,8 15-35	23,7 9-42
	N _A	9,12	5,65 2,43-7,68	7,03 3,15-13,3	7,39 2,1-14,28
Фибробласты и фиброциты	%	18	8 0-34	1,2 ⁴ 0-3	9,63 0-34
	N _A	3,42	2,51 0-10,2	0,306 ⁴ 0-0,96	3,24 ³ 0-12,58
Плазматические клетки	%	0	10 0-42	17,7 ⁴ 8-33	2,1 ³ 0-6
	N _A	0	2,63 0-8,96	5,35 ⁴ 1,9-13,2	0,66 ³ 0-1,92

Примечание. * – группы животных: ¹ – контроль, интактные мыши; ² – контроль, облучение и перенос клеток костного мозга; ³ – мыши с хРТГХ, *Iurys*; ⁴ – мыши с хРТГХ, *Iurys*, облучение и перенос клеток костного мозга;

** – достоверно отличающиеся между собой группы;

***N_A – численная плотность клеток на 10³ мкм² площади среза;

****A_A – относительная площадь инфильтратов на срезе коркового вещества почки (в % от площади среза);

*****A – площадь лейкоцитарных инфильтратов (мкм²).

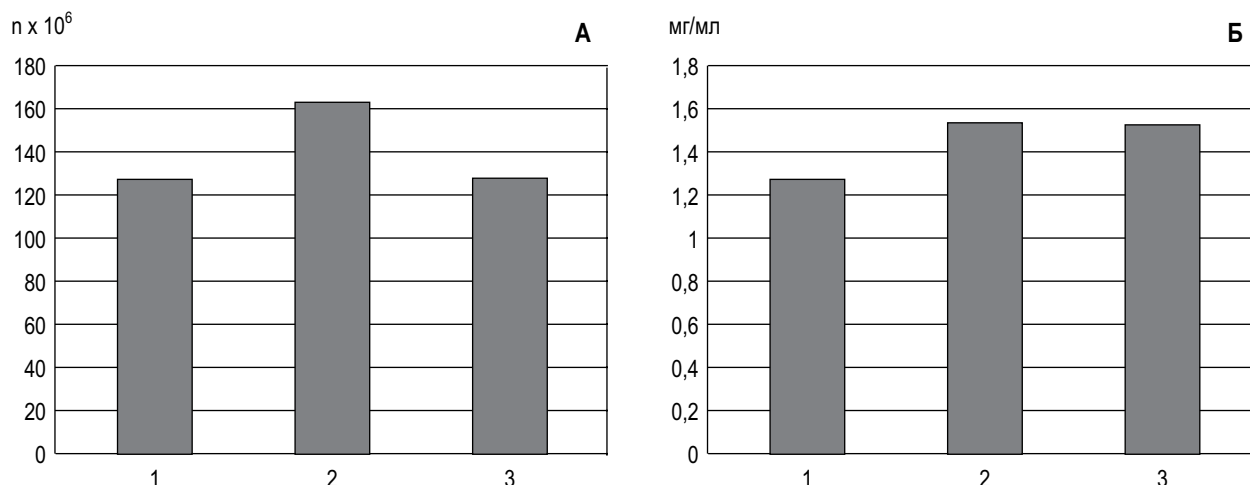


Рисунок 2. Параметры иммунной системы экспериментальных животных

Примечание. А – Относительное количество клеток селезенки (М). Б – Концентрация IgG в периферической крови (М).

По оси абсцисс: группы экспериментальных животных.

1 – контроль, интактные мыши;

2 – контроль, облучение и перенос клеток костного мозга;

3 – мыши с xRTPX, *lupus*, облучение и перенос клеток костного мозга.

облучения и последующего переноса клеток сингенного костного мозга *lupus*-реципиентам количество клеток селезенки и концентрация IgG в периферической крови у них не отличаются от соответствующих значений контрольных животных (рис. 2). Проведенная терапия также сопровождается исчезновением аутоантител против ДНК из периферической крови (рис. 3).

Масса тимуса *lupus*-мышей до лечения и контрольных интактных животных того же пола и возраста достоверно не различаются (рис. 4А); после проведенной терапии значение этого параметра у *lupus*-реципиентов оказывается ниже,

чем у интактных животных, но не отличается от облученного контроля (рис. 4Б).

Хроническая РТПХ вызывает депрессию специфического гуморального ответа на Т-зависимый антиген (ЭБ) (рис. 5А). Процедура летального облучения приводит к резкому подавлению ответа интактных животных, несмотря на трансплантацию сингенного костного мозга. Гуморальный иммунный ответ *lupus*-реципиентов после проведенной терапии оказывается достоверно сниженным по сравнению с обеими контрольными группами (рис. 5Б).

Обсуждение

Летальное облучение *lupus*-реципиентов с последующим введением клеток сингенного интактного костного мозга приводит к исчезновению клинических проявлений гломерулонефрита. Коррекция аутоиммунного гломерулонефрита подтверждается морфологическими исследованиями, отмечающими затухание воспалительных процессов в почечной ткани. Восстановления структур пораженных клубочков не отмечалось, поскольку почечные структуры, за исключением эпителия почечных канальцев, в норме у млекопитающих не способны к регенерации [6, 9, 18].

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что проведенная процедура прерывает хронический патологический процесс, индуцированный РТПХ. Подтверждением этого положения могут служить следующие данные.

Характерным признаком хронической РТПХ является спленомегалия и поликлональная активация В-клеток, следствием которой является высокий уровень IgG в периферической

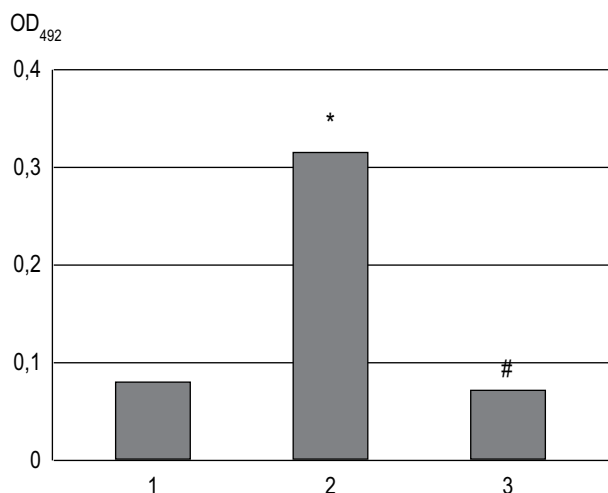


Рисунок 3. Уровень анти-ДНК антител в периферической крови (М)

Примечание. По оси абсцисс: группы экспериментальных животных.

1 – контроль, интактные мыши; 2 – мыши с xRTPX, *lupus*; 3 – мыши с xRTPX, *lupus*, облучение и перенос клеток костного мозга.

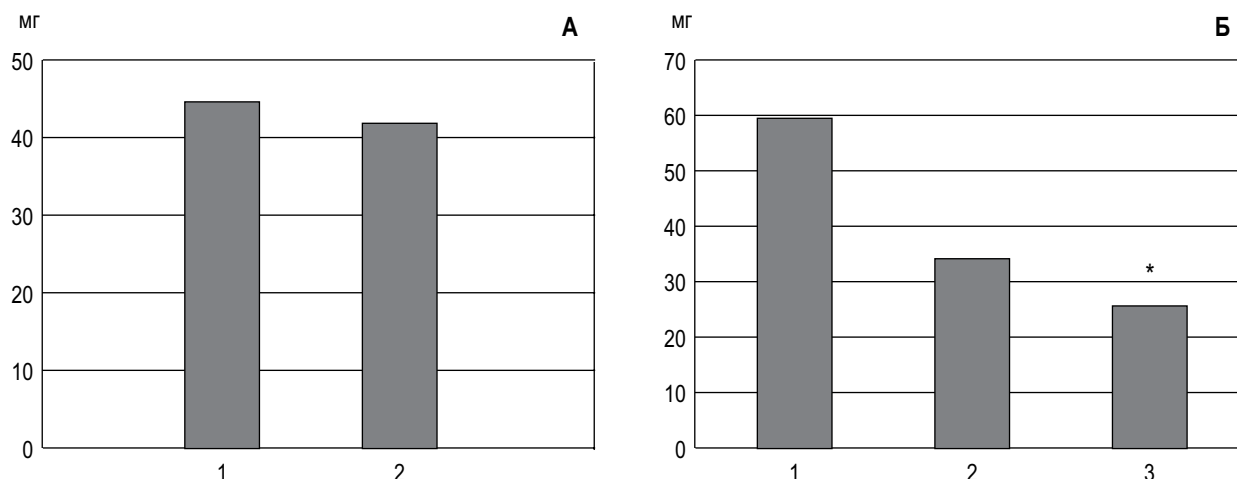


Рисунок 4. Масса тимуса у экспериментальных животных (М)

Примечание. По оси абсцисс: группы экспериментальных животных.

А. 1 – контроль, интактные мыши; 2 – мыши с xРТПХ, *lupus*.

Б. 1 – контроль, интактные мыши; 2 – контроль, облучение и перенос клеток костного мозга; 3 – мыши с xРТПХ, *lupus*, облучение и перенос клеток костного мозга.

крови [16, 22]. Проведенная терапия приводит к нормализации этих показателей.

Развитие аутоиммунной патологии сопровождается появлением антител к различным компонентам собственных тканей, при этом аутоантитела при хронической РТПХ представлены иммуноглобулинами класса IgG, в отличие от аутоантител, определяемых в низком титре у интактных животных и относящихся преимущественно к классу IgM [16]. Считается, что именно активная продукция таких аутоантител и приводит к развитию аутоиммунной патологии в использованной нами модели DBA/2 → (C57Bl/6 x DBA/2)F1 и в других аналогичных моделях; в частности, показано, что аутоантитела к ДНК играют патогенетическую роль при

формировании иммунокомплексного гломерулонефрита и служат диагностическим признаком развития системной красной волчанки, хотя прямая корреляция между уровнем аутоантител различной специфичности, в том числе и к ДНК, и развитием аутоиммунной патологии отсутствует [5, 14, 15, 23]. Коррекция клинических проявлений гломерулонефрита сопровождается исчезновением антител к ДНК класса IgG из периферической крови. Кроме того, наблюдается резкое снижение количества плазматических клеток в лейкоцитарных инфильтратах коркового вещества почки, в большом количестве присутствующих у *lupus*-мышей; после корригирующей терапии их количество практически не отличается от контрольных значений.

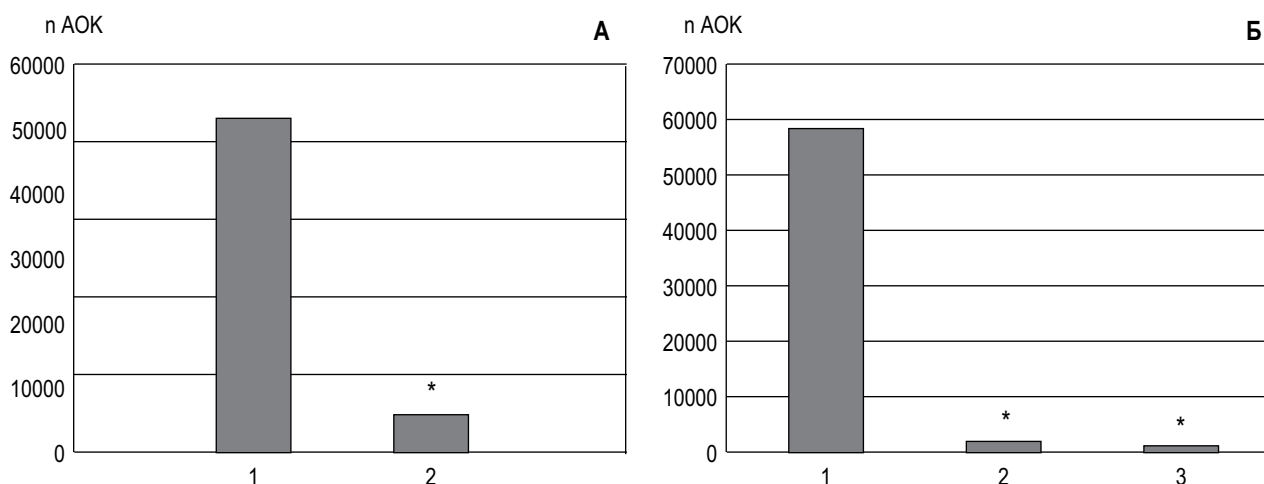


Рисунок 5. Количество IgG-AOK в селезенке экспериментальных животных (М)

Примечание. По оси абсцисс: группы экспериментальных животных.

А. 1 – контроль, интактные мыши; 2 – мыши с xРТПХ, *lupus*.

Б. 1 – контроль, интактные мыши; 2 – контроль, облучение и перенос клеток костного мозга; 3 – мыши с xРТПХ, *lupus*, облучение и перенос клеток костного мозга.

В отличие от острой РТПХ, характеризующейся деструктивными процессами в тимусе, которые наблюдаются уже на ранних сроках и в дальнейшем переходят в практически полную атрофию тимуса, при хронической форме РТПХ изменения тимуса незначительны и касаются тонкой архитектоники; масса железы и число клеток не отличаются достоверно от интактного контроля соответствующего пола и возраста [1, 13, 21]. Масса тимуса у *lupus*-мышей после проведенной терапии оказывается ниже, чем у интактных животных, но не отличается от облученного контроля, что может объясняться замедленными процессами его восстановления после летального облучения у мышей данного возраста (рис. 4).

Развитие хронической РТПХ сопровождается подавлением способности реципиентов отвечать на Т-зависимый антиген продукцией специфических антител; особенно резко снижается первичный IgG-ответ [1, 8, 11]. Необходимо отметить, что летальное облучение контрольной группы с последующим восстановлением клетками сингенного костного мозга в использованной нами схеме опыта также не приводит к полному восстановлению иммунного ответа до уровня интактных животных. Возможно, для полного восстановления иммунных параметров у облученных как контрольных, так и *lupus*-мышей необходимо более длительное время и/или большая доза клеток костного мозга. Однако это может быть лишь одной из вероятных причин, так как количество IgG-АОК в селезенке у *lupus*-реципиентов оказывается достоверно ниже не только значений интактной контрольной группы, но и по сравнению с контрольной группой, подвергнутой такому же терапевтическому воздействию.

Заключение

Полученные данные позволяют сделать заключение, что индуцированное хронической РТПХ иммунопатологическое состояние — иммунокомплексный гломерулонефрит аутоиммунного генеза — поддерживается в организме реципиентов на длительном протяжении активной деятельностью клеток иммунной системы. Летальное облучение и последующее введение клеток сингенного костного мозга прерывает развитие аутоиммунного процесса у *lupus*-реципиентов, о чем свидетельствуют отсутствие спленомегалии и аутоантител к ДНК, нормализация уровня IgG в периферической крови, и, как следствие, приводит к ослаблению выраженности морфологических признаков поражения почечной ткани и исчезновению клинических проявлений гломерулонефрита — протеинурии, но не корректирует развившуюся в результате хронической РТПХ иммунодепрессию.

Список литературы

1. Козлов В.А., Кудяева О.Т., Колесникова О.П., Сафронова И.В., Лактионов П.В., Рыкова Е.Ю., Обухова Л.А. Th1- и Th2-зависимые варианты хронической реакции трансплантат против хозяина // Иммунология. — 2002. — 23. — № 3. — С. 143-146.
2. Колесникова О.П., Кудяева О.Т., Логинов В.А., Робинсон М.В., Колесникова С.М., Козлов В.А. Показатели эритро- и иммунопоэза в развитии аутоиммунных заболеваний, индуцированных хронической реакцией трансплантат против хозяина // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 12. — С. 13-16.
3. Кудяева О.Т., Ненасева Е.В., Козлов В.А. Определение содержания иммуноглобулинов в цельной крови // Иммунология. — 2000. — № 3. — С. 189-191.
4. Кудяева О.Т., Гойман Е.В., Лыков А.П., Колесникова О.П., Козлов В.А. Влияние препаратов, изменяющих соотношение Th1/Th2, на частоту развития клинических вариантов хронической реакции трансплантат против хозяина // БЭБиМ. — 2005. — № 9. — С. 325-327.
5. Ткачев В.О., Ненасева Е.В., Гойман Е.В., Вольский Н.Н., Кудяева О.Т., Колесникова О.П. Уровень аутоантител к ДНК и метаболическая активность полиморфноядерных лейкоцитов в динамике хронической реакции трансплантат против хозяина // Иммунология. — 2006. — № 2. — С. 98-101.
6. Bi B., Schmitt R., Israilova M., Nishio H., Cantley L.G. Stromal cells protect against acute tubular injury via an endocrine effect // J. Am. Soc. Nephrol. — 2007. — Vol. 18. — P. 2486-2496.
7. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem. — 1976. — Vol. 72. — P. 248-254.
8. Gleichmann E., Pals S.T., Rolink A.G., Radaszkiewicz T., Gleichmann H. Graft-versus-host reactions: clues to the etiopathology of a spectrum of immunological diseases // Immunol. Today. — 1984. — Vol. 5. — P. 324-332.
9. Hishikawa K., Fujita T. Stem cells and kidney disease // Hypertens Res. — 2006. — Vol. 29. — P. 745-749.
10. Kimura K., Ida S., Shimada K., Kanai Y. Specificity of anti-nuclear antibodies induced in F1 mice undergoing the graft versus host reaction: isotypes and cross-reactivities // Clin. Exp. Immunol. — 1987. — Vol. 69. — P. 385-393.
11. Kimura M., Gleichmann E. Depressed antibody responses to exogenous antigens in mice with lupus-like graft-versus-host disease // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1987. — Vol. 43, N 1. — P. 97-109.

12. Kolesnikova O.P., Kudaeva O.T., Sukhenko T.G., Tuzova M.N., Saphronova I.V. The correction of combined immuno- and hemopoiesis disorders induced by graft-versus-host reaction // Russian J. Immunol. — 2001. — Vol. 6, N 2. — P. 177-186.
13. Krenger, W., Rossi S., Piali L., Hollander G.A. Thymic atrophy in murine acute graft-versus-host disease is effected by impaired cell cycle progression of host pro-T and pre-T cells // Blood. — 2000. — Vol. 96. — P. 347-354.
14. Maeda T., Nomoto K. Anti-T cell receptor antibody treatment of mice with lupus-like graft versus host disease: suppression of glomerulonephritis without reduction in anti-DNA antibody levels // J. Rheumatol. — 1995. — Vol. 22, N 12. — P. 2259-2265.
15. Meziere C., Stockl F., Batsford J., Vogt A., Muller S. Antibodies to DNA, chromatin core particles and histones in mice with GvHD and their involvement in glomerular injury // Clin. Exp. Immunol. — 1994. — Vol. 98. — P. 287-294.
16. Morris S.C., Cheek R.L., Cohen P.L., Eisenberg R.A. Autoantibodies in chronic graft versus host result from cognate T-B interactions // J. Exp. Med. — 1990. — Vol. 171. — P. 503-17.
17. Murphy W.J. Revisiting graft-versus-host disease models of autoimmunity: new insights in immune regulatory processes // J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 106, N 6. — P. 745-747.
18. Poulson R., Prodromidi E.I., Pusey C.D., Cook H.T. Cell therapy for renal regeneratio — time for some joined-up thinking? // Nephrol. Dial Transplant. — 2006. — Vol. 21. — P. 3349-3353.
19. Slayback D.L., Dobkins J.A., Harper J.M., Allen R.D. Genetic factors influencing the development of chronic graft-versus-host disease in a murine model // Bone Marrow Transplantation. — 2000. — Vol. 26. — P. 931-938.
20. Treurniet R.A., Bergijk E.C., Baelde J.J., De Heer E., Hoedemaeker P.J., Bruijn J.A. Gender-related influences on the development of chronic graft-versus-host disease-induced experimental lupus nephritis // Clin. Exp. Immunol. — 1993. — Vol. 91, N 3. — P. 442-448.
21. Van der Brink M.R., Moore E., Ferrara J.L., Burakoff S.J. Graft-versus-host-disease-associated thymic damage results in the appearance of T cell clones with anti-host reactivity // Transplantation. — 2000. — Vol. 69. — P. 446-449.
22. Via C.S., Shearer G.M. T cell interactions in autoimmunity: insights from a murine model of graft-versus-host disease // Immunol. Today. — 1988. — Vol. 9. — P. 207.
23. Waldman M., Madaio M.P. Pathogenic autoantibodies in lupus nephritis // Lupus. — 2005. — Vol. 14. — P. 19-24.

поступила в редакцию 04.05.2009

отправлена на доработку 19.06.2009

принята к печати 17.02.2010