



УДК 616.61:616-001.8]-092

В. В. Белявський

## РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 $\beta$ У РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ВТРАТИ ІОНІВ НАТРІЮ З СЕЧЕЮ ЗА УМОВ РОЗ'ЄДНАННЯ ОКИСНЕННЯ І ФОСФОРИЛУВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Уведення 2,4-динітрофенолу викликає розвиток гострої тканинної гіпоксії [8; 12] із роз'єднанням процесів окиснення і фосфорилювання, що може призвести до порушення головного енергозалежного процесу — реабсорбції іонів натрію [7] та розвитку синдрому втрати даного катіона з сечею [2]. У реалізації реакцій ушкодження та розвитку синдрому втрати іонів натрію з сечею певну роль можуть відігравати прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін-1 $\beta$ , який може збільшувати продукцію оксиду азоту (II) [11] із обмеженням прояву механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку. На тлі зростання рівня прозапального цитокіну інтерлейкіну-1 $\beta$  може зазнавати ушкодження каналцевий відділ нефрону [7]. І водночас сьогодні ще недостатньо досліджена патогенетична роль інтерлейкіну-1 $\beta$  у порушенні функції нирок з можливістю розвитку синдрому втрати іонів натрію за умов гіпонатрієвого раціону харчування при гострій тканинній гіпоксії, зумовленій введенням 2,4-динітрофенолу.

**Метою** даного дослідження було з'ясування ролі інтерлейкіну-1 $\beta$  у порушенні функції ни-

рок за умов гіпонатрієвого раціону харчування при гострій тканинній гіпоксії, зумовленій введенням 2,4-динітрофенолу.

### Матеріали та методи дослідження

В експериментах на 40 самцях білих нелінійних щурів масою 0,16–0,20 кг досліджували гостру тканинну гіпоксію, яку моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 0,1%-го розчину 2,4-динітрофенолу дозою 3 мг/кг [8].

Функціональний стан нирок досліджували за умов водного діурезу, для чого щурам внутрішньошлунково металевим зондом вводили 5 % від маси тіла водопровідної води, підігрітої до 37 °С. Об'єм діурезу (V) оцінювали в мілілітрах за 2 год на 100 г піддослідної тварини. Після водного навантаження з метою отримання плазми проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Кров збирали у гепаринізовані пробірки.

Екскрецію іонів натрію (E $\text{Na}^+$ ) оцінювали за формулою:

$$E\text{Na}^+ = V \cdot \text{UNa}^+,$$
де  $\text{UNa}^+$  — концентрація іонів натрію в сечі.

Кліренс іонів натрію (C $\text{Na}^+$ ) вираховували за формулою:

$$C\text{Na}^+ = V \cdot \text{UNa}^+ / P\text{Na}^+,$$

де  $P\text{Na}^+$  — концентрація іонів натрію в плазмі крові [9].

Інтерлейкін-1 $\beta$ , інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлин альфа в плазмі крові визначали імуноферментним методом [1; 3; 5].

Статистичну обробку отриманих даних, включаючи багатофакторний регресійний аналіз, проводили на комп'ютері за допомогою програми "Statgrafics" та "Excell 7.0". Усі дослідження проведені з дотриманням правил для робіт із використанням експериментальних тварин (1977 р.) і положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, які використовуються в експериментах та інших наукових цілях (від 18 березня 1986 р.).

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень показали зростання в плазмі крові концентрацій інтерлейкіну-1 $\beta$  (рис. 1), фактора некрозу пухлин альфа на 78 % ( $p < 0,001$ ) та інтерлейкіну-6 на 49 % ( $p < 0,001$ ) через 2 год після введення 2,4-динітрофенолу



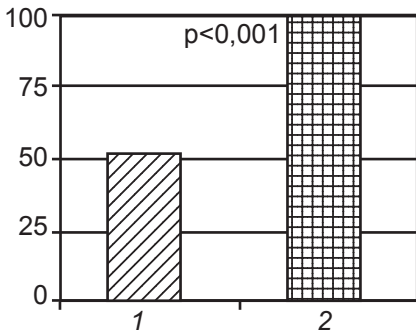


Рис. 1. Концентрація інтерлейкіну-1 $\beta$  в плазмі крові (пг/мл) через 2 год після введення 2, 4-динітрофенолу в дозі 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5 % від маси тіла: 1 — контроль, 2 — введення 2, 4-динітрофенолу;  $p$  — вірогідність різниць порівняно з контролем

дозою 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування.

Функція нирок за умов тканинної гіпоксії через 2 год після введення 2,4-динітрофенолу характеризувалася зниженням діурезу на 19 % ( $p < 0,05$ ). Встановлено зростання екскреції іонів натрію на 42 % ( $p < 0,01$ ) та кліренсу досліджуваного катіона на 43 % ( $p < 0,01$ ).

Проведення багатofакторного регресійного аналізу дало можливість встановити вірогідні кореляційні зв'язки ( $p < 0,05$ ) між концентрацією інтерлейкіну-1 $\beta$  у плазмі крові, екскрецією та кліренсом іонів натрію через 2 год після введення 2,4-динітрофенолу за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5 % від маси тіла (рис. 2).

Крім того, за допомогою багатofакторного регресійного аналізу виявлені вірогідні кореляційні зв'язки ( $p < 0,05$ ) між концентраціями інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлин альфа в плазмі крові через 2 год після введення 2,4-динітрофенолу за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5 % від маси тіла (рис. 3).

Уведення 2,4-динітрофенолу зумовлювало зниження рів-

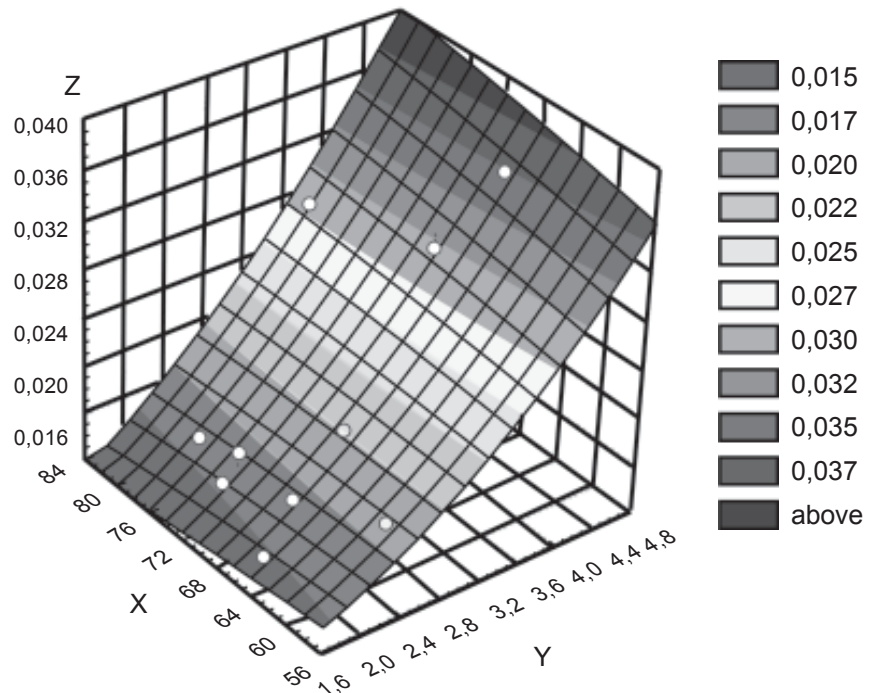
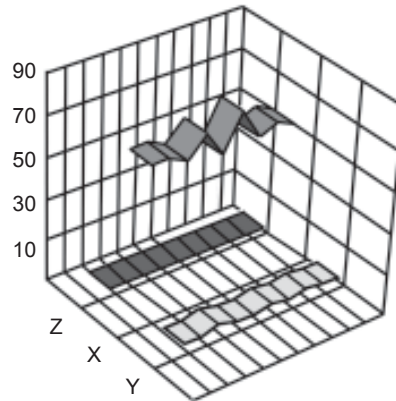


Рис. 2. Вираженість вірогідних кореляційних зв'язків ( $p < 0,05$ ) між концентрацією інтерлейкіну-1 $\beta$  в плазмі крові — X (пг/мл), екскрецією іонів натрію — Y (ммоль/(2 год  $\times$  100 г)) та кліренсом іонів натрію — Z (мл/(2 год  $\times$  100 г)) через 2 год після введення 2,4-динітрофенолу дозою 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі об'ємом 5 % від маси тіла



ня АТФ у ниркових канальцях [8] внаслідок роз'єднання окиснення і фосфорилування із порушенням головного енергозалежного процесу ниркових канальців — реабсорбції іонів натрію, що призводило до розвитку синдрому втрати досліджуваного катіона. Зазначене підтверджено зростанням екскреції іонів натрію та його кліренсу.

Ушкодження бар'єрів кишечника та печінки на фоні енергодефіциту призводило до транслокації ендотоксину із кишечника в кров [6] з подальшим зростанням у крові концентрації фактора некрозу пухлин альфа, який, у свою чергу, викликав підвищення рівня цитокінів інтерлейкіну-1 $\beta$  й

інтерлейкіну-6 [10]. Інтерлейкін-1 $\beta$  внаслідок своїх прозапальних властивостей і здатності до генерації оксиду азоту (II) [11] сприяв розвитку додаткових реакцій ушкодження ниркових канальців та обмежував реактивність механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, що підсилювало прояв синдрому втрати іонів натрію з сечею.

Зазначене підтверджено багатofакторним регресійним аналізом вірогідних кореляційних зв'язків між концентрацією інтерлейкіну-1 $\beta$ , фактора некрозу пухлин альфа, інтерлейкіну-6 у плазмі крові, екскрецією іонів натрію та кліренсу іонів натрію через 2 год після введення 2,4-динітрофенолу



за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі об'ємом 5 % від маси тіла. Такі зміни можна розцінювати як прояв ранніх механізмів розвитку псевдогепаторенального синдрому за умов введення 2,4-динітрофенолу [4].

Таким чином, за умов гіпонатрієвого раціону харчування через 2 год моделювання тканинної гіпоксії після введення 2,4-динітрофенолу встановлено зростання концентрації інтерлейкіну-1 $\beta$  в плазмі крові та розвиток синдрому втрати іонів натрію з сечею зі збільшенням екскреції та кліренсу досліджуваного катіона. Інтерлейкін-1 $\beta$  виявляв вірогідні кореляційні залежності з фактором некрозу пухлин альфа, інтерлейкіном-6 плазми крові, екскрецією та кліренсом іонів натрію, що підтверджено багатofакторним регресійним аналізом.

З'ясування властивостей інтерлейкіну-1 $\beta$  щодо здатності до генерації оксиду азоту (II) у патогенезі псевдогепаторенального синдрому за умов введення 2,4-динітрофенолу залишається актуальним і потребує подальшого вивчення.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Білокий В. В. Роль фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкінів-6,-4 у патогенезі ступенів тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В. В. Білокий, Ю. Є. Роговий // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 4. – С. 36–39.
2. Гоженко А. І. «Приховане» ушкодження проксимального відділу нефрону / А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий, О. С. Федорук // Одеський медичний журнал. – 2001. – № 5. – С. 16–19.
3. Дікал М. В. Роль фактора некрозу пухлин-альфа в патогенезі тубуло-інтерстиційного синдрому за хронічного нефриту Мазугі / М. В. Дікал, Ю. Є. Роговий // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 2. – С. 108–111.
4. Маммаев С. Н. Гепаторенальний синдром 1-го і 2-го типу: современное состояние проблемы / С. Н. Маммаев, А. М. Каримова // Россий-

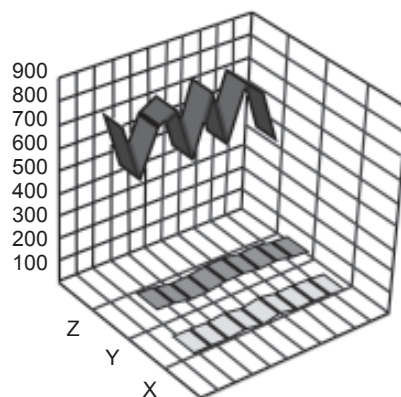
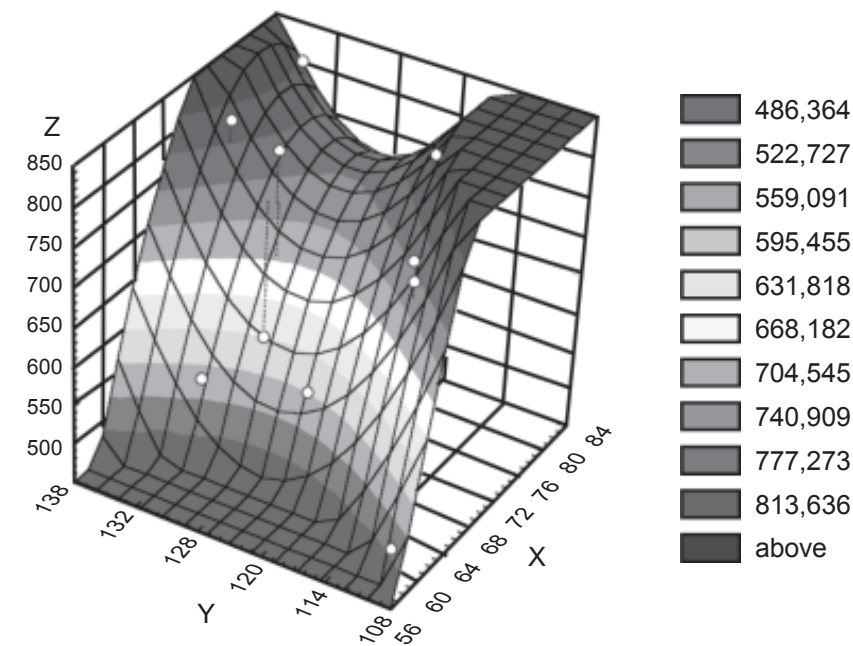


Рис. 3. Вираженість вірогідних кореляційних зв'язків ( $p < 0,05$ ) між концентраціями в плазмі крові інтерлейкіну-1 $\beta$  — X (пг/мл), інтерлейкіну-6 — Y (пг/мл), фактора некрозу пухлин альфа — Z (пг/мл) через 2 год після введення 2,4-динітрофенолу дозою 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі об'ємом 5 % від маси тіла

ский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 4–14.

5. Місцевий імунітет травного тракту / А. А. Стасенко, В. Ф. Саєнко, Ю. А. Діброва [та ін.]. – К. : Три крапки, 2005. – 216 с.

6. Пат. 5601 UA, МПК А61В10/00, G01N33/50 Спосіб діагностики синдрому транслокації / Білокий В. В., Пішак В. П., Роговий Ю. Є., Магалаєс Ю. М., Халтурник М. В. — № 20040705910 ; заявл. 19.07.2004 ; опубл. 15.03.2005, Бюл. № 3.

7. Пішак В. П. Універсальність ушкодження проксимального каналця при захворюваннях нирок / В. П. Пішак, В. В. Білокий, Ю. Є. Роговий // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 72–76.

8. Путилина Ф. Е. Влияние гипоксии и 2,4-динитрофенола на лактатдегидрогеназную реакцию в мозгу, печени и почках / Ф. Е. Путилина, Н. Д. Ещенко // Вопросы медицинской химии. – 1971. – Т. 17, № 2. – С. 161–165.

9. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії : навч.-метод. посібник / В. М. Магалаєс, А. О. Міхеев, Ю. Є. Роговий [та ін.]. – Чернівці : Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с.

10. Robbins Basic Pathology / V. Kumar, Abul K. Abbas, N Fausto, R. Mitchell. – 8th ed. – Philadelphia ; London ; Toronto ; Montreal ; Sydney ; Tokyo : Bsevier Inc., 2007. – 60 p.

11. IL-1-beta induces the coexpression of both nitric oxide synthase and cyclooxygenase by islets of Langerhans: activation of cyclooxygenase by nitric oxide / J. A. Corbett, G. Kwon, J. Turk, M. L. McDaniel // Biochemistry. – 1993. – Vol. 32, N 50. – P. 13767–13770.

12. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease / K. U. Eckardt, C. Rosenberger, J. S. Jurgensen [et al.] // Blood Purif. – 2003. – N 21 – P. 253–257.

