УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14

К. Г. Щокіна, С. Ю. Штриголь, С. М. Дроговоз, О. А. Ходаківський

Національний фармацевтичний університет

Вінницький національний медичний університет

ВПЛИВ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 НА КРОВОПОСТАЧАННЯ НИРОК ЗА ІШЕМІЧНОЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Наведені результати дослідження впливу рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) на швидкість ниркового кровообігу за умов ішемічної гострої ниркової недостатності у щурів. Доведено, що АРІЛ-1(15 мг/кг) не впливає на кровобіг у нирковій артерії інтактних щурів. Ішемія нирки у щурів протягом 75 хв приводить до стабільного двократного зниження кровопостачання органа впродовж першої години реперфузії. АРІЛ-1 в 1,5 рази зменшує постішемічне зниження кровообігу в нирковій артерії та відновлює кровопостачання нирок при реперфузії краще за мексидол.

Ключові слова: АРІЛ-1; ішемічна гостра ниркова недостатність; кровопостачання нирок

ВСТУП

Хвороби нирок – важлива медична та соціальна проблема. Їх розповсюдже-ність сягає 11% [2]. Гостра ниркова недостатність (ГНН) є складовою синдрому поліорганної недостатності та однією з причин високої смертності [10, 11]. Час-тота ГНН становить 200 на 1 млн населення, вона зумовлює 5% усіх потраплянь до стаціонарів, смертність коливається в межах 30–80% [2]. Лікування та попередження ГНН – одна з центральних проблем нефрології. Існує багато підходів до розуміння механізмів розвитку ГНН, проте часто вони залишаються нез`ясованими [19]. Важливим патогенетичним чинником ураження нирок є ішемія – основна причина гострого канальцевого некрозу з наступною ГНН [17, 18].

Увагу дедалі привертають імунологічні аспекти патогенезу ГНН [13, 14], пов`язані з активацією прозапальних цитокінів – інтерлейкінів IL-1β, IL-18 і фактора некрозу пухлини. Останні є вирішальними чинниками запальних процесів та ішемічно-реперфузійних пошкоджень, метаболічних та гемодинамічних порушень при ГНН [3, 7–10, 13, 14, 20, 21]. Припускається, що антицитокінова терапія здатна знижувати тяжкість гемодинамічних порушень при ГНН, а також попереджувати системну запальну відповідь [11, 22, 25]. Накопичуються дані щодо перспективності використання антицитокінових препаратів у лікуванні ГНН [3, 4, 23, 24].

Хоча доведено важливу роль IL-1β у розвитку ГНН, необхідне уточнення механізму дії антицитокінових препаратів, тому метою цієї статті стало з'ясування впливу антагоніста рецепторів IL-1 на кровообіг у нирковій артерії в умовах ішемічної ГНН у щурів. Використано рекомбінантний антагоніст рецепторів IL-1 (АРІЛ-1), отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експеримент виконано на білих щурах самцях масою близько 200 г. АРІЛ-1 у дозі 3 мг/кг або мексидол (100 мг/кг), який обрано в якості референт-препарату на підставі нефропротекторних властивостей [1], вводили внутрішньоочеревинно протягом 3 діб, востаннє за 1 год до проведення досліду. Контрольні тварини отримували відповідну кількість 0,9% розчину натрію хлориду. Під наркозом (кетамін, 50 мг/кг внутрішньоочеревинно) на ліву ниркову артерію накладали датчик ультразвукового флоуметра T-106 (Transonic Systems Inc., США), після стабілізації показників вимірювали вихідний кровообіг. Залишаючи датчик

© К. Г. Щокіна, С. Ю. Штриголь, С. М. Дроговоз, О. А. Ходаківський, 2011

Таблиця

ВПЛИВ АРІЛ-1 НА КРОВООБІГ У НИРКОВІЙ АРТЕРІЇ ЗА УМОВ ІШЕМІЧНОЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ЩУРІВ, M±m

Час спостереження	Контроль (n=7)		АРІЛ-1, 15 мг/кг (n=7)		Мексидол, 100 мг/кг (n=7)	
	мл/хв	зміни,%	мл/хв	зміни,%	мл/хв	зміни,%
Вихідний стан						
–	5,23±0,14	–	5,37±0,10	–	5,09±0,10	–
Ішемія 75 хв із подальшою реперфузією						
5 хв	2,38±0,07*	–54,3±0,6	3,41±0,11*#	–36,5±1,2#	2,56±0,08*^	–49,7±1,4#^
10 хв	2,34±0,07*	–55,0±0,6	3,54±0,10*#	–34,1±1,1#	2,60±0,07*#^	–48,9±1,4#^
15 хв	2,38±0,11*	–54,5±1,1	3,73±0,12*#	–30,7±1,4#	2,86±0,08*#^	–43,7±2,0#^
20 хв	2,40±0,11*	–54,2±1,1	3,89±0,11*#	–27,7±0,9#	3,09±0,11*#^	–39,3±2,0#^
30 хв	2,45±0,10*	–53,1±1,1	4,04±0,11*#	–24,8±1,3#	3,66±0,12*#^	–36,5±2,1#^
40 хв	2,46±0,10*	–53,8±0,9	4,27±0,08*#	–20,8±0,7#	3,30±0,12*#^	–35,1±2,0#^
50 хв	2,47±0,08*	–52,8±0,8	4,24±0,07*#	–21,0±0,6#	3,30±0,14*#^	–35,1±2,7#^
60 хв	2,46±0,11*	–53,0±1,0	4,24±0,07*#	–21,0±0,7#	3,27±0,12*#^	–35,7±2,4#^

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p<0,05$): * – з вихідним станом усередині групи; # – із синхронним показником контрольної групи; ^ – із синхронним показником групи тварин, які отримували АРІЛ-1

на судині, на ліву ниркову ніжку накладали мініатюрний затискач на 75 хв і шляхом повного припинення кровообігу відтворювали тяжку ішемічну ниркову недостатність [5]. Після зняття затискача протягом 60 хв визначали кровообіг у нирковій артерії у динаміці реперфузії, починаючи з п'ятої хвилини.

При обліку результатів у вигляді середня ± стандартна помилка середньої статистичну значущість міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Стьюдента, внутрішньогрупових – за парним критерієм Вілкоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ані АРІЛ-1, ані мексидол не впливали на вихідне кровопостачання нирок, яке мало значущі відмінностей з контролем, коливаючись у межах 3% (табл. 1). Це свідчить, що АРІЛ-1 не пригнічує нирковий кровообіг в інтактних тварин.

Після 75-хвилинної ішемії інтенсивність кровопостачання нирок мала суттєві відмінності в різних групах тварин (табл.). У результаті ішемії в контролі швидкість ниркового кровообігу знизилась в середньому на 53–55% та зберігалась на цьому рівні протягом години дослідження. Під дією АРІЛ-1 швидкість кровотоку через 5 хв після ішемії знизилась лише на 36,5%, що достовірно нижче за аналогічний показник у групі контрольної патології.

Протягом наступних 55 хв на тлі АРІЛ-1 спостерігалось відновлення кровообігу, причому вже через 15 хв зниження кровообігу достовірно відрізнялось від показника на 5-й хв реперфузії. Наприкінці дослідження зменшення кровообігу у тварин даної групи складало 21±0,7%. У щурів, що отримували мексидол, через 5 хв після ішемії швидкість ниркового кровообігу знизилась на 49,7%. Це достовірно гірше, ніж у групі тварин, які отримували АРІЛ-1, але достовірно краще, ніж у групі контрольної патології. На відміну від контрольних тварин у групі мексидолу кровообіг вірогідно зростав, починаючи з 15 хв. Через годину після ішемії швидкість кровообігу поступалася вихідній на 35,7%, що достовірно нижче, ніж у групі АРІЛ-1 і достовірно вище, ніж у групі контрольної патології (табл.).

Отже, при ішемічній ГНН блокада рецепторів ІЛ-1 позитивно впливає на стан судин, відновлюючи нирковий кровообіг після усунення оклюзії краще за антиоксидант мексидол. У попередніх дослідженнях визначено, що АРІЛ-1 неоднозначно впливає на перебіг ішемічної ГНН у щурів [6]. З одного боку, він демонструє певні нефропротекторні властивості: виявляє тенденцію до зменшення ранньої летальності тварин, попереджує анурію, запобігає зниженню клубочкової фільтрації та підтримує екскрецію сечовини на першу добу ГНН, сприяє збереженню концентраційної функції нирок, зменшує набряк нирок, печінки та головного мозку. З іншого боку, він не забезпечує збереження цілісної структури нефрону. Результати даного дослідження дозво-

ляють стверджувати, що окремі негативні зміни стану нирок при ГНН під дією АРІЛ-1 зумовлені не посиленням ішемії, оскільки остання зменшується. Ці зміни, імовірно, можна пояснити білковою природою АРІЛ-1 та подразнювальною дією на структури нефрону [12, 16, 17, 20, 22]. Краще відновлення кровопостачання нирок в умовах реперфузії при ішеміч-ній ГНН можна вважати складовою механізму нефропротекторної дії АРІЛ-1.

ВИСНОВКИ

1. Рекомбінантний рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1 (15 мг/кг) не впливає на кровообіг у нирковій артерії інтактних щурів.
2. Ішемія нирки в щурів протягом 75 хв призводить до стабільного двократного зниження кровопостачання органу впродовж першої години реперфузії.
3. АРІЛ-1 в 1,5 рази зменшує постішемічне зниження кровообігу в нирковій артерії та відновлює кровопостачання нирок при реперфузії краще за мексидол.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Аракелян Н. Г. Пат. UA 28140 на корисну модель МПК (2006) А 61 К 31/4425 Застосування мексидолу як нефропротекторного засобу / Н. Г. Аракелян, С. Ю. Штриголь. – №u200708435. – Опубл.: 26.11.2007. – Бюл. № 19. – 4 с.
2. Миронов Л. Л. Особенности интенсивной терапии острой почечной недостаточности у детей / Л. Л. Миронов // Мед. неотл. сост. – 2005. – № 1. – С. 38-46.
3. 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.
4. Соловьев А. Г. Провоспалительные цитокин-индуцирующие свойства ангиотензина II и механизм антицитокиновых эффектов ингибитора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла / А. Г. Соловьев, Л. Л. Резников, П. Г. Назаров, C. A. Dinarello // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 40-45.
5. Штриголь С. Ю. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: [метод. рекоменд.] / С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко та ін. – К., 2009. – 47 с.
6. Щокіна К. Г. Вплив рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 на перебіг експериментальної гострої ниркової недостатності / К. Г. Щокіна, О. В. Товчига, О. В. Синиця, С. Ю. Штриголь // Укр. біофармац. журн. – 2010. – № 6 (11). – С. 24-31.
7. Carrero J. Cytokines, atherogenesis, and hypercatabolism in chronic kidney disease: a dreadful triad / J. Carrero, S. Park, J. Axelsson et al. // Semin. Dialys. – 2009. – № 22 (4). – P. 381-386.
8. 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. T. Nguyen et al. // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154. – P. 882-892.
9. Faubel S. Cisplatininduced acute renal failure is associated with an increase in the cytokines interleukin (IL)-1β, IL-18, IL-6, and neutrophil infiltration in the kidney / [S. Faubel, E. C. Lewis, L. Reznikov et al.] // J. Pharmacol. and Experimental Therapeutics. – 2007. – Vol. 322, № 1. – P. 8-15.
10. Friedewald J. J. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure / J. J. Friedewald, H. Rabb // Kidney International. – 2004. – Vol. 66, № 2. – P. 486-491.
11. Hotamisligil G. S. Inflammation and metabolic disorders / G. S. Hotamisligil // Nature. – 2006. – Vol. 444. – P. 860-867.
12. 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. M. Siragy // Endocrinol. – 2009. – Vol. 150 (12). – P. 5557-5565.
13. 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.
14. Kengo F. Role of cytokines and chemokines in renal ischemia-reperfusion injury / F. Kengo, W. Takashi, Y. Hitoshi, K. Kenichi // Drug News Perspect. – 2002. – № 15 (8). – P. 477.
15. 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.
16. Luis-Ortega M. Role of cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease, glomerulonephritis, and endstage kidney disease / M. Luis-Ortega, A. Fornoni // Int. J. Interferon, Cytokine and Mediator Res. – 2010. – № 2. – P. 49-62.
17. Luis-Ortega M. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and

chemokines in the kidney / [M. Luis-Ortega, M. Ruperez, O. Lorenzo et al.] // Kidney Int. Suppl. – 2002. – P. 12-22.

18. Martinon F. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation / F. Martinon, J. Tschopp // Cell Death Differ. – 2007. – № 14. – P. 10-22.
19. Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: Final common pathways to end-stage renal failure / M. Nangaku // Intern. Med. – 2004. – Vol. 43. P. 9-17.
20. 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.
21. 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.
22. 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. Lufft et al. // Nephrol. Dial Transplant. – 1996. – № 11. – P. 101-108.
23. 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.
24. 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.
25. Tetta C. Removal and generation of inflammatory mediators during continuous renal replacement therapies. In: C. Ronco, R. Bellomo Critical Care Nephrol. – Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998. – P. 143-152.

УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14

Е. Г. Щекина, С. Ю. Штрыголь, С. М. Дроговоз, А. А. Ходаковский

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 НА КРОВОСНАБЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Приведены результаты исследования влияния рекомбинантного антагониста рецепторов интерлейкина-1 (АРИЛ-1) на скорость почечного кровотока в условиях ишемической острой почечной недостаточности у крыс. Доказано, что АРИЛ-1 (15 мг/кг) не влияет на кровоток в почечной артерии интактных крыс. Ишемия почки у крыс в течение 75 мин вызывает стабильное двукратное снижение кровоснабжения органа в течение первого часа реперфузии. АРИЛ-1 в 1,5 раза уменьшает постишемическое снижение кровотока в почечной артерии и восстанавливает кровоснабжение почек при реперфузии лучше мексидола.

Ключевые слова: АРИЛ-1; ишемическая острая почечная недостаточность; кровоснабжение почек

UDK 615.015.23:615.21/26:577.175.14

E. G. Shchokina, S. Yu. Shtrigol, S. M. Drogovoz, O. A. Khodakovskiy

IFLUENCE OF THE RECEPTORS ANTAGONIST INTERLEUKIN-1 ON THE BLOOD SUPPLY OF KIDNEYS AT THE ISHEMIC ACUTE RENAL FAILURE

The article shows the results of study of the influence of the receptors of recom-binant antagonist interleukin-1 (ARIL-1) at the speed of the renal blood supply in conditions of the ischemic acute renal failure at rats. It`s proved that ARIL-1 (15 mg/kg) doesn`t influence at the blood supply in the renal artery of intact rats. Ishemia of kidney at rats during 75 min causes the stabile twofold decay of blood supply of the organ during the first hour of reperfusion. ARIL-1 in 1,5 times reduces the postishemic decay of the blood supply in renal artery and recovers the blood supply of kidneys at reperfusion better than mexidol.

Key words: ARIL-1; ischemic acute renal failure; blood supply of kidneys

Адреса для листування:
61002, м. Харків,вул. Мельникова, 12.
Кафедра фармакології
e-mail: acya@ukr.net

Надійшла до редакції:
01.03.2011