

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЩУРІВ

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

*Національний фармацевтичний університет,
61002, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна,
асуа@ukr.net*

Актуальність. Гостра ниркова недостатність (ГНН) є складовою синдрому поліорганної недостатності та однією з причин високої смертності. 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. Згідно сучасних уявлень, патологічні зміни в паренхимі нирок пов'язані з активацією прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну ІЛ-1 β , який є вирішальним фактором запальних процесів та ішемічно-реперфузійних ушкоджень, метаболічних та гемодинамічних порушень при ГНН. Припускається, що антицитокінова терапія здатна ефективно попереджувати розвиток системної запальної відповіді та ГНН.

Мета дослідження. Метою роботи є з'ясування впливу оригінального рекомбінантного антагоніста рецепторів ІЛ-1 ралейкіну, отриманого у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП, на перебіг ішемічної ГНН у щурів.

Матеріали та методи. Модельну ГНН відтворювали під наркозом (етамінал-натрію, 40 мг/кг). Після лапаротомії на кожну з ниркових ніжок накладали спеціальний затискач на 75 хв. із подальшою реперфузією. Ралейкін вводили підшкірно в умовно-терапевтичній дозі 3 мг/кг один раз на добу протягом 3 діб, препарат порівняння хофітол – внутрішньошлунково в дозі 5 мл/кг один раз на добу протягом 7 діб до моделювання ГНН. Стан видільної функції нирок оцінювали до початку введення досліджуваних препаратів та після відтворення ГНН. В першу добу ГНН виконували тест із водним навантаженням (3% від маси тіла у шлунок). На другу-третю добу визначали спонтанний діурез за 24 години. Вміст

креатиніну в плазмі крові та сечі визначали за реакцією Яффе, сечовини – за реакцією з діацетилмонооксимом за допомогою наборів НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна), концентрацію білка в сечі – за реакцією з сульфосаліциловою кислотою, у плазмі – з біуретовим реактивом, церулоплазміну – за методом Равіна.

Результати. Тотальна ішемія спричиняла глибокі порушення видільної функції нирок. Через 1 добу ішемічної ГНН загинули 2 щура з 10 (20%). В умовах водного навантаження в групі контрольної патології спостерігалась олігоанурична стадія ГНН, анурія мала місце в 40% випадків. Діурез за 2 години знизився в 2,3 разу, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – в 5,3 разу, реабсорбція води зменшилась на 6%. Зареєстровано масивну протеїнурію: вміст білка в сечі збільшився у 2,8 разу. Екскреція сечовини зменшилась у 3,3 разу, її кліренс – у 45,5 разу. Падіння ШКФ та достовірне підвищення рівня креатиніну (в 3,8 разу) та сечовини в сироватці крові (в 5,1 разу) віддзеркалюють виражену азотемію. На другу-третю добу в щурів групи контрольної патології за умов спонтанного діурезу спостерігалась поліурична стадія ГНН. Добовий діурез збільшився в 3,6 разу за рахунок пригнічення реабсорбції. Зростала протеїнурія та азотемія. На тлі ралейкіну на першу добу ГНН в умовах водного навантаження вираженої олігурії не було (діурез знизився на 34%), ШКФ зменшилась на 7%, а реабсорбція води – на 8,5%. Анурія була наявною лише в однієї тварини (14,3%). Вміст білка в сечі збільшився в 12,7 разу, екскреція білка за 2 години – в 6,1 разу порівняно з вихідним станом. Кліренс сечовини знизився в 1,8 разу. Вміст креатиніну в крові збільшився в 5,1 разу, сечовини – в 2,6 разу. На другу-третю добу ГНН під дією ралейкіну, як і в групі контрольної патології, розвивалась поліурія – діурез зріс у 2,1 разу за рахунок пригнічення реабсорбції майже на 7% при зниженій в 2,7 разу ШКФ. Спостерігалась гіперазотемія – креатинін крові перевищував вихідний рівень у 6 разів, сечовини – у 4,1 разу. Кліренс сечовини зменшився в 4,3 разу. Екскреція білка зросла в 2,6 разу. На тлі хофітолу на першу добу ГНН у 2 випадках (22,2%) в умовах водного навантаження виявлялась олігурія. Діурез знизився в 6,7 разу, ШКФ – у 33,5 разу на тлі зменшення реабсорбції води на 8,1%. Мала місце масивна протеїнурія: вміст білка в сечі

збільшився в 19,4 разу, екскреція білка за 2 години – в 3 разу. Екскреція сечовини за 2 години знизилась в 2,3 разу, кліренс сечовини – в 24,7 разу. Привертає увагу значна ретенційна азотемія – вміст креатиніну в сироватці збільшився в 9 разів, сечовини – у 8,1 разу. Концентрація цих продуктів азотистого обміну була вище, ніж в групах контрольної патології та ралейкіну. На другу-третю добу ГНН в групі хофітолу, як і в інших двох групах, спостерігалась поліурія, але її вираженість менша завдяки кількісним особливостям змін парціальних функцій нирок. ШКФ залишилась різко зниженою в 5,2 разу, а реабсорбція води – на 5,1%, що зумовило збільшення добового діурезу порівняно з вихідним в 1,7 разу. Добова екскреція білка підвищилась у 3,7, сечовини – в 1,3, кліренс сечовини – в 2,2 разу. Зберігалась значна гіперазотемія: вміст креатиніну крові був вище за вихідний у 7,4 разу, сечовини – у 7,8 разу. Кліренс сечовини знизився в 11,3 разу. За ступенем падіння ШКФ та зростання азотемії перебіг ішемічної ГНН на тлі хофітолу був гіршим, ніж у групах ралейкіну і контрольної патології. На третю добу в групі контрольної патології летальність склала 20%, на тлі хофітолу – 22,2%. Ралейкін, хоча й не викликав значного покращання стану видільної функції нирок, повністю усував летальність (0%). На противагу хофітолу, ралейкін повною мірою нормалізував концентрацію церулоплазміну в крові.

Висновок. Оригінальний рекомбінантний антагоніст рецепторів IL-1 ралейкін 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, підтримує екскрецію сечовини на першу добу ГНН, зберігає концентраційну функцію нирок. За багатьма з цих показників ралейкін достовірно переважає дію референс-препарату хофітолу. З іншого боку, ралейкін збільшує протеїнурію порівняно з показником контрольної патології на другу-третю добу ГНН. Отже, він не здатний до підтримання ниркових функцій в умовах ГНН. Негативні зміни при застосуванні ралейкіну, імовірно, можна пояснити білковою природою препарату, який виявляє подразнювальну дію на структури нефрону.