

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЫВОРОТОЧНОГО И МОЧЕВОГО ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКА-70 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

*Н.В. Чеботарева, И.Н. Бобкова, Н.И. Непринцева, Л.В. Козловская*

*ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*

Уровни белка теплового шока-70 в моче и антител к белку теплового шока-70 в сыворотке крови были оценены у 79 больных с различными вариантами течения хронического гломерулонефрита. Изученные показатели были выше у больных с активным течением этого заболевания – выраженным мочевым и нефротическим синдромами, особенно при сочетании с преходящим нарушением функции почек, что отражает степень повреждения и активации механизмов самозащиты почки. Снижение уровня антител к белку теплового шока-70 в сыворотке крови являлось неблагоприятным прогностическим фактором персистенции нефротического синдрома, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, самозащита почки, белок теплового шока-70, антитела к белку теплового шока-70, экскреция белка теплового шока-70 с мочой.

### CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM AND URINARY HEAT SHOCK PROTEIN 70 LEVEL ASSESSMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

*N.V. Chebotaryova, I.N. Bobkova, N.I. Neprintseva, L.V. Kozlovskaya*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

The levels of urinary heat shock protein-70 and serum antibodies to the heat shock protein-70 were assessed in 79 patients with different course variants of the chronic glomerulonephritis. The indices studied were higher in patients with an active course of the disease (expressed urinary and nephritic syndromes, especially if associated with transient renal disturbances which reflected the degree of lesion and activation of the renal self-defence system. Decrease of the serum level of antibodies to the heat shock protein-70 was an unfavorable factor of the nephrotic syndrome persistence despite the immunosuppressive therapy.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, kidney self-defense, heat shock protein 70, heat shock protein 70 antibody, heat shock protein 70 urinary excretion.

По современным представлениям, выраженность повреждения почечной ткани, особенности течения и исход хронического гломерулонефрита (ХГН) зависят от баланса локально воздействующих повреждающих факторов (воспалительных и профиброгенных цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, кислородных радикалов, компонентов комплемента и т.д.) и противостоящих им механизмов самозащиты почки [10]. Несколько последних десятилетий интерес в области изучения защитных систем организма, в том числе локально-почечных, сосредоточен на белках теплового шока (БТШ) [4]. Роль БТШ в процессах нормальной жизнедеятельности клеток, как и их цитопротекторные свойства, во многом определяются тем, что они являются шаперонами – молекулярными соединениями, которые облегчают образование вторичной и третичной структур других белков, участвуют в про-

цессах репарации или элиминации токсических для клетки неправильно свернутых или денатурированных белков, что имеет важное значение в повышении резистентности тканей к повреждению.

В физиологических условиях в почке экспрессируются БТШ разных классов, различающиеся по молекулярной массе, в том числе БТШ-70 с массой 72 и 73 кДа. Показано изменение экспрессии БТШ-70 при опухолях почки, после трансплантации почки, при почечной ишемии [14, 19]. Подобные исследования у больных ХГН единичны [1], клиническое значение мочевых и сывороточных показателей БТШ-70 при этом заболевании не изучено. Вместе с тем использование данных биомаркеров имеет перспективы для неинвазивного мониторинга выраженности повреждения в почке и оценки риска прогрессирования ХГН.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Обследованы 79 больных различными формами ХГН: 33 женщины (42%) и 46 мужчин (58%), средний возраст 33,5 года (25; 48). Морфологически диагноз был подтвержден у 58 больных: у 20 выявлен мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МПГН), у 8 – мезангиокапиллярный (МКГН), у 12 – мембранозная нефропатия (МН), у 3 – минимальные изменения (МИ), у 7 – фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), у 8 – нефросклероз. Результаты исследования молекулярных медиаторов сравнивали в четырех группах больных, различающихся по степени активности ХГН и выраженности почечной недостаточности (ПН).

1-ю группу составили 15 пациентов с неактивным течением заболевания: у 8 – латентный ХГН, у 7 – полная ремиссия ХГН в результате иммуносупрессивной терапии. У больных этой группы выявлялась протеинурия менее 1 г/сут – 0,42 г/сут (0,36; 0,8); у 7 – изолированная, у 8 – в сочетании с умеренной эритроцитурией. Функция почек у 11 больных была сохранена, у 3 отмечалось стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 70 мл/мин (46; 75) и повышение креатинина сыворотки крови – 1,56 мг/дл (1,45; 1,86). У двух пациентов наблюдалась умеренная артериальная гипертензия (АГ) – 150-160/90-100 мм рт. ст.

Во 2-ю группу были включены 35 больных активным ХГН с высокой протеинурией и сохранной функцией почек: 17 пациентов с выраженным мочевым синдромом (МС) (протеинурия субнефротического уровня до 3,5 г/сут, у 9 больных этой группы ХГН изначально протекал с выраженным МС, а у 8 МС был результатом неполной ремиссии нефротического синдрома (НС)) и 18 – с НС (у 5 – выраженным (анасарка, гипоальбуминемия около 20 г/л, протеинурия – 10,7 г/сут (7,8; 14,3)), у 13 – умеренным (протеинурия – 7,5 г/сут (5,6; 10,9)). У 21 больного протеинурия была изолированной, у 9 сочеталась с умеренной эритроцитурией (до 50 в поле зрения), у 5 – с выраженной (более 50 в поле зрения). Средний уровень сывороточного креатинина – 0,9 мг/дл (0,72; 1,05), СКФ (в пробе Реберга–Тареева) – 126 мл/мин (94; 168). У 5 пациентов, несмотря на прием антигипертензивных препаратов, выявлялась умеренная АГ (артериальное давление (АД) 160-170/100 мм рт. ст.), у 1 – высокая (АД до

180/120 мм рт. ст.).

В 3-ю группу вошли 14 больных с наиболее высокой активностью ХГН, у которых протеинурия сочеталась с преходящим нарушением функции почек. У 3 пациентов отмечался выраженный МС (протеинурия – 2 г/сут (1,45; 4,2), эритроцитурия – до 12 в поле зрения), у 4 – умеренный НС (протеинурия – 7,9 г/сут (6,3; 8,16)), у 7 – выраженный (анасарка, гипоальбуминемия – 19,9 г/л (18,3; 20,7), протеинурия – 12 г/сут (7,52; 18)). У всех больных выявлено транзиторное снижение функции почек (СКФ 60-30 мл/мин, креатинин – 1,52 мг/дл (1,35; 1,96)). У 5 пациентов этой группы НС сочетался с остонефритическим.

4-ю группу составили 15 пациентов с сохраняющейся протеинурией – 2,85 г/сут (1,74; 3,96) и стойкой более 9 месяцев ПН (СКФ – 43 мл/мин (26; 66), сывороточный креатинин – 2 мг/дл (1,59; 2,9)). У всех больных отмечалась АГ (повышение АД до 170/100 мм рт. ст.). В биоптатах почки пациентов этой группы выявлялся фиброз.

Выраженность воспалительной инфильтрации в ткани почки оценивали в баллах (0 – отсутствие инфильтратов при световой микроскопии почечного биоптата, 1 – наличие очаговых лимфомакрофагальных инфильтратов, 2 – наличие диффузных лимфомакрофагальных инфильтратов).

Уровень антител к БТШ-70 в сыворотке крови и БТШ-70 в моче исследовали методом непрямого иммуноферментного анализа (ELISA). Статистический анализ данных проводили с применением стандартных статистических методик с помощью программы STATISTICA 6.0. Для сравнения двух групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Для оценки прогностического значения сывороточного уровня антител к БТШ-70 применен метод Каплана–Майера, достоверность различий оценена по логранговому критерию.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Повышение уровня БТШ-70 в моче выявлялось у больных 3-й группы. Экскреция данных белков с мочой в этой группе была значимо выше, чем в остальных (табл. 1).

Таблица 1

**Уровень БТШ-70 в моче и антител к БТШ-70 в сыворотке крови у больных ХГН**

Группа	Число больных	БТШ-70 в моче, нг/мл	Антитела к БТШ-70, x10 <sup>6</sup> нг/мл
1-я	15	1 (1; 1,06)	22,5 (16,3; 23,9)
2-я	35	1 (1; 1,017)	29,5 (19,8; 31,4)*
3-я	14	1,06 (1; 1,79)*	20,2 (19,3; 22,1)**
4-я	15	1 (1; 1,0015)	27,9 (14,7; 31,3)

\* $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой;

\*\* $p < 0,01$  по сравнению со 2-й и 4-й группами.

Показатели экскреции БТШ-70 с мочой не различались достоверно у больных с разными морфологическими формами ХГН. Нами была выявлена прямая достоверная корреляция между уровнем БТШ-70 в моче и выраженностью воспалительной инфильтрации ткани почки, оцененной в баллах ( $R_s=0,612$ ,  $p<0,05$ ), что, по-видимому, отражает усиление экспрессии защитного белка в различных структурах почки по мере нарастания иммунного воспаления и активности ХГН.

Уровень антител к БТШ-70 в сыворотке крови у больных активным ХГН в целом был выше, чем у паци-

ентов с неактивным течением заболевания (24 нг/мл (17,6; 31) и  $22,5 \times 10^6$  нг/мл (16,3; 23,9) соответственно,  $p<0,05$ ). Однако у пациентов с НС величина данного сывороточного показателя была несколько ниже –  $22,7 \times 10^6$  нг/мл (17,6; 31,4), чем при умеренном МС –  $28,2 \times 10^6$  нг/мл (18,9; 31,1). При наиболее тяжелом течении нефрита (сочетании НС с нарушением функции почек, в том числе с остроснефритическим синдромом) снижение уровня антител к БТШ-70 становилось статистически достоверным (табл. 2).

Таблица 2

**Уровень антител к БТШ-70 в сыворотке крови у больных с различной выраженностью НС и ПН**

Показатель	Умеренный НС с сохранной функцией почек (n=13)	Выраженный НС с сохранной функцией почек (n=5)	Выраженный НС с нарушением функции почек (n=5)
Общий белок, г/л	46,6 (43,2; 49,7)	37,9 (34,1; 37,7)	35 (33,6; 37)
Альбумин, г/л	28,1 (26,2; 30)	21,6 (19,9; 22)	19,9 (18,3; 20,7)
Протеинурия, г/сут	7,8 (5,6; 10)	10,7 (7,8; 14,3)	12 (11,2; 18)
Креатинин, мг/дл	0,7 (0,7; 0,9)	0,93 (0,72; 1,02)	1,41 (1,39; 1,57)*
СКФ, мл/мин	127 (100; 161)	90 (76; 164)	43 (42; 58)*
Антитела к БТШ-70, $\times 10^6$ нг/мл	23,5 (16,2; 31,5)	25,6 (18,7; 31,9)	20,3 (15,3; 24,3)*

\* $p<0,05$  по сравнению с НС с сохранной функцией почек.

Среди морфологических форм нефрита наиболее низкий уровень антител к БТШ-70 отмечался при мембранозной нефропатии (табл. 3). В нашем исследовании этот вариант нефрита был установлен у 8 пациентов с активным ХГН с выраженным НС и

высокой протеинурией от 6 до 10 г/сут. У 5 из 8 больных НС протекал с нарушением функции почек, что, по-видимому, и объясняло такие низкие показатели антител к БТШ-70 в сыворотке крови этих больных.

Таблица 3

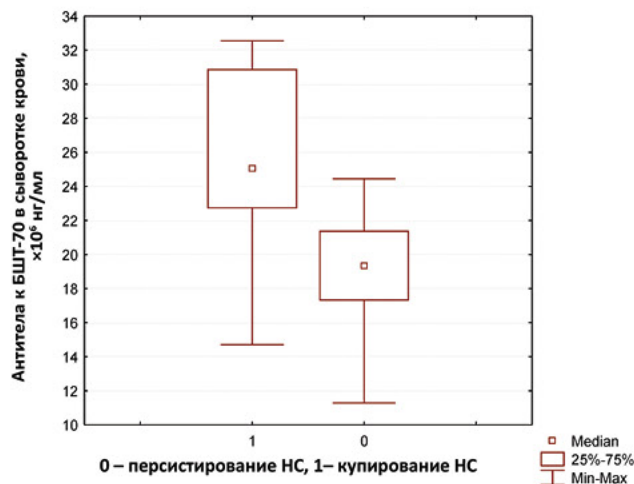
**Уровень БТШ-70 в моче и антител к БТШ-70 в сыворотке крови у больных с различными морфологическими формами ХГН**

Морфологический вариант ХГН	Число больных	БТШ-70 в моче, нг/мл	Антитела к БТШ-70 в сыворотке, $\times 10^6$ нг/мл
МИ	4	1,06 (1; 1,41)	24 (16,1; 25,8)
ФСГС	7	1 (0,9; 1,1)	24,5 (17,6; 31,3)
МППН	20	1 (0,8; 1,1)	24,3 (19,8; 29,6)
МКГН	8	1 (1,01; 1,05)	25,6 (18,5; 29,1)
МН	8	1,004 (1; 1,07)	15,9 (11,3; 20,5)*

\* $p<0,05$  по сравнению с остальными группами.

Для оценки прогностического значения уровня антител к БТШ-70 при ХГН мы проанализировали ответ на иммуносупрессивную терапию у 39 пациентов в зависимости от исходной величины этого показателя. Купирование НС и/или достижение ремиссии ХГН

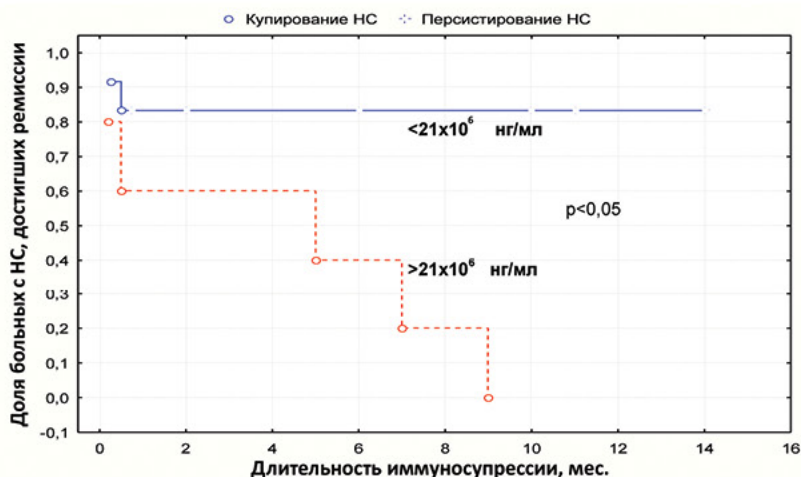
в течение ближайших месяцев иммуносупрессивной терапии наблюдалось у больных с более высоким исходным уровнем антител к БТШ-70 в сыворотке крови – выше 21 нг/мл (рис. 1).



**Рис. 1.** Ответ на иммуносупрессивную терапию у больных ХГН с НС в зависимости от исходного уровня антител к БТШ-70 в сыворотке крови (n=25)

У 8 из 10 пациентов (80%) с исходным уровнем антител в сыворотке крови выше 21 нг/мл ответ на иммуносупрессивную терапию был получен в течение 9 месяцев, у половины из них – в течение ближайших 5 месяцев (рис. 2). Напротив, у 9 из 15 больных (60%) с низкими титрами антител в сыворотке крови (ниже 21 нг/мл) НС персистировал, несмотря на упорное лечение различными иммуносупрессивными препаратами (введение стероидов и цитостатиков, в том числе в сверхвысоких дозах, применение циклоsporина А, микофенолата мофетила) в течение 12-14 месяцев.

В целом, повышение уровня антител к БТШ-70 у больных активным ХГН, по-видимому, отражает более интенсивную экспрессию защитного белка в ткани почки. Снижение уровня этих антител у больных с тяжелым прогрессирующим течением является прогностически неблагоприятным признаком, указывающим на возможность развития впоследствии торпидного течения НС.



**Рис. 2.** Частота достижения ремиссии ХГН с НС в группах больных с разным исходным уровнем антител к БТШ-70 в сыворотке крови (n=25)

Синтез БТШ в ответ на различные повреждающие факторы, в том числе воспалительные, является универсальным защитным механизмом клеток, предотвращающим их повреждение [20]. Повышение экспрессии БТШ внутри клетки обеспечивает стабилизацию и восстановление структуры поврежденных белковых молекул и поддерживает оптимальный баланс между синтезом и деградацией белков. Это приводит к повышению резистентности клеток к стрессу. БТШ-70 играют роль в формировании структуры вновь синтезированных белков, в восстановлении частично денатурированных протеинов и в деградации белков, не подлежащих восстановлению, то есть выполняют функцию шаперонов. Они могут взаимодействовать со структурами цитоскелета, участвовать в транспорте белков через мембраны в органеллы [4].

В семейство БТШ-70 входят два белка с разной молекулярной массой: 72 и 73 кДа. БТШ-73 – главный конституциональный белок этого семейства. У экспериментальных животных в норме он экспрессируется во всех зонах почечной ткани, у человека – преимущественно в клетках дистальных канальцев, в меньшей степени – проксимальных [8]. При экспериментальном нефрите (ПАН-нефрозе) экспрессия БТШ-73 повышается в мезангии, клетках петли Генле, дистальных канальцев, собирательных трубочек, что может быть обусловлено повышенной реабсорбцией белка и служить защитой от повреждающего действия протеинурии [11]. БТШ-72 – индуцибельный белок, экспрессирующийся и в нормальной почке вдоль кортикопапиллярных областей для адаптации клеток мозгового слоя к гипертоническому стрессу (высокой внеклеточной концентрации солей) [8]. Экспрессия этого белка в ткани почки резко возрастает при ишемической и токсической ПН, показано его участие в процессах клеточного восстановления после ишемии-реперфузии [5]. Иммуногистохимические исследования экспрессии БТШ-72 в ткани почки продемонстрировали выраженное накопление этого белка в эпителиоцитах дистальных канальцев, петли Генле и в подоцитах у больных ХГН (МИ, ФСГС, МН), волчаночным нефритом, а также при хроническом интерстициальном нефрите [19].

Мы выявили у пациентов с ХГН экскрецию с мочой общего БТШ-70, что, по-нашему мнению, отражает его локальную экспрессию в ткани почки. Было отмечено увеличение уровня данного белка в моче у больных с прогрессирующим течением нефрита, протекающим с НС и преходящим нарушением функции почек, в то время как у пациентов со стойкой ПН мы наблюдали уменьшение его уровня в моче до следовых количеств. Полученные результаты свидетельствуют об активации по мере нарастания воспаления в почке защитного механизма – локально-почечной экспрессии БТШ-70 как универсальной реакции, направленной на

ограничение воспаления и уменьшение степени повреждения клеток. В подтверждение данного предположения мы выявили достоверную корреляцию между уровнем БТШ-70 в моче и выраженностью воспалительной инфильтрации ткани почек, которая не зависела от морфологической формы ХГН.

Известно, что БТШ-70 помимо повышения содержания внутри клеток могут высвобождаться во внеклеточную среду или экспрессироваться на поверхности клеток с помощью системы МСН [3], и в этом случае их особая протективная роль заключается в контроле хронического иммунного воспаления. Впервые протективная роль БТШ при воспалительных заболеваниях была продемонстрирована при введении экспериментальным животным с аутоиммунным артритом БТШ-60, оказывавшим противовоспалительный эффект [17]. В дальнейшем было показано, что расположенные внутриклеточно БТШ при воспалении и повреждении клеток могут экспрессироваться на их поверхности или выделяться во внеклеточное пространство [15]. Эпитопы собственных БТШ, экспрессируемых в очаге воспаления, распознаются Т-клетками, что приводит к формированию регуляторных противовоспалительных клонов реактивных Т-клеток [2], а именно регуляторных клеток CD4+, CD25+ [6]. Противовоспалительный ИЛ-10 одним из первых выделяется регуляторными клетками в очаге воспаления, он является основным противовоспалительным цитокином, опосредующим многие иммунорегуляторные эффекты БТШ. В результате отмечается «переключение» фенотипа Th1 на Th2 с уменьшением секреции фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$  и повышением уровня противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 [21] не только в Т-лимфоцитах, но также и в мононуклеарных клетках – моноцитах и дендритных клетках [7].

Таким образом, уменьшение экспрессии БТШ в очаге воспаления и БТШ-индуцированной продукции ИЛ-10 мононуклеарными клетками может снижать резистентность к хроническим воспалительным заболеваниям [16], а повышение экспрессии этих белков в ответ на повреждение, наоборот, способствует эффективной иммунорегуляции [13]. Активация экспрессии БТШ клетками почек установлена у больных с различными морфологическими формами ХГН (МИ, ФСГС, МН), а также при остром интерстициальном нефрите в очагах инфильтрации [19]. Напротив, при прогрессирующем хроническом воспалении с развитием фиброза значительного повышения экспрессии БТШ клетками ткани почек не отмечено. В исследовании L. Marzec и соавт. было выявлено снижение степени экспрессии БТШ-72 на поверхности моноцитов периферической крови у пациентов с хроническими заболеваниями почек по сравнению с контролем. При этом выраженное уменьшение моноцитарной экспрессии данных белков отмечалось у больных с тер-

минальной хронической почечной недостаточностью, что сочеталось с развитием системного воспаления [12]. Можно предполагать, что адекватная воспалению экспрессия БТШ на поверхности клеток имеет важное значение для самозащиты почек, особенно с учетом того, что эти белки оказывают протективный эффект при различных хронических воспалительных заболеваниях [18].

В настоящее время рядом исследований продемонстрировано увеличение уровня антител к БТШ, в том числе к БТШ-70, при иммунных и аутоиммунных заболеваниях (системной красной волчанке, ревматоидном артрите, васкулитах и др.). Обсуждается значение этого показателя в оценке активности заболеваний, в некоторых случаях повышение уровня антител к БТШ являлось предиктором неблагоприятного исхода [22]. Их патогенетическое значение и прогностическая роль при иммунной патологии до конца не изучены.

Некоторые исследования уровня антител к БТШ-70 в сыворотке крови больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями продемонстрировали более определенные результаты. Так, X. Zhanq и соавт. показали, что высокое содержание БТШ-70 в сочетании с низким титром антител к этим белкам в сыворотке крови отражает высокий риск прогрессирования атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений в популяции [23]. Согласно данным E. Dulin и соавт., снижение уровня циркулирующих антител к этим белкам имеет неблагоприятное прогностическое значение для развития осложнений ишемической болезни сердца, так как может отражать активный процесс потребления антител в процессе формирования комплексов «антиген-антитело» (БТШ-70-АГ/БТШ-70-АТ) [9].

Ранее Н.А. Мухин и соавт. исследовали уровень антител к БТШ-70 в сыворотке крови у больных ХГН и амилоидозом и показали их увеличение при развитии НС [1]. По нашим данным, уровень антител к БТШ-70 в сыворотке крови и экскреция данных белков с мочой также были в целом повышены у пациентов с активными формами ХГН. Однако у больных с прогрессирующим течением нефрита нами отмечено снижение титра антител к БТШ-70. Кроме того, у пациентов с исходно более низкими титрами антител к этим белкам в сыворотке крови НС характеризовался в дальнейшем тяжелым торпидным течением, несмотря на адекватную иммуносупрессивную терапию.

Таким образом, у больных активным ХГН в ответ на повреждение отмечается активация синтеза защитного БТШ-70, что сопровождается повышением его экскреции с мочой и увеличением выработки антител к этому белку. Однако при наиболее тяжелом течении с выраженным НС и нарушением функции почек при высокой экскреции БТШ-70 с мочой уровень БТШ-70-антител в сыворотке крови снижается. Мы полагаем, что такой спектр мочевых и сывороточных показате-

лей БТШ-70 у больных ХГН отражает выраженность воспалительных изменений в почке и недостаточность защитных механизмов и может рассматриваться как предиктор неблагоприятного прогноза данного заболевания (торпидное течение, плохой ответ на терапию). Необходимы дальнейшее изучение механизмов самозащиты почки и разработка диагностических тестов, информативно и комплексно отражающих изменения в этой системе, что очень важно с клинических позиций для оценки прогноза ХГН и выбора тактики лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А., Ляшко В.Н., Маргулис Б.А. и др. Амилоидоз и антитела к белкам теплового шока // Тер. арх. 1992. №64. С.79-82.
2. Anderton S.M., van der Zee R., Prakken B. et al. Activation of T cells recognizing self 60-kDa heat shock protein can protect against experimental arthritis // J. Exp. Med. 1995. V.181. P.943-952.
3. Basu S., Binder R., Suto R. et al. Necrotic, but not apoptotic cell death releases heat shock proteins, with deliver a partial maturation signal to dendritic cells and activate the NFkB pathway // Int. Immunol. 2000. V.12. P.1539-1546.
4. Beck F.-X., Neuhofer W., Muller E. Molecular chaperones in the kidney: distribution, putative roles and regulation // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2000. V.279. P.203-215.
5. Cowley B.D., Gudapaty S. Temporal alterations in regional gene expression after nephrotoxic renal injury // J. Lab. Clin. Med. 1995. V.125. P.187-199.
6. de Kleer I.M., Wedderburn L.R., Taams L.S. et al. CD4+CD25 bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis // J. Immunol. 2004. V.172. P.6435-6443.
7. Detanico T., Rodrigues L., Sabritto A.C. et al. Mycobacterial heat shock protein 70 induces interleukin-10 production: immunomodulation of synovial cell cytokine profile and dendritic cell maturation // Clin. Exp. Immunol. 2004. V.135. P.336-342.
8. Dinda A.K., Mathur M., Guleria S. et al. Heat shock protein (HSP) expression and proliferation of tubular cells in end stage renal disease with and without haemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant. 1998. V.13. P.99-105.
9. Dulin E., Barreno P.G., Guisasola M.C. Extracellular heat shock protein 70 (HSPA1A) and classical vascular risk factors in a general population // Cell Stress Chaperones. 2010. V.15. P.929-937.
10. Kitamura M., Fine L.G. The concept of glomerular self-defense // Kidney Int. 1999. V.55. P.1639-1671.

11. Komatsuda A., Wakui H., Imai H. et al. Renal localization of the constitutive 73-kDa heat shock protein in normal and PAN rats // *Kidney Int.* 1992. V.41. P.1204-1212.
12. Marzec L., Zdrojewski Z., Liberek T. et al. Expression of Hsp 72 protein in chronic kidney disease patients // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2009. V.43, No.5. P.400-408.
13. Miyata M., Sato H., Sato Y. et al. Significance of endogenous heat shock protein in adjuvant arthritis // *J. Rheumatol.* 1999. V.26. P.2210-2214.
14. Mueller T., Bidmon B., Pichler P. et al. Urinary heat shock protein-72 excretion in clinical and experimental renal ischemia // *Pediatr. Nephrol.* 2003. V.18. P.97-99.
15. Multhoff G., Hightower L.E. Cell surface expression of heat shock proteins and the immune response // *Cell Stress Chaperones.* 1996. V.1. P.167-176.
16. Rao D.V., Watson K., Jones G.L. Age-related attenuation in the expression of the major heat shock proteins in human peripheral lymphocytes // *Mech. Ageing Dev.* 1999. V.107. P.105-118.
17. van Eden W., Tholet J.E.R., van der Zee R. et al. Cloning of the mycobacterial epitope recognized by T lymphocyte in adjuvant arthritis // *Nature.* 1988. V.331. P.171-173.
18. van Eden W., van der Zee R., Prakken B. Heat shock proteins induce T cell regulation of chronic inflammation // *Nature.* 2005. V.5. P.318-330.
19. Venkateshan V.S., Marquet E. Heat shock protein 72/73 in normal and diseased kidneys // *Nephron.* 1996. V.73. P.442-449.
20. Welch W.J. Mammalian stress response: Cell physiology, structure/function of stress proteins, and implication for medicine and disease // *Physiol. Rev.* 1992. V.72. P.1063-1081.
21. Wendling U., Paul L., van der Zee R. et al. A conserved mycobacterial heat shock protein (hsp) 70 sequence prevents adjuvant arthritis upon nasal administration and induced IL-10-producing T cells that cross-react with the mammalian self-hsp70 homologue // *J. Immunol.* 2000. V.164. P.2711-2717.
22. Wu T., Tanguay R.M. Antibodies against heat shock proteins in environmental stresses and diseases: friend or foe? // *Cell Stress Chaperones.* 2006. V.11, No.1. P.1-12.
23. Zhang X., Xu Z., Zhou L. et al. Plasma levels of Hsp 70 and anti-Hsp70 antibody predict risk of coronary syndrome // *Cell Stress Chaperones.* 2010. V.15. P.675-686.