

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 ПРИ ПОДАГРІ ТА ПОДАГРИЧНОМУ АРТРИТІ

К.Г.Щокіна

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: рекомбінантний антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1; гіпоурикемічна, протизапальна дія; подагра; подагричний артрит

Наведені результати експериментального дослідження гіпоурикемічної та протизапальної дії рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АІЛ-1) на моделях оксонат-індукованої гіперурикемії та ад'ювантного артриту відповідно. Доведено, що поєднання гіпоурикемічної, урикозуричної та протизапальної активності у АІЛ-1 є надзвичайно корисним для лікування подагри та подагричних артритів, у патогенезі яких запалення відіграє значну роль, а в лікуванні переважно використовуються препарати, що мають велику кількість побічних ефектів: НПЗЗ та глюкокортикостероїди.

Подагра — поліетіологічне захворювання, яке характеризується порушенням пуринового обміну та відкладенням у різних тканинах кристалів уратів у формі моноурату натрію чи сечової кислоти (СК), клінічно проявляється рецидивуючим артритом, утворенням подагричних вузлів (тофусів) та супроводжується ураженням внутрішніх органів [9]. Подагричний артрит є одним з найпоширеніших захворювань суглобів у людей похилого віку [18].

Згідно з сучасними уявленнями про патогенез гіперурикемії підвищення рівня СК є наслідком активності інфламасом — білків імунної системи, які спричиняють розвиток запального процесу [12, 15]. Інфламасома Nalp3 розщеплює неактивну молекулу про-каспазу, активатором якої є кріопірин [15]. Кріопірин розщеплює молекули про-інтерлейкіну-1 та сприяє вивільненню інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), який володіє потужною прозапальною дією [4, 7, 11]. Кристали уратів проникають у хрящ і синовіальну оболонку, де

накопичуються у вигляді голкоподібних кристалів сечокислого натрію (мікрокристалічний артрит). Крізь дефекти хряща МК проникає до субхондральної кістки та обумовлює її деструкцію. Одночасно в синовіальних оболонках виникає синовіт з гіперемією, проліферацією синовіоцитів і лімфоїдною інфільтрацією [17]. Напад подагричного артриту розвивається внаслідок утворення в суглобі преципітатів кристалів урату натрію. Кристали “вкриваються” білковою оболонкою, внаслідок чого у них з'являється здатність ініціювати запальні процеси. Імуноглобулін, який адсорбується на кристалах, активує Fc-рецептори клітин запалення, а поліпроптеїн В, який також належить до білкової оболонки уратів, гальмує фагоцитоз та клітинну імунну відповідь. Таким чином, урати стимулюють продукцію факторів хемотаксису, цитокінів (перш за все, ІЛ-1), простагландинів, лейкотрієнів і кисневих радикалів нейтрофілами, моноцитами та синовіальними клі-

тинами. Крім того, активується виділення лізосомальних ферментів нейтрофілами, які посилюють запальну реакцію, внаслідок чого знижується рН синовіальної рідини, що спричиняє подальше осадження кристалів уратів та створює таким чином хибне коло [2].

Корекція гіперурикемії здійснюється за допомогою урикодепресивних та урикозуричних засобів. Еталонним урикодепресивним препаратом є алопуринол. Використання урикозуричних засобів обмежене, їх призначають як альтернативу алопуринолу при нирковому типі гіперурикемії з недостатнім виведенням МК [16]. Для терапії подагричних артритів зазвичай використовують протизапальні засоби як нестероїдні, так і стероїдні, але гіпоурикемічні властивості їм не притаманні [1, 19]. Отже, створення ефективних та безпечних препаратів з урикозуричною, гіпоурикемічною та протизапальною дією є актуальним завданням.

Оскільки доведена важлива роль ІЛ-1 [1, 10, 13] у розвитку гіперурикемії, подагри та подагричних артритів, було цікаво дослідити гіпоурикемічну та протизапальну дію антагоніста рецепторів ІЛ-1.

Мета дослідження — експериментальне вивчення впливу рекombінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) на перебіг модельної гіперурикемії та ад'ювантного артриту у експериментальних тварин. В якості об'єкта дослідження використано АРІЛ-1, отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

Матеріали на методи

Вивчення гіпоурикемічної дії АРІЛ-1 проводили у співставленні з препаратом порівняння алопуринолом у дозі 10 мг/кг, що використовується в експериментальній практиці, на білих щурах самцях масою 170-200 г на моделі гіперурикемії, яку викликали шляхом внутрішньоочеревинного введення оксонату калію (Aldrich, Німеччина) в дозі 250 мг/кг [14]. Через 2 год відбирали проби крові з судин кінчика хвоста та визначали видільну функцію нирок в умовах водного діурезу; водне навантаження (3% від маси тіла) вводили внутрішньошлунково [9].

Доза АРІЛ-1 3 мг/кг є умовно-терапевтичною за протизапальним ефектом [5], доза алопуринолу 10 мг/кг використовується в експериментах на оксонат-індукованій моделі гіперурикемії [9].

Гіпоурикемічну дію АРІЛ-1 та референс-препарату оцінювали за наступними показниками: рівень сечової кислоти в крові та сечі, екскреція сечової кислоти. Для з'ясування стану видільної функції нирок визначали діурез за 2 год, інтенсивність виведення водного навантаження та екскрецію креатиніну, яка за умов його незмінності клубочкової фільтрації [9].

Вміст сечової кислоти в біологічних рідинах визначали за реакцією з фосфорно-вольфрамовим реактивом, креатиніну — за реакцією Яффе за допомогою стандартних наборів ВТ "Реагент" (Україна) [6]. Екскрецію сечової кислоти та креатиніну визначали за наступними формулами:

$$E_{ua} = U_{ua} \times V, \quad (1)$$

де: E_{ua} — екскреція сечової кислоти, мкмоль/100 г за період дослідження, %;

U_{ua} — концентрація сечової кислоти в сечі, мкмоль/мл;
 V — діурез, мл/100 г за період дослідження;

$$E_{cr} = U_{cr} \times V, \quad (2)$$

де: E_{cr} — екскреція креатиніну, мкмоль/100 г за період дослідження, %;
 U_{cr} — концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/мл;
 V — діурез, мл на 100 г за період дослідження.

Протизапальні властивості АРІЛ-1 вивчали на моделі ад'ювантного артриту (АА) на білих щурах самцях масою 180-200 г. В якості референс-препарату ми обрали класичний протизапальний препарат — диклофенак натрію. Для відтворення моделі АА було використано ад'ювант Фрейнда, який одночасно вводили під шкіру в дистальну третину хвоста щурів з розрахунку 0,1 мл на тварину.

АРІЛ-1 та диклофенак натрію вводили внутрішньом'язово 1 раз на добу з першого дня введення ад'юванту протягом 22 днів, АРІЛ-1 — в умовно-ефективній дозі 3 мг/кг, диклофенак натрію — в дозі ЕД₅₀ для АА — 15,4 мг/кг [3, 8].

Вплив АРІЛ-1 та диклофенаку натрію на розвиток і перебіг АА оцінювали за їх здатністю зменшувати набряк кінцівок, нормалізувати час зсідання крові, за загальною кількістю лейкоцитів, рівнем ШОЕ, вмістом С-реактивного білка (С-РБ) у сироватці крові експериментальних тварин [3], а також проводили морфологічне дослідження суглобів задніх кінцівок. Час зсідання крові, ШОЕ і загальну кількість еритроцитів протягом дослідження реєстрували три рази: вихідний стан, на 12 добу (генералізований артрит у контрольній групі) та наприкінці дослідження — на 22 добу. Вміст С-РБ визначали на 22 добу дослідження. На 22 добу тварин виводили з експерименту в стані евтаназії, ампутувані задні кінцівки фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Після промивки у проточній воді м'язи та шкіру відшаровували. Суглоби піддавали декальцинації у 5% розчині мурашиної кислоти, занурювали у целюлін. Зрізи фарбували

гематоксиліном і еозином та проводили морфологічні дослідження.

Час зсідання крові визначали за Мас і Магро, лейкоцити підраховували в камері Горяєва, ШОЕ визначали за мікрометодом Т.П. Панченкова, рівень С-РБ — імунотурбідиметричним методом за допомогою тест-наборів фірми "Lachema" (Чехія) [6].

У разі обліку результатів у вигляді середня ± стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента, внутрішньогрупових — за парним критерієм Вілкоксона; у разі реєстрації результатів в альтернативній формі — за кутовим перетворенням Фішера.

Результати та їх обговорення

Аналіз кількісних даних у табл. 1 свідчить, що АРІЛ-1 протидіяв розвитку оксонат-індукованої гіперурикемії — концентрація СК у крові піддослідних тварин була достовірно меншою, ніж у групі контрольної патології (урикемія в групі контрольної патології зростає в 8,7 рази, тимчасом як на тлі АРІЛ-1 — у 3,8 рази). Введення алопуринолу сприяло зменшенню концентрації СК в крові щурів в 1,4 рази, що майже в 3 рази поступається дії АРІЛ-1.

Екскреція сечової кислоти в групі щурів, що отримували АРІЛ-1, збільшилась в 2,4 рази ($p < 0,001$), що достовірно вище за аналогічний показник у групі контрольної патології. Це відрізняє дію АРІЛ-1 від алопуринолу, застосування якого сприяло зниженню екскреції сечової кислоти в 1,4 рази порівняно з контрольною патологією. Останнє узгоджується з механізмом дії алопуринолу, як відомо, пов'язаним зі зменшенням синтезу сечової кислоти внаслідок інгібування ферменту ксантиноксидази, що порушує перетворення гіпоксантину на ксантин і далі на СК. Тобто, алопуринол чинить урикодепресивну активність та не впливає на екскрецію сечової кислоти (не чинить урикозуричної дії) [16]. Отримані дані дослідження свідчать

Таблиця 1

Вплив рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 та алопуринолу на концентрацію сечової кислоти в крові, ниркову екскрецію сечової кислоти та креатиніну в умовах гіперурикемії, спричиненої оксонатом калію в щурів (n=25)

| Показник | Контрольна патологія (калію оксонат), n=5 | | АРІЛ-1 у дозі 3 мг/кг, n=5 | | Контрольна патологія (калію оксонат), n=8 | | Алопуринол, 10 мг/кг, n=7 | |
|--|---|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|---|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| | вихідний стан | після введення калію оксонату | вихідний стан | після введення калію оксонату | вихідний стан | після введення калію оксонату | вихідний стан | після введення калію оксонату |
| Вміст СК у плазмі крові, ммоль/л | 0,035±0,01 | 0,303±0,03* | 0,038±0,008 | 0,214±0,01* | 0,078±0,008 | 0,259±0,024* | 0,064±0,007 | 0,177±0,023* |
| Збільшення урикемії, % | 766±255 | | 463±108* | | 256±50 | | 181±34 | |
| Діурез, мл/100 г за 2 год | 1,88±0,25 | 1,75±0,3 | 2,47±0,19 | 3,83±0,56** | 1,80±0,46 | 2,28±0,38 | 2,31±0,26 | 2,27±0,27 |
| Виведення водного навантаження, % | 62,7 | 58,3 | 82,3 | 128,0 | 60,0 | 76,0 | 77,0 | 75,7 |
| Екскреція СК, ммоль/100 г за 2 год | 0,93±0,18 | 1,69±0,3 | 0,93±0,07 | 2,25±0,14 **/** | 0,89±0,10 | 9,43±1,78* | 0,84±0,10 | 6,40±1,16** |
| Збільшення екскреції СК, % | 152±33 | | 246±16* | | 1040±271 | | 737±191 | |
| Екскреція креатиніну, ммоль/100 г за 2 год | 3,13±0,49 | 2,07±0,31 | 2,33±0,24 | 4,26±0,57 **/** | 1,90±0,23 | 2,12±0,35 | 2,73±0,28 | 1,89±0,26*** |

Примітки:

- 1) * — достовірно відносно вихідного стану ($p \leq 0,05$);
- 2) ** — достовірно відносно групи контрольної патології ($p \leq 0,05$);
- 3) *** — достовірно відносно алопуринолу ($p \leq 0,05$).

Таблиця 2

Антиексудативна активність рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну на моделі ад'ювантного артрити у щурів (n=30)

| Дні | Контрольна патологія | АРІЛ-1 | Диклофенак |
|-----------------------|--|------------------------------|------------------------------|
| | Розмір лапи (в умовних одиницях) антиексудативна активність, % | | |
| Вихідний розмір лапи | 49,5±1,4 | 47,7±1,1 | 48,3±1,2 |
| 1 | 62,8±2,5* | <u>55,8±1,6</u> */** 39,1 | <u>54,4±1,3</u> */** 54,1 |
| 3 | 65,1±2,7* | <u>59,1±2,1</u> * 26,9 | <u>57,2±2,0</u> */** 42,9 |
| 5 | 72,4±2,0* | <u>58,4±1,4</u> */** 53,3 | <u>57,9±1,6</u> */** 58,1 |
| 7 | 63,2±1,2* | <u>58,9±1,6</u> */** 18,3 | <u>58,1±1,9</u> */** 28,5 |
| 9 | 60,1±1,9* | <u>55,5±2,0</u> * 26,4 | <u>54,3±1,8</u> */** 43,4 |
| 13 | 57,5±1,5* | <u>52,5±1,9</u> 40,0 | <u>53,6±2,2</u> 33,8 |
| 15 | 63,3±1,0* | <u>53,7±2,3</u> */** 56,5 | <u>56,5±2,0</u> ** 40,6 |
| 19 | 64,1±2,3* | <u>57,5±1,7</u> */** 32,9 | <u>54,4±1,0</u> */** 58,2 |
| 22 | 66,6±2,8* | <u>58,9±1,9</u> */** 34,5 | <u>57,3±1,7</u> */** 47,4 |
| Середня активність, % | - | 36,4 | 45,2 |

Примітки:

- 1) * — відхилення показника достовірно по відношенню до початкового розміру, $p \leq 0,05$;
- 2) ** — відхилення показника достовірно по відношенню до групи контрольної патології, $p \leq 0,05$.

про наявність у АРІЛ-1 не тільки гіпоурикемічної, але й урикозуричної активності.

У групі тварин, які одержували АРІЛ-1, на відміну від контрольної патології та тварин, лікованих алопуринолом, спостерігалось збільшення діурезу в 1,4 рази в порівнянні з вихідним станом тварин ($p < 0,05$). Також у групі тварин, які одержували АРІЛ-1, у порівнянні з вихідним станом було зафіксоване достовірне підвищення екскреції креатиніну в 1,8 рази, що свідчить про участь у механізмі діуретичного ефекту збільшення клубочкової фільтрації. Введення алопуринолу не сприяло збільшенню діурезу та не впливало на екскрецію креатиніну, що відповідає його відомим фармакологічним властивостям.

На моделі АА через 1-2 доби після введення ад'юванту в усіх тварин у групі контрольної патології на місці введення розвилась місцева запальна реакція, яка супроводжувалась значним збільшенням об'єму хвоста та задніх кінцівок. Потім з'явилися щільні вузлики, посилювалися некротичні явища. Після закінчення латентного періоду (15 доба з моменту введення ад'юванту) у тварин спо-

Таблиця 3

Динаміка лейкоцитозу, ШОЕ та часу зсідання крові під впливом рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 та диклофенаку натрію на моделі ад'ювантного артриту у щурів (n=40)

| Групи тварин | Загальна кількість лейкоцитів, $\times 10^9/\text{л}$ | | |
|-----------------------|---|-----------------------|-----------------------|
| | вихідний фон | 12 день | 22 день |
| Інтактна група | 11,6 \pm 1,1 | 12,3 \pm 0,9 | 11,2 \pm 0,9 |
| Контрольна патологія | 10,7 \pm 0,8 | 28,1 \pm 1,3* | 26,3 \pm 1,2* |
| АРІЛ-1 | 12,6 \pm 1,2 | 16,4 \pm 1,1*/** | 14,2 \pm 1,0*/** |
| Диклофенак натрію | 13,4 \pm 1,3 | 16,1 \pm 0,9*/** | 15,1 \pm 1,2*/** |
| ШОЕ, мм/год | | | |
| Інтактна група | 4,6 \pm 0,8 | 5,0 \pm 0,5 | 5,2 \pm 0,7 |
| Контрольна патологія | 4,7 \pm 0,4 | 12,7 \pm 0,1* | 9,1 \pm 0,9* |
| АРІЛ-1 | 4,1 \pm 0,5 | 10,4 \pm 0,7*/**/** | 7,2 \pm 0,8*** |
| Диклофенак натрію | 4,3 \pm 0,4 | 6,8 \pm 0,7** | 4,1 \pm 0,7** |
| Час зсідання крові, с | | | |
| Інтактна група | 97,6 \pm 3,1 | 92,1 \pm 1,8 | 102,4 \pm 1,1 |
| Контрольна патологія | 99,6 \pm 2,4 | 61,4 \pm 2,2*/**/** | 58,0 \pm 2,4*/**/** |
| АРІЛ-1 | 102,8 \pm 1,3 | 92,3 \pm 1,1** | 97,3 \pm 3,6** |
| Диклофенак натрію | 96,2 \pm 1,8 | 100,4 \pm 2,6** | 109,8 \pm 2,5** |

Примітки:

- 1) * — достовірно по відношенню до групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$;
- 2) ** — достовірно по відношенню до групи контрольної патології, $p \leq 0,05$;
- 3) *** — достовірно по відношенню до групи тварин, лікованих диклофенаком натрію, $p \leq 0,05$;
- 4) **** — достовірно по відношенню до показників вихідного фону, $p \leq 0,05$.

стерігали розвиток генералізованого артриту, а саме, повторне посилення ексудації, гіперемію кінцівок, порушення рухомості (табл. 2).

АРІЛ-1 та диклофенак натрію сприяли достовірному зменшенню набряку лапи у щурів (табл. 2). Середня антиексудативна активність АРІЛ-1 за весь час експерименту становила 36,4%, дикло-

фенаку натрію — 45,2%. Достовірної різниці в розмірах набряклих кінцівок у групах тварин, що отримували АРІЛ-1 та референс-препарат, протягом всього дослідження не виявлено.

Відомо, що при запальному процесі спостерігається лейкоцитоз, зміна складу білків плазми крові, зокрема збільшення рівня

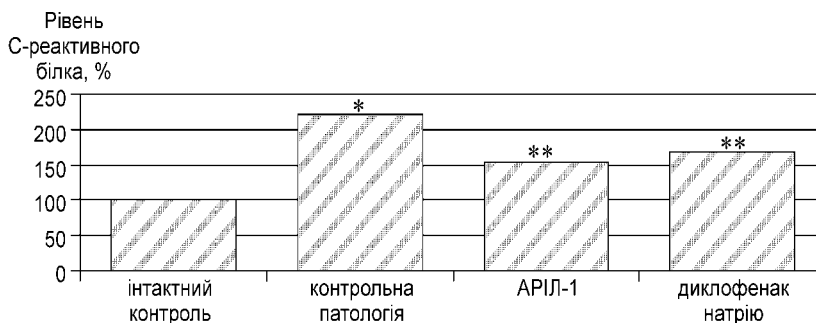


Рис. 1. Вплив АРІЛ-1 та диклофенаку натрію на рівень С-РБ на моделі АА у щурів.

Примітки:

- 1) * — достовірно по відношенню до групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$;
- 2) ** — достовірно по відношенню до групи контрольної патології, $p \leq 0,05$.

С-РБ, а також відбувається підвищення її коагуляційних властивостей [8]. Зростання ШОЕ також свідчить про диспротеїнемію (табл. 3).

Під впливом АРІЛ-1 та диклофенаку натрію загальна кількість лейкоцитів протягом досліду зменшилась в середньому в 1,7-1,9 рази, ШОЕ — в 1,2-2,2 рази порівняно з тваринами контрольної патології. На тлі застосування АРІЛ-1 та диклофенаку натрію відзначали також статистично значущу нормалізацію часу зсідання крові (табл. 3).

На 22 день експерименту в групі контрольної патології рівень С-РБ збільшився на 121%. Застосування АРІЛ-1 сприяло достовірному зменшенню рівня С-РБ на 67%, диклофенаку натрію — на 52% (рис. 1). Зниження вмісту С-РБ, ШОЕ та лейкоцитозу свідчить про зменшення вираженості запальної реакції.

Як показало мікроскопічне дослідження у інтактних тварин надп'яtkово-гомільковий суглоб вкрито фіброзною капсулою. Синовіальні оболонки виступали у суглобову порожнину у вигляді клиноподібних складок. Субсिनоріальна тканина бідна клітинами. Навколосуглобова сполучна тканина добре васкуляризована без ознак клітинної проліферації (рис. 2, фото 1-2). Після інокуляції ад'юванту у суглобі виявлявся патологічний процес, який характеризувався запальною реакцією у капсулі та порожнині суглоба, періартеріальних тканинах, розвитком деструктивних та дистрофічних явищ. Так, поверхня хряща часто ставала нерівною, розплавленою, була порушена його зональна організація, значно зменшена товщина самого хряща. Синовіальні оболонки запально змінені, ставали потовщеними та багатоклітинними. У багатьох випадках знайдені ознаки формування панусу. У періартеріальних тканинах помітна масивна запальна реакція (фото 3-4). Після введення АРІЛ-1 морфологічні ознаки запалення у капсулі суглоба були мінімізовані. Поверхня суглобного хряща достатньо рівна,

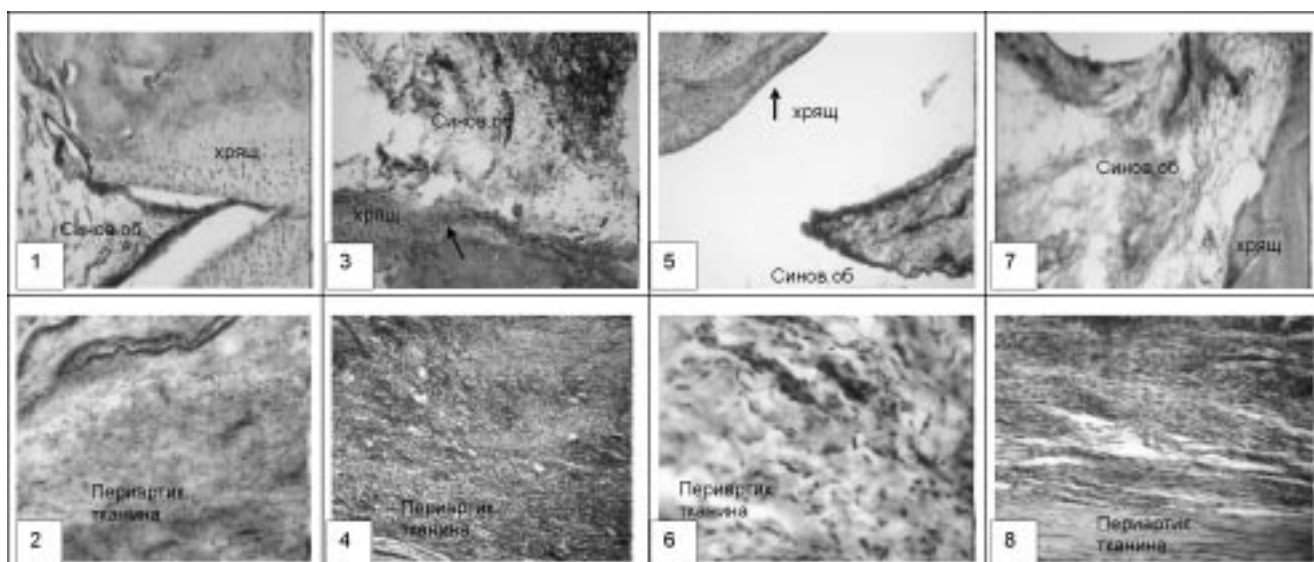


Рис. 2. Над'яtkово-гомiлковий суглоб щура на 22 добу експерименту: 1-2 — iнтaктного; 3-4 — пiсля iнокуляцiї ад'юванту Фрейда; 5-6 — пiсля введення АРІЛ-1 на тлi ад'юванту; 7-8 — пiсля введення диклофенаку натрiю на тлi ад'юванту. Фарбування гематоксилiном та еозином. $\times 200$.

його будова практично співпадає з інтактною. Збільшена також товщина хряща. Синовіальна оболонка не потовщена. Ознаки формування панусу відсутні. Помітно знижено і запальний процес у навколосуглобних тканинах (фото 5-6).

Після введення диклофенаку натрію у щурів хоча і знайдено деяке потоншення та нерівність хряща суглобної поверхні, іноді наростання по краю суглоба панусу, але помітним було уповільнення процесу руйнування хряща. Майже у всіх щурів відмічені помірні прояви запальної реакції та гіперплазія синовіальної оболонки. Запальні процеси у периартикулярних тканинах були на рівні нелікованих тварин (фото 7-8). Порівняно з диклофенаком натрію вплив АРІЛ-1 на морфо-

логічні зміни у над'яtkово-гомiлкових суглобах щурів при експериментальному АА виражено в більшому ступені.

Таким чином, вперше отримано експериментальне обґрунтування протиподагричної дії АРІЛ-1, яка, на відміну від алопуринолу, складається з гіпоурикемічного, урикозуричного, протизапального та, за даними попередніх досліджень, антиоксидантного ефектів, тому АРІЛ-1 може бути рекомендований для застосування в якості ефективного засобу для лікування подагричних артритів.

ВИСНОВКИ

1. На моделі оксонат-індукованої гіперурикемії АРІЛ-1 в дозі 3 мг/кг чинить гіпоурикемічну дію, за якою перевершує алопуринол у дозі 10 мг/кг, та урикозуричну дію.

2. За антиексудативною активністю на моделі АА АРІЛ-1 не поступається, а за впливом на рівень лейкоцитів та час зсідання крові АРІЛ-1 наближається до дії диклофенаку натрію, за результатами морфологічного дослідження переважає активність диклофенаку натрію. Тобто за протизапальною дією в умовах вищезазначеної моделі АРІЛ-1 не поступається референс-препарату.

3. Поєднання гіпоурикемічної, урикозуричної та протизапальної активності у АРІЛ-1 є надзвичайно корисним для лікування подагри та подагричних артритів, у патогенезі яких запалення відіграє значну роль, а в лікуванні переважно використовуються препарати, що мають велику кількість побічних ефектів, зокрема НПЗЗ та глюкокортикостероїди [1, 5, 11].

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабаєва А.Р., Солоденкова К.С., Сергеева С.А. //Вестник ВолГМУ. — 2006. — №4. — С. 15-22.
2. Батян Г.М., Зафранская М.М. //Мед. иммунол. — 2003. — Т. 5, №3-4. — С. 432.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 352-360.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — С.Пб.: ООО "Изд-во Фолиант", 2008. — 552 с.
5. Коваленко Є.М. Фармакологічне вивчення протизапальної активності антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1): Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 2009. — 19 с.
6. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. — Мн: "Беларусь", 1982. — 366 с.

7. Ованесян И.Г. // *Научно-мед. журн.* — 2006. — №4. — С. 8-17.
8. Насонов Е.Л., Фирсов Н.Н., Коротаяев Т.В. и др. Проблема изменения реологических свойств крови при ревматических заболеваниях // *Гемореология и микроциркуляция: Тез. междунар. конф.* — Ярославль, 2003. — С. 27-29.
9. Товчица О.В. // *Фармаком.* — 2008. — №2. — С. 77-82.
10. Dinarello C.A. // *JEM.* — 2005. — Vol. 201, №9. — P. 1355-1359.
11. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — №67. — P. 1112-1125.
12. Hotamisligil G.S. // *Nature.* — 2006. — Vol. 444. — P. 860-867.
13. Ikonomidis I., Lekakis J.P., Nikolaou M. et al. // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 2662-2669.
14. Mai Thanh, Thi Ngulen, Surech Awale et al. // *Biol. Pharm. Bull.* — 2005. — Vol. 28, №12. — P. 2231-2234.
15. Martinon F., Tschopp J. // *Cell Death Differ.* — 2007. — №14. — P. 10-22.
16. Pacher P., Nivorozhkin A., Szabo C. // *Pharmacol. Rev.* — 2006. — Vol. 58. — P. 87-114.
17. Randle J.C., Harding M.W., Ku G. et al. // *Expert Opin. Investig. Drugs.* — 2001. — №10 (7). — P. 1207-1209.
18. Terkeltaub R., Bushinsky D.A., Besker M.A. // *Arthritis Res. Ther.* — 2006. — № 8 (Suppl. 1) — S. 4.
19. Woo P. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — №67. — P. 281-282.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 06.12.2010 р.