

УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14

К. Г. Щокіна, О. В. Товчига, О. М. Іщенко, С. Ю. Штриголь

Національний фармацевтичний університет

ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Наведені результати дослідження впливу антагоніста рецепторів ІЛ-1 на перебіг ішемічної ГНН у щурів і токсичної (етиленгліколевої) – у мишей. Доведено, що АРІЛ-1 неоднозначно впливає на перебіг ішемічної ГНН у щурів. З одного боку, він демонструє певні нефропротекторні властивості, з іншого боку, негативно впливає на ВФН. Зміни біохімічних та функціональних показників при ГНН на тлі АРІЛ-1 узгоджуються з морфологічними даними. Негативні зміни при застосуванні АРІЛ-1, імовірно, можна пояснити білковою природою препарату, який виявляє подразнювальну дію на структури нефрону. На моделі тяжкого токсичного (етиленгліколевого) ураження нирок АРІЛ-1 виявився неефективним.

Ключові слова: АРІЛ-1; ішемічна гостра ниркова недостатність; токсична гостра ниркова недостатність

ВСТУП

Хвороби нирок — важлива медична та соціальна проблема сучасної медицини. Їх розповсюдженість сягає 11% [4]. Гостра ниркова недостатність (ГНН) є складовою синдрому поліорганної недостатності та однією з причин високої смертності [14, 15]. Частота ГНН становить 200 на 1 млн. населення та складає 5% усіх надходжень до стаціонарів, смертність коливається в межах 30–80% [4]. Проблема лікування та попередження ГНН залишається однією з центральних у нефрології. Існує багато підходів до розуміння механізмів розвитку ГНН, проте часто вони залишаються нез'ясованими [7, 23]. Важливим патогенетичним чинником ураження нирок є ішемія — основна причина розвитку гострого канальцевого некрозу з наступною ГНН [9, 21, 22].

Увагу дедалі привертають імунологічні аспекти розвитку ГНН [18, 19]. Патологічні зміни в паренхимі нирок пов'язані з активацією прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-18 та фактора некрозу пухлини. Останні є вирішальними факторами запальних процесів

та ішемічно-реперфузійних пошкоджень, метаболічних та гемодинамічних порушень при ГНН [5, 11–13, 17, 18, 24, 25]. Припускається, що антицитокінова терапія здатна ефективно попереджувати розвиток системної запальної відповіді та ГНН [15, 26, 29]. Накопичуються дані щодо перспективності використання антицитокінових препаратів у терапії ГНН [5, 6, 27, 28].

Таким чином, оскільки доведена важлива роль ІЛ-1 β у розвитку ГНН, потребує уточнення ефективність антицитокінової терапії, метою роботи стало з'ясування впливу антагоніста рецепторів ІЛ-1 на перебіг ішемічної ГНН у щурів і токсичної (етиленгліколевої) — у мишей. Використано антагоніст рецепторів ІЛ-1 (АРІЛ-1), отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти проведено згідно з правилами гуманного поводження з тваринами Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Вплив АРІЛ-1 на видільну функцію нирок (ВФН) і показники азотистого обміну вивчали на білих щурах самцях масою 170–200 г на моделі ішемічної ГНН. Її відтворювали під наркозом (етамінал-натрію, 40 мг/кг). Після ла-

© К. Г. Щокіна, О. В. Товчига, О. М. Іщенко,
С. Ю. Штриголь, 2010

паротомії на кожну з ниркових ніжок накладати спеціальний затискач на 75 хв із подальшою реперфузією [10].

Для порівняння обрано препарат із доведеною нефропротекторною активністю — хофітол. АРІЛ-1 вводили підшкірно в умовно терапевтичній протизапальній дозі 3 мг/кг один раз на добу протягом 3 діб, хофітол — внутрішньошлунково в дозі 5 мл/кг один раз на добу протягом 7 діб до моделювання ГНН [3, 7].

Стан ВФН оцінювали до початку введення досліджуваних препаратів та після відтворення ГНН. У першу добу ГНН виконували тест із водним навантаженням (3 % від маси тіла у шлунок). На другу-третю добу визначали спонтанний діурез за 24 год [1], після чого тварин виводили з експерименту летальною дозою тіопенталового наркозу, вилучали ліву нирку, печінку та головний мозок. Вміст креатиніну в плазмі крові та сечі визначали за реакцією Яффе, сечовини — за реакцією з діацетилмонооксидом за допомогою стандартних наборів НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна), концентрацію білка в сечі — за реакцією з сульфосаліциловою кислотою, білка у плазмі — з біуретовим реактивом, церулоплазміну — за методом Равіна [2].

ШКФ за ендogenousним креатиніном реабсорбцію води визначали за наступними формулами: $F = (U_{Cr}/P_{Cr}) \times V$, де: F — ШКФ, мл/хв на 100 г; U_{Cr} — концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/мл; P_{Cr} — концентрація креатиніну в сироватці крові, мкмоль/мл; V — діурез, мл/хв на 100 г; $RH_2O = (F - V)/F \times 100\%$; де: RH_2O — реабсорбція води, %; F — ШКФ, мл/хв на 100 г; V — діурез, мл/хв на 100 г [1].

Визначали масові коефіцієнти лівої нирки, печінки та головного мозку і досліджували їхню гістоструктуру (світлова мікроскопія). Органи фіксували 10 % розчином нейтрального формаліну, заливали в парафін. Мікротомні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином. Використовували мікроскоп «Гранум Р60-Люкс» (об'єктив $\times 10$, $\times 40$, окуляр EW10X/22).

У білих мишей самців масою близько 20 г моделювали етиленгліколову ГНН [10]. АРІЛ-1 у дозі 3 мг/кг вводили підшкірно, хофітол у дозі 5 мл/кг — у шлунок за 30 хв до етиленгліколу (10 мл/кг). Реєстрували летальність тварин.

При обліку результатів у вигляді середня \pm стандартна помилка середньої статистичну значущість міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Стьюдента, внутрішньогрупових — за парним критерієм Вілкоксона; у разі реєстрації результатів в альтернативній формі — за кутівим перетворенням Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тотальна ішемія спричиняла глибокі порушення видільної функції нирок. Через 1 добу ішемічної ГНН загинули 2 щури з 10 (20 %). В умовах водного навантаження в групі контрольної патології достовірно змінювались усі показники порівняно з вихідним станом. Спостерігалась олігоанурична стадія ГНН, анурія мала місце в 40 % випадків. Діурез за 2 год знизився у 2,3 рази, ШКФ — у 5,3 рази, реабсорбція води — на 6 %. Зареєстровано масивну протеїнурію: вміст білка в сечі збільшився у 2,8 рази. Екскреція сечовини зменшилась у 3,3 рази, її кліренс — у 45,5 рази (табл. 1). Падіння ШКФ та достовірне підвищення рівня креатиніну (в 3,8 рази) та сечовини в сироватці крові (в 5,1 рази) віддзеркалюють виражену азотемію.

На другу-третю добу в щурів групи контрольної патології за умов спонтанного діурезу спостерігалась поліурічна стадія ГНН. Добовий діурез збільшився у 3,6 рази за рахунок пригнічення реабсорбції (табл. 2). ШКФ наближалась до вихідного рівня. Зростала протеїнурія — вміст білка в сечі збільшився в 4,2 рази, екскреція білка за добу — в 4,8 рази (табл. 2). Прогресувала азотемія: рівень креатиніну в крові збільшився в 4 рази, сечовини — у 8 разів. Кліренс сечовини знизився в 5,4 рази.

На тлі АРІЛ-1 на першу добу ГНН в умовах водного навантаження вираженої олігурії не було (діурез знизився на 34 %), оскільки ШКФ зменшилась тільки на 7 %, а реабсорбція води — на 8,5 % (табл. 1). Анурія була наявною лише в одній тварині (14,3 %). Вміст білка в сечі збільшився в 12,7 рази, екскреція білка за 2 год — в 6,1 рази порівняно з вихідним станом. Спостерігалась також тенденція до зниження екскреції сечовини за 2 год. Кліренс сечовини знизився в 1,8 рази. Вміст креатиніну в крові збільшився в 5,1 рази, сечовини — у 2,6 рази. На другу-третю добу ГНН під дією АРІЛ-1, як і в групі контрольної патології, розвивалась поліурія — діурез зріс у 2,1 рази за рахунок пригнічення реабсорбції майже на 7 % при зниженій у 2,7 рази ШКФ (табл. 2). Спостерігалась гіперазотемія — креатинін крові перевищував вихідний рівень у 6 разів, сечовини — у 4,1 рази. Кліренс сечовини зменшився в 4,3 рази. Екскреція білка зросла у 2,6 рази.

Під дією хофітолу на першу добу ГНН виявлялась олігурія в умовах водного навантаження (табл. 1). Анурію зареєстровано в 2 випадках (22,2 %). Діурез знизився у 6,7 рази за рахунок дуже значного гальмування ШКФ (у 33,5 рази) на тлі зменшення реабсорбції води на 8,1 %. Спостерігалась масивна протеїнурія: вміст білка

Таблиця 1

РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ АРІЛ-1 У ЩУРІВ З ІШЕМІЧНОЮ ГНН (ПЕРША ДОБА, ВОДНИЙ ДІУРЕЗ)

Показники	Моделна патологія		ГНН + АРІЛ-1 (3 мг/кг)		ГНН + хофітол (5 мл/кг)	
	вихідний стан	1 доба ГНН	вихідний стан	1 доба ГНН	вихідний стан	1 доба ГНН
Летальність, %	0	20	0	0	0	0
Діурез, мл/100 г за 2 год	1,34±0,032	0,59±0,021*	2,08±0,54	1,37±0,41	1,73±0,20	0,26±0,07*
ШКФ, мл/хв на 100 г	0,42±0,07	0,08±0,03*	0,41±0,073	0,38±0,03	0,67±0,12	0,02±0,01*
Реабсорбція води, %	96,0±0,76	90,1±1,52*	98,5±0,79	90,0±5,96*	99,7±0,08	91,6±1,8*
Вміст білка в сечі, г/л	0,11±0,03	1,44±0,48*	0,21±0,03	2,66±0,75*	0,14±0,01	2,72±0,70*
Екскреція білка, мг/100 г за 2 год	0,13±0,03	0,36±0,10*	0,45±0,10	2,76±0,97*	0,28±0,06	0,83±0,21*
Концентрація креатиніну в крові, мкМ/л	56,3±7,42	212,2±36,1*	49,20±6,53	252,0±46,6*	34,5±9,19	309,1±12,4*
Концентрація сечовини в крові, мМ/л	4,56±0,63	23,29±3,51*	6,67±0,51	17,30±3,51*	4,85±0,26	39,21±5,83*
Концентрація сечовини в сечі, мМ/л	148,2±22,8	36,5±7,86*	91,6±12,5	84,4±35,2	54,1±7,33	207,4±25,8*
Екскреція сечовини, мкМ/100 г за 2 год	174,4±31,2	52,1±14,7*	182,4±27,5	111,4±24,8	175,4±28,5	75,2±17,4*
Кліренс сечовини, мл/хв × 100 г	0,36±0,04	0,008±0,001*	0,21±0,02	0,12±0,028*	0,64±0,16	0,03±0,007*

Примітка: * - достовірно відносно вихідного стану ($p \leq 0,05$).

в сечі збільшився в 19,4 рази, екскреція білка за 2 год — у 3 рази. Екскреція сечовини за 2 год знизилась у 2,3 рази, кліренс сечовини — у 24,7 рази. Привертає увагу значна ретенційна азотемія — вміст креатиніну в сироватці збільшився в 9 разів, сечовини — у 8,1 рази. Концентрація цих продуктів азотистого обміну була вище, ніж у групах контрольної патології та АРІЛ-1. На другу-третю добу ГНН у групі хофітолу, як і в інших двох групах, спостерігалась поліурія, але її вираженість була меншою завдяки кількісним особливостям змін парціальних функцій нирок (табл. 2). ШКФ залишилась різко зниженою у 5,2 рази, а реабсорбція води — на 5,1 %, що зумовило збільшення добового діурезу порівняно з вихідним в 1,7 рази. Добова екскреція білка підвищилась у 3,7 рази, сечовини — у 1,3 рази, кліренс сечовини — у 2,2 рази. Зберігалась значна гіперазотемія: вміст креатиніну крові був вище за вихідний у 7,4 рази, сечовини — у 7,8 рази. Кліренс сечовини знизився в 11,3 рази. За ступенем падіння ШКФ та зростання азотемії перебіг ішемічної ГНН на тлі хофітолу був гіршим, ніж у групах АРІЛ-1 і навіть контрольної патології.

З метою оцінки стану концентраційної функції нирок розраховано коефіцієнт кореляції між об'ємом сечі та вмістом у ній креатиніну, який у нормі є від'ємним [9]. Ця закономірність спостерігалась у вихідному стані в усіх групах — коефіцієнт складав від — 0,43 до — 0,87 (рис.). За ГНН у групі контрольної патології зв'язок перетворюється на додатний (0,38), що свідчить про значне порушення здатності до концентрування сечі. Проте АРІЛ-1 та хофітол сприяють збереженню концентраційної функції нирок, що доводить від'ємна кореляція між діурезом та рівнем креатиніну в сечі: коефіцієнт становить відповідно — 0,57 і — 0,77 (рис.).

Інтегральною характеристикою перебігу ГНН та ефективності лікування є летальність. На третю добу в групі контрольної патології вона склала 20 %, на тлі хофітолу — 22,2 %. АРІЛ-1 хоча й не викликав значного покращення стану видільної функції нирок, повністю усував летальність (0 %), що є вірогідною відмінністю від груп контрольної патології та хофітолу ($p < 0,05$).

Оскільки ГНН є поліорганною патологією [14,15], досліджено гістоструктуру головного мозку та печінки, а також вміст церулоплазміну

**РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ АРІЛ-1 У ЩУРІВ З ШЕМІЧНОЮ ГНН
(ДРУГА-ТРЕТЯ ДОБА) ЗА УМОВ СПОНТАННОГО ДІУРЕЗУ**

Показники	Модельна патологія		ГНН + АРІЛ-1 (3 мг/кг)		ГНН + хофітол (5 мл/кг)	
	вихідний стан	2-3 доба ГНН	вихідний стан	2-3 доба ГНН	вихідний стан	2-3 доба ГНН
Летальність, %	0	20	0	0	0	22,2
Добовий діурез, мл/100 г	2,25±0,50	8,00±1,5*	3,55±0,38	7,61±1,38*	2,45±0,58	4,17±0,46*
ШКФ, мл/хв на 100 г	0,19±0,04	0,15±0,04	0,35±0,03	0,13±0,04*	0,47±0,14	0,09±0,01*
Реабсорбція води, %	99,7±0,05	98,2±0,64	99,3±0,06	92,7±2,47	99,7±0,05	94,5±0,88*
Вміст білка в сечі, г/л	0,74±0,17	3,10±0,53*	1,64±0,21	2,21±0,42	1,65±0,16	1,42±0,18
Екскреція білка, мг/100 г за добу	1,09±0,30	5,20±0,82*	5,60±1,00	14,51±3,48*	1,88±0,60	6,98±1,12*
Концентрація кретиніну в крові, мкМ/л	56,3±7,42	224,3±35,5*	49,2±6,53	298,0±61,8*	34,5±9,19	257,3±52,5
Концентрація сечовини в крові, мМ/л	4,56±0,63	36,3±5,31*	6,67±0,51	27,1±7,84*	4,85±0,26	37,8±4,91
Концентрація сечовини в сечі, мМ/л	508,6±30,87	209,2±33,00*	232,9±18,27	101,1±8,41*	512,1±25,8	214,8±21,6*
Екскреція сечовини, мкМ/100 г за добу	1130,4±89,2	1748,2±92,2*	807,0±47,2	793,0±181,2	756,9±82,1	995±54,6*
Кліренс сечовини, мл/хв × 100 г	0,174±0,019	0,032±0,006*	0,086±0,014	0,020±0,005	0,180±0,027	0,016±0,002*

Примітка: * - достовірно відносно вихідного стану ($p \leq 0,05$).

та загального білка плазми крові. Їхні зміни можуть відбивати не лише вираженість ГНН, але й функціональний стан печінки. На противагу хофітолу АРІЛ-1 повною мірою нормалізував концентрацію церулоплазміну в крові (табл. 3). Достовірних відмінностей вмісту загального білка в плазмі крові порівняно з інтактним контролем не зареєстровано.

Відбувались зміни відносної маси органів тварин (табл. 4). На третю добу ішемічної ГНН у групі контрольної патології масовий коефіцієнт лівої нирки достовірно збільшився в 1,8 рази, печінки — на 17 %, головного мозку — на 88 %, що свідчить про набряк цих органів. На тлі АРІЛ-1 маса нирки збільшилась в 1,4 рази ($p < 0,05$), головного мозку — на 23 % ($p < 0,05$), а маса печінки порівняно з інтактним контролем навіть зменшилась на 10 % і не мала вірогідних відмінностей. У групі хофітолу відносна маса нирки зростала в 1,6 рази, головного мозку — на 21 %, а печінка майже не відрізнялась за масою від інтактного контролю. Отже, АРІЛ-1 при ГНН зменшує набряк усіх досліджених органів.

Морфологічні дослідження засвідчили наявність значних ділянок некрозу та некробіозу епітелію каналців і клубочків у нирках тварин групи контрольної патології. Збережені островці ниркової паренхіми зазнавали виражених дистрофічних змін, у просвітах каналців був присутній білковий інфільтрат. У деяких гісто-

препаратах недокрив'я судин перемержалося з ділянками повнокровності юкстамедулярної зони, відмічався набряк клубочків. Дані щодо гістоструктури нирок щурів із ГНН, яким вводили АРІЛ-1, відповідають результатам функціональних тестів, за якими не встановлено однозначної нефропротекторної дії. У нирках цих тварин реєстрували значні вогнища некробіозу та некрозу епітелію каналців, набряк і набухання збережених клітин, що узгоджується з глибокими порушеннями процесів реабсорбції (табл. 1, 2), а в просвіті каналців був наявним білковий інфільтрат, що відповідає розвитку вираженої протеїнурії (табл. 1, 2). Деякі сприятливі зміни можна відмітити лише відносно епітелію клубочків, який у більшості тварин зазнавав набряку, але на відміну від щурів групи контрольної патології не перебував у стані некробіозу та некрозу. Це певною мірою співвідноситься з підтриманням ШКФ (табл. 1). Щодо змін ниркового кровообігу, то в більшості гістопрепаратів даної групи виявлялося недокрив'я судин. На тлі введення хофітолу зміни гістоструктури нирок були подібні до таких у групі контрольної патології.

Введення АРІЛ-1 сприяло збереженню гістоструктури печінки в умовах ГНН: у даній групі тварин не реєстрували некробіозу та некрозу гепатоцитів, які були присутніми в більшості нелікованих тварин, а також не спостерігали набряку просторів Діссе, наявного у всіх нелікованих

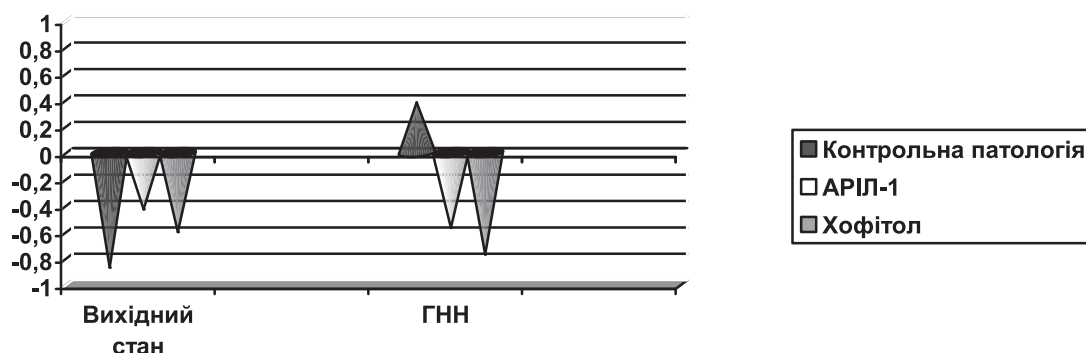


Рис. 1. Кореляція між діурезом та рівнем креатиніну в сечі щурів на тлі використання АРІЛ-1 і хофітолу на другу-третю добу ішемічної ГНН.

Таблиця 3

ВПЛИВ АРІЛ-1 ТА ХОФІТОЛУ НА РІВЕНЬ ЗАГАЛЬНОГО БІЛКА ТА ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ З ІШЕМІЧНОЮ ГНН

Показники	Інтактні тварини, n=9	Контрольна патологія, n=6	АРІЛ-1, n=7	Хофітол, n=6
Загальний білок, г/л	68,10±2,32	64,15±3,23	65,60±2,82	79,58±4,96
Церулоплазмін, мг/л	311,6±36,1	193,3±41,6*	303,9±26,2^	200,5±17,6*

Таблиця 4

ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ АРІЛ-1 І ХОФІТОЛУ НА МАСОВІ КОЕФІЦІЄНТИ НИРКИ, ПЕЧІНКИ ТА ГОЛОВНОГО МОЗКУ НА ТРЕТЮ ДОБУ ІШЕМІЧНОЇ ГНН В ЩУРІВ

Орган	Масовий коефіцієнт, % від маси тіла			
	Інтактний контроль, n=9	Контрольна патологія (ГНН), n=8	ГНН + АРІЛ-1, n=7	ГНН + хо-фітол, n=7
Ліва нирка	0,32±0,02	0,57±0,04*	0,46±0,03*#	0,51±0,06*
Печінка	3,22±0,12	3,76±0,14*	2,89±0,20*#	3,11±0,14#
Головний мозок	0,52±0,02	0,98±0,04*	0,64±0,02*#	0,63±0,03*#

щурів. Однак спостерігались зерниста дистрофія гепатоцитів та нерівномірна повнокровність судин. Сприятливі зміни гістоструктури печінки узгоджуються з нормалізацією вмісту церулоплазміну в крові (табл. 3).

Зміни гістоструктури головного мозку в умовах використаної моделі відбивають переважно вплив загальної інтоксикації та наркозу. Однак, на тлі АРІЛ-1 — сполуки із доведеними церебропротекторними властивостями [10] — не виявлялися дистрофічні зміни нейронів, які в групі контрольної патології реєстрували в більшості гістопрепаратів. Усі останні також характеризувалися недовокрів'ям судин різного ступеня вираженості, в той час як після введення досліджуваного антагоніста рецепторів IL-1 відмічали повнокрів'я судин, хоча й із поодинокими дрібновогнищевими крововиливами.

На жорсткій моделі етиленгліколевого ураження нирок у мишей АРІЛ-1 не виявив здатності запобігти летальності: як і в групі контрольної патології, вона склала 100%. Хофітол зменшив летальність до 62,5% ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

АРІЛ-1 неоднозначно впливає на перебіг ішемічної ГНН у щурів. З одного боку, він демонструє певні нефропротекторні властивості: виявляє тенденцію до зменшення ранньої летальності тварин, попереджує анурію, запобігає зниженню ШКФ та підтримує екскрецію сечовини на першу добу ГНН, зберігає концентраційну функцію нирок, зменшує набряк нирок, печінки та головного мозку. За багатьма з цих показників АРІЛ-1 достовірно переважає дію референс-препарату хофітолу. Ці результати збі-

гаються з даними попередніх досліджень, що доводять протизапальну дію АРІЛ-1 [2]. З іншого боку, АРІЛ-1 негативно впливає на екскрецію білка — збільшує протеїнурію порівняно з показником контрольної патології на другу-третю добу ГНН. Зміни біохімічних та функціональних показників при ГНН на тлі АРІЛ-1 узгоджуються з морфологічними даними. Досліджуваний препарат не захищає канальцевий епітелій від впливу ішемії та не протидіє білковій інфільтрації канальців, але чинить деякий сприятливий ефект щодо епітелію клубочків. Отже, він не забезпечує збереження цілісної структури нефрону, а отже й не здатний до підтримання ниркових функцій в умовах ГНН. Негативні зміни при застосуванні АРІЛ-1, імовірно, можна пояснити білковою природою препарату, який виявляє подразнювальну дію на структури нефрону [16, 20, 21, 24, 26]. На моделі тяжкого токсичного (етиленгліколевого) ураження нирок АРІЛ-1 виявився неефективним. АРІЛ-1 здатний чинити захисний ефект відносно гістоструктури печінки та головного мозку, що важливо з огляду на поліорганність перебігу ГНН.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. — Барнаул: Алтайское книжн. изд-во, 1972. — 199 с.
2. Камышников В. С. Справочник по клиническо-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. — Мн: Беларусь, 2002. — Т. 1. — 2002. — 495 с. Т. 2. — 2002. — 463 с.
3. Коваленко Є. М. Фармакологічне вивчення протизапальної активності антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1): автореф. ... дис. канд. фарм. наук. — Х., 2009 — 19 с.
4. Миронов Л. Л. Особенности интенсивной терапии острой почечной недостаточности у детей // Мед. неотл. сост. — 2005. — № 1. — С. 38–46.
5. Соловьев А. Г. Роль ангиотензина и цитокинов в развитии почечной недостаточности в эксперименте и эффекты антицитокиновой терапии: автореф. ... дис. канд. мед. наук. — С. Пб., 2007. — 21 с.
6. Соловьев А. Г. Провоспалительные цитокининдуцирующие свойства ангиотензина II и механизм антицитокиновых эффектов ингибитора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла / А. Г. Соловьев, Л. Л. Резников, П. Г. Назаров, С. А. Dinarello // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 40–45.
7. Товчига О. В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпоурикемічної дії яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) як основа для створення лікарських засобів: автореф. ... дис. канд. фарм. наук. — Х., 2009. — 21 с.
8. Щокіна К. Г. Церебропротекторні властивості рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 на моделі закритої черепно-мозкової травми / К. Г. Щокіна, С. Ю. Штриголь, О. М. Іщенко // Укр. журн. клін. та лабораторної медицини. — 2010. — Т. 5, № 3. — С. 137–140.
9. Штриголь С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах. — Х: Ависта-ВЛТ, 2007. — 360 с.
10. Штриголь С. Ю. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: [метод. рекомендації] / [С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко та ін.] — К., 2009. — 47 с.
11. Carrero J. Cytokines, atherogenesis, and hypercatabolism in chronic kidney disease: a dreadful triad / [J. Carrero, S. Park, J. Axelson, B. Lindholm et al.] // Semin. Dialys. — 2009. — № 22 (4). — P. 381–386.
12. Descamps-Latscha B. Balance between IL-1 β , TNF- α , and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis / [B. Descamps-Latscha, A. Herbelin, A. Nguyen et al.] // J. Immunol. — 1995. — Vol. 154. — P. 882–892.
13. Faubel S. Cisplatin-induced acute renal failure is associated with an increase in the cytokines interleukin (IL)-1 β , IL-18, IL-6, and neutrophil infiltration in the kidney / [S. Faubel, E. Lewis, L. Reznikov et al.] // J. of Pharmacol. and Experimental Therapeutics. — 2007. — Vol. 322, № 1. — P. 8–15.
14. Friedewald J. J. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure / J. Friedewald, H. Rabb // Kidney International. — 2004. — Vol. 66, № 2. — P. 486–491.
15. Hotamisligil G. S. Inflammation and metabolic disorders // Nature. — 2006. — Vol. 444. — P. 860–867.
16. Huang J. Glucose Promotes the Production of Interleukine-1{beta} and Cyclooxygenase-2 in Mesangial Cells via Enhanced (Pro)Renin Receptor Expression / J. Huang, H. Siragy // Endocrinol. — 2009. — Vol. 150 (12). — P. 5557–5565.
17. Jaber B. Cytokine gene promoter polymorphisms and mortality in acute renal failure /

- [B. Jaber, M. Rao, D. Guo et al.] // Cytokine. — 2004, № 25 (5). — P. 212–219.
18. Kengo F. Role of Cytokines and Chemokines in Renal Ischemia-Reperfusion Injury / Kengo Furuichi, Takashi Wada, Hitoshi Yokoyama, Kenichi Kobayashi // Drug News Perspect. — 2002. — № 15 (8). — P. 477.
 19. Liangos O. Cytokine single nucleotide polymorphism. Role in acute renal failure / O. Liangos, V.S. Balakrishnan, B. J. Pereira, B.L. Jaber // Contrib. Nephrol. — 2004. — Vol. 144. — P. 63–75.
 20. Luis-Ortega M. Role of cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease, glomerulonephritis, and end-stage kidney disease / M. Luis-Ortega, A. Fornoni // Int. J. of Interferon, Cytokine and Mediator Res. — 2010. — № 2. — P. 49–62.
 21. Luiz-Ortega M. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney / M. Luiz-Ortega, M. Ruperez, O. Lorenzo et al. // Kidney Int. Suppl. — 2002. — P. 12–22.
 22. Martinon F. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation / F. Martinon, J. Tschopp // Cell Death Differ. — 2007. — № 14. — P. 10–22.
 23. Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: Final common pathways to end-stage renal failure // Intern Med. — 2004. — Vol. 43. — P. 9–17.
 24. Navarro-Gonzalez J.F. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy / J.F. Navarro-Gonzalez, C. Mora-Fernandez // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — № 19. — P. 433–442.
 25. Ortiz-Munoz G. Suppressors of Cytokine Signaling Abrogate Diabetic Nephropathy / [G. Ortiz-Munoz, V. Lopez-Parra, O. Lopez-Franco, P. Fernandez-Vizarra et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — № 21 (5). — P. 763–772.
 26. Schindler R. Induction of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist during contaminated in vitro dialysis with white whole blood / R. Schindler, S. Krautzig, V. Luft et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — № 11. — P. 101–108.
 27. Segerer S. Role of chemokines for the localization of leukocyte subsets in the kidney / S. Segerer, D. Schlondorff // Semin. Nephrol. — 2007. — № 27. — P. 260–274.
 28. Simmons E. M. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure / E. M. Simmons, J. Himmelfarb, M. T. Sezer et al. // Kidney Intern. — 2004. — Vol. 65, № 4. — P. 1357–1365.
 29. Tetta C., Mariano E., Ronco C., Bellomo R. Removal and generation of inflammatory mediators during continuous renal replacement therapies / C. Tetta, E. Mariano, C. Ronco, R. Bellomo — Kluwer Academic Publishers, Dordrecht., 1998. — P. 143–152.

УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14

Е. Г. Щекина, О. В. Товчига, О. М. Ищенко, С. Ю. Штрыголь

**ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1
НА ПРОТЕКАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Приведены результаты исследования влияния антагониста рецепторов IL-1 на протекание ишемической ОПН у крыс и токсической (этиленгликолевой) — у мышей. Доказано, что АРИЛ-1 неоднозначно влияет на протекание ишемической ОПН у крыс. С одной стороны, он демонстрирует определенные нефропротекторные свойства, с другой — оказывает негативное влияние на ВФП. Изменения биохимических и функциональных показателей при ОПН на фоне АРИЛ-1 подтверждаются данными морфологических исследований. Негативные изменения ВФН при применении АРИЛ-1, вероятно, можно объяснить белковой природой препарата, проявляющего раздражающее действие на структуры нефрона. На модели тяжелого токсического (этиленгликолевого) поражения почек АРИЛ-1 был неэффективен.

Ключевые слова: АРИЛ-1; ишемическая острая почечная недостаточность; токсическая острая почечная недостаточность

UDC 615.015.23:615.21/26:577.175.14

K. G. Shokina, O. V. Tovchiga, O. M. Ishchenko, S.Yu. Shtrygol

**INFLUENCE OF THE RECOMBINANT ANTAGONIST OF RECEPTORS
OF INTERLEUKIN-1 ON LEAKING OF ACUTE EXPERIMENTAL RENAL FAILURE**

The article shows the results of the study of the influence of the antagonist of receptors IL-1 at the leaking of the ischemic ARF at rats and of the toxic (ethylene-glycol) — at mice. It's proved, that ARIL-1 in different ways influences at the leaking of the ischemic ARF at rats. From one side, it shows the definite nephroprotector qualities, from another side — shows the bad influence at SFK. The changes of the biochemical and functional characteristics at ARF against the background of ARIL-1 are confirmed by the facts of the morphological studies. The negative changes of SFK at the application of ARIL-1, probably, can be explained by the protein nature of the preparation, showing the irritating affect at the structures of nephron. On the model of the hard toxic (ethylene-glycol) affection of kidneys ARIL-1 wasn't effective.

Kew words: ARIL-1, ischemic acute renal failure, toxic acute renal failure.

Адреса для листування:

e-mail: acya@ukr.net

Надійшла до редакції:

02.12.2010