

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.13
doi:

Антипротеинурическая и нефропротекторная активность ряда пептидных препаратов при экспериментальной нефропатии

Сивак К.В.¹, Стосман К.И.^{1,2}, Саватеева-Любимова Т.Н.^{1,2}, Петленко С.В.^{2,3}

¹ ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, лаборатория безопасности лекарственных средств, 197376, Россия, Санкт-Петербург

² ФГБУН ИТ ФМБА России Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Федеральное государственное бюджетное учреждение «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», 194044, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования — изучение антипротеинурической и нефропротекторной активности пептидных препаратов при нефропатии на модели экспериментального аутоиммунного нефрита Хейманна. **Методы.** Данную патологию моделировали на крысах путем введения антигенной суспензии почки материнской особи в полном адьюванте Фрейнда (в/бр). Для оценки эффективности препаратов использовали показатели функции почек и системы иммунитета. **Результаты.** Препарат эпиталамин обладал наибольшим влиянием на скорость клубочковой фильтрации и величину гематурии, кортексин наиболее эффективно уменьшал протеинурию. Тимодепрессин оказывал наиболее выраженное позитивное влияние на уровень общего белка в крови. Эпиталамин и кортексин в наибольшей степени уменьшали уровень общего холестерина. Эпиталамин и тимодепрессин максимально снижали уровень мочевины. Все исследованные препараты в равной мере приводили к нормализации уровня креатинина, функционального состояния иммунитета, сопоставимо повышали уровень кортизола, сниженный при патологии. Препарат эпиталамин, в отличие от тимодепрессина и кортексина, вызывал частичную нормализацию уровня CD8+ T-клеток и подавлял продукцию криоглобулинов. Эпиталамин обладал максимальной суммарной эффективностью в отношении показателей эндотоксикоза. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о значительной клинической эффективности пептидных биорегуляторов в отношении большинства нарушенных показателей функциональной активности почек и иммунной системы, а также эндотоксикоза.

Ключевые слова: нефрит Хейманна, крысы, тимодепрессин, эпиталамин, кортексин.

Для цитирования: Сивак К.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н., Петленко С.В. Антипротеинурическая и нефропротекторная активность ряда пептидных препаратов при экспериментальной нефропатии. Патогенез. 2017; 15(2): 45—51

Для корреспонденции: Сивак Константин Владимирович, канд. биол. наук, зав. лабораторией безопасности лекарственных средств, e-mail: kvsivak@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.11.2016

Antiproteinuric and nephroprotective activity of some peptide drugs in experimental nephropathy

Sivak K.V.², Stosman K.I.^{1,2}, Savateeva-Lyubimova T.N.^{1,2}, Petlenko S.V.^{2,3}

¹ «Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency, 192019, St.-Petersburg, Russian Federation, Bekhterev st., 1

² Research Institute of Influenza, WHO National Influenza Centre of Russia, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 197376, St.-Petersburg, st. Professor Popov, 15/17

The aim of the study was to study the antiproteinuric and nephroprotective activity of some peptide drugs using the model of experimental Heymann active nephritis. **Methods.** Heymann's active nephritis was modeled on rats by injecting an intraperitoneal antigenic suspension of the mother's kidney in Freund's complete adjuvant. To assess the effectiveness of the drugs, indicators of kidney function and immunity system were used. **Results.** The epithalamine was shown to be the most effective drug that increased the glomerular filtration rate and decreased the level of hematuria. Cortexin reduced proteinuria more than the other peptides. The most pronounced positive effect on the level of total protein in the blood was seen with thymodepressin. Epithalamine and cortexin reduced the level of total cholesterol. Epithalamine and thymodepressin maximally decreased the level of urea. All the studied drugs equally led to the normalization of creatinine level and functional immunity, as well as increased the level of cortisol reduced as the result of pathology. Epithalamine normalized the level of CD8+ T-cells and suppressed the

production of cryoglobulins. Epithalamin was the most effective drug reducing endotoxemia. **Conclusion.** The obtained results demonstrated that the use of peptide bioregulators in the treatment had positive effects on the functional activity of kidneys, the immune system and markers of endotoxemia.

Key words: Heymann nephritis, rats, thymodepressin, epithalamin, cortixin.

For citation: Sivak K.V., Stosman K.I., Savateeva-Ljubimova T.N., Petlenko S.V. Antiproteinuric and nephroprotective activity of some peptide drugs in experimental nephropathy. *Pathogenesis. Russian Journal*. 2017; 15(2): 45–51 (in Russ.)

For correspondence: Sivak K.V., e-mail: kvsivak@gmail.com

Funding. The study had no sponsor ship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 23.11.2016

Введение

Мембранозная нефропатия — одна из ведущих причин нефротического синдрома у взрослых, которая может привести к развитию терминальной почечной недостаточности. Данная патология является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, обусловленным выработкой аутоантител к мегалину (gp330) с отложением депозитов иммунных комплексов в почках, активацией комплемента и протеинурией [1]. В основе патогенеза хронического гломерулонефрита, в первую очередь, лежат иммуновоспалительные и гемокоагуляционные процессы, что обуславливает общепринятую и патогенетически обоснованную схему лечения данной патологии: применение иммунодепрессантов (глюкокортикостероиды, неселективные и селективные цитостатики), антикоагулянтов и антиагрегантов [2–7]. В то же время наряду с вышеперечисленными средствами сегодня рассматриваются и другие фармакологические группы лекарственных препаратов, действие которых направлено на замедление прогрессирования хронического гломерулонефрита и развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [3].

Одним из перспективных направлений является поиск лекарственных препаратов пептидной природы, обладающих различными видами иммулотропной активности и противовоспалительным действием, эффективность которых в клинике и эксперименте показана при различных патологических состояниях, включая аутоиммунные заболевания [8–10].

Цель настоящей работы состояла в изучении эффективности препаратов пептидной природы — тимодепрессина, эпителина и кортексина на модели экспериментального активного нефрита Хейманна, являющегося экспериментальной моделью идиопатического мембранозного гломерулонефрита человека.

Тимодепрессин относится к группе синтетических иммунодепрессантов. По химической структуре данный дипептид, состоящий из аминокислотных остатков D-глутаминовой кислоты и D-триптофана (действующее вещество — гамма-D-глутамил-D-триптофан натрия), по сути, является энантиомерным аналогом регуляторного пептида тимуса — тимогена. Основные биологические эффекты тимодепрессина направлены на подавление процессов иммунного воспаления. Тимодепрессин ингибирует реакции гуморального и клеточного иммунитета, обратимо снижает общее количество лимфоцитов периферической крови, способствуя синхронному пропорциональному уменьшению содержания регуляторных субпопуляций Т-клеток (CD4+ CD8+). Препарат подавляет колониеобразование и вступление стволовых клеток-предшественников кроветворения в S-фазу. Тимодепрессин уменьша-

ет количество маркеров активации на лимфоцитах, подавляет пролиферацию Т-клеток, угнетает спонтанную выработку фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), усиливает выработку ИЛ-7, а также значительно подавляет острую реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [10].

Эпиталамин — препарат биоорганического происхождения, содержащий в качестве активного компонента комплекс полипептидов, полученных путем хлороформно-ацетоновой экстракции из ткани эпифиза крупного рогатого скота. Главными механизмами биологической активности эпителина являются: повышение чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к кортикостероидам и активация Т- и В-клеточных механизмов за счет усиления экспрессии дифференцировочных рецепторов лимфоцитов. Кроме этого, препарат стимулирует активность полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов и повышает уровень комплементарной активности сыворотки. Эпиталамин способствует нормализации метаболических процессов, что обусловлено усиленной выработкой минералокортикоидов и стимуляцией водно-солевого обмена [10].

Кортексин — полипептидный препарат, полученный из серого вещества головного мозга крупного рогатого скота по методике, аналогичной той, что используется для получения эпителина. С помощью ВЭЖХ было установлено, что субстанция кортексина разделяется на 8 фракций, среди которых преобладают пептиды (1-я, 5-я и 7-я фракции — более 80%) с молекулярной массой 1–10 кД. Благодаря наличию общих активных центров с другими короткими пептидами (тимоген) кортексин обладает и иммулотропной активностью. Препарат способен усиливать экспрессию рецепторов на Т- и В-лимфоцитах, нормализовать уровень миграционной активности лейкоцитов, индуцированной фитогемагглютинином. Регулирующее действие кортексина в отношении физиологических функций обусловлено его влиянием на аденилатциклазу с последующим уменьшением уровня цАМФ и нормализацией метаболизма клеток-мишеней [10].

В связи с вышеизложенным, применение пептидных препаратов, обладающих иммулотропной активностью, представляется прогрессивным и целесообразным подходом к терапии экспериментального аутоиммунного поражения почек.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 40 белых крысах самца линии Sprague-Dawley. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами обращения с лабора-

торными животными [11]. Эвтаназию проводили путем декапитации под легким эфирным наркозом. Для моделирования активного аутоиммунного нефрита Хейманна (АИГ) крысам внутрибрюшинно вводили антигенную суспензию почки материнской особи в полном адьюванте Фрейнда (1,0 мл полного адьюванта Фрейнда на 20 мг ткани почки) из расчета 100 мкл суспензии на 100 г массы тела животного по следующей схеме: 3-кратная иммунизация с интервалом в 1 день с повторной однократной иммунизацией спустя 21 день в той же дозе [12]. Процедура стратификации в опытные группы после окончания иммунизации выполнялась по следующим критериям:

- а) гематурия;
- б) протеинурия.

В каждую группу изначально (учитывая возможную летальность) включали по 8 крыс — 2 особи с 25% от среднего, 2 особи с 75% от среднего, 4 особи с медианой. Экспериментальные группы: № 1 — контроль, крысы, получавшие физиологический раствор натрия хлорида в дозе 2,5 мл/кг/сут. (в/бр); № 2 — крысы с моделированной патологией, № 3 — крысы, получавшие тимодепрессин (ТД, 165 мкг/кг/сут., в/м); № 4 — крысы, получавшие эпителиамин (ЭП, 820 мкг/кг/сут., в/бр); № 5 — крысы, получавшие кортексин (КТ, 820 мкг/кг/сут., в/м). Растворы препаратов готовили extempore на стерильном физиологическом растворе. Расчеты доз производили, исходя из рекомендованных для человека, с учетом коэффициентов переноса доз на грызунов.

После распределения животных по группам осуществляли экспериментальную терапию изучаемыми препаратами в течение 21 дня (минимальный эффективный курс фармакотерапии). С 22-х по 23-е сутки животных помещали в обменные клетки для сбора мочи и на 24-е сутки подвергали плановой эвтаназии с взятием проб крови для получения сыворотки, плазмы и клеточных элементов для дальнейшего исследования. Эффективность изучаемых препаратов оценивали по клинико-лабораторным показателям функции почек и системы иммунитета крыс [13, 14, 15]. Пробоподготовку для определения различных показателей осуществляли по протоколам фирм производителей. Скорость клубочковой фильтрации оценивали по клиренсу эндогенного креатинина (концентрация креатинина в суточной моче, крови и скорость мочеиспускания, пересчитанная в мл/мин). Степень протеинурии рассчитывали по соотношению уровней белка и креатинина в суточной моче крыс и выражали в мг/г. Гематурию оценивали по количеству дисморфных эритроцитов в осадке мочи после суправитальной окраски по методу Штернгеймера и подсчета в слайд-планшете Нуова-Аптакас.р.л. (Италия). В плазме крови определяли уровень конечных продуктов окисления белков (АОРР) с помощью набора (Immunodiagnostic, Германия) и эффективную (ЭКА)/общую (ОКА) концентрацию альбумина с помощью флуоресцентных реагентов предоставленных «ЗОНД-Альбумин» (Серум-Альфа, Россия) [14]. В сыворотке крови оценивали уровень общего белка, общего холестерина, мочевины и креатинина с помощью стандартных методов лабораторной диагностики. Креатинин измеряли с помощью энзиматического РАР-метода. Использовали коммерческие наборы (Аналитикон, Германия; Диалаб, Австрия). Количественное определение кортизола проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора (DVC, США).

Измерения проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Keylab (BPC+Biosed, Италия), мультифункциональном микропланшетном спектрофотометре Synergy2 (BioTek Instr. Inc., США). Для количественной оценки субпопуляционного состава циркулирующего пула лимфоцитов использовали меченые мышинные антикрысиные моноклональные антитела (PElabeled anti-ratCD45, FITClabeled anti-ratCD3, APClabeled anti-ratCD4, PerCPclabeled anti-ratCD8a, BD Pharmingen). Учет результатов проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с использованием программы CellQuestPro. Определение фракционного состава циркулирующих иммунных комплексов проводили по их седиментации в присутствии различных концентраций полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 Да. Постановку реакции осуществляли согласно стандартной методике.

Статистическая обработка данных

Результаты экспериментов подвергали обработке методами описательной статистики: расчета среднего арифметического (M), стандартного отклонения и ошибки среднего ($\pm m$). Оценку статистической значимости различий производили с помощью непараметрических тестов Краскела—Уоллиса при сравнении межгрупповых показателей и точного U -критерия Манна—Уитни для независимых выборок, сравниваемых попарно. Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Моделирование АИГ привело к развитию у животных (при регистрации через 23 дня после начала эксперимента) типичного мочевого синдрома, характеризующегося уменьшением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), протеинурией и гематурией (рисунок). Все изученные пептидные препараты оказывали положительное терапевтическое влияние на показатели сформировавшегося синдрома комплекса аутоиммунного поражения почек, что выражалось в повышении СКФ и уменьшении уровня протеинурии и гематурии. По влиянию на СКФ и величину гематурии наибольшую эффективность проявил препарат эпителиамин. Протеинурию в большей степени уменьшал кортексин.

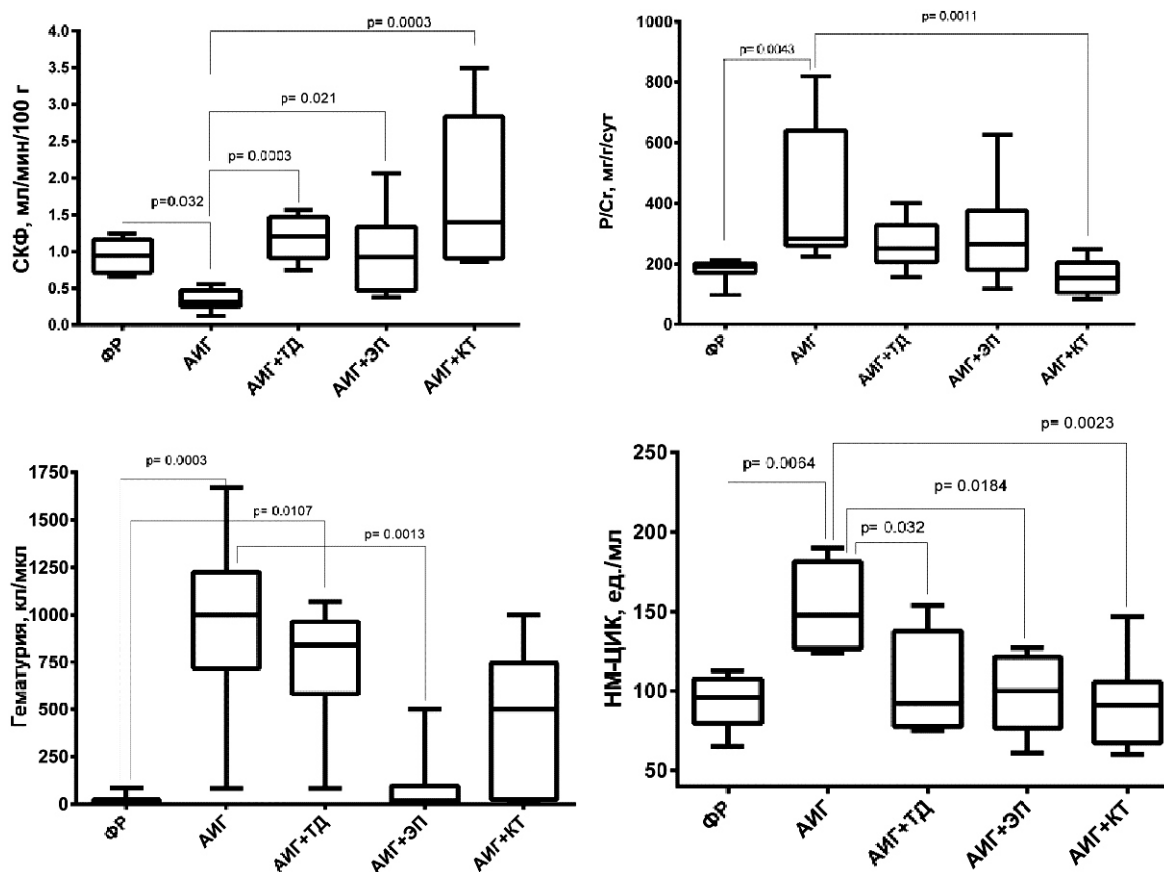
Картина, свойственная нефротическому синдрому, была получена при изучении показателей крови, характеризующих функциональное состояние почек и активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (табл. 1).

Так, у животных из контрольной группы (модель АИГ без лечения) наблюдалось уменьшение концентрации общего белка (ОБ) ($p = 0,040$), что у крыс является показателем синдрома гиперкатаболизма или гипопроотеинемии, связанной с потерей белка с мочой, обусловленной нарушением или утратой функции почек. Наибольшее позитивное влияние на данный показатель было установлено для тимодепрессина ($p = 0,046$). Наблюдалась также вторичная гиперлипидемия, характеризовавшаяся увеличением ($p = 0,0008$) уровня общего холестерина (ОХ) в плазме крови крыс, что связано с нарушением транспорта липидов альбумином крови, редукция которого была выявлена в группах животных, получавших эпителиамин ($p = 0,046$) и кортексин ($p = 0,046$).

Катаболические процессы и нарушенная функция почек у крыс с АИГ привели к накоплению азотистых метаболитов в крови, что проявлялось в умеренной ретенции мочевины ($p = 0,0008$) и креатинина ($p = 0,0008$). Все изученные препараты в одинаковой степени ограничивали гиперазотемию, вероятно, за счет предотвращения прогрессирования иммунокомплексного повреждения почек. Кортексин существенно уступал эпиталамину и тимодеп-

рессину по выраженности гипоазотемической активности, хотя его эффект был статистически значимым ($p < 0,01$). Все исследованные препараты в равной мере приводили к нормализации уровня креатинина плазмы крови.

У опытных животных также было отмечено уменьшение почти в 2 раза уровня кортизола по сравнению с интактными особями, что является характерным для ауто-



Влияние пептидных иммуномодуляторов на скорость клубочковой фильтрации, величину индекса белок-креатинин в суточной моче, величину гематурии, уровень низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов в крови у крыс с аутоиммунным гломерулонефритом ($n = 8$ в каждой группе; Kruskal-Wallis тест, 1-99 перцентили). ФР – контроль, АИГ – аутоиммунный нефрит Хеймана, ТД – тимодепрессин, ЭП – эпиталамин, КТ – кортексин. По оси ординат: изучаемые показатели: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, P/Cr – величина индекса белок-креатинин, НМ-ЦИК – уровень низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов.

Таблица 1

Влияние изучаемых препаратов на биохимические показатели крови

Серии опытов	Показатели (M ± m)				
	Общий белок, г/л	Общий холестерин, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Кортизол, пг/мл
Контроль	81,0 ± 4,1	1,16 ± 0,05	3,48 ± 0,31	24,4 ± 1,5	4,7 ± 0,6
Аутоиммунный нефрит Хеймана (АИГ)	69,3 ± 3,0*	2,22 ± 0,12*	7,54 ± 0,54*	87,6 ± 11,7*	2,5 ± 0,4*
АИГ + тимодепрессин	77,3 ± 2,0 [^]	2,00 ± 0,16*	2,86 ± 0,16 [^]	23,8 ± 2,2 [^]	5,2 ± 0,8 [^]
АИГ + эпиталамин	74,4 ± 2,1	1,75 ± 0,16* [^]	2,85 ± 0,16 [^]	30,6 ± 5,3 [^]	4,7 ± 0,8 [^]
АИГ + кортексин	73,4 ± 4,4	1,81 ± 0,12* [^]	5,25 ± 0,41* [^]	24,6 ± 4,3 [^]	5,6 ± 0,7 [^]

Примечание. В каждой серии опытов было по 8 крыс. * – отличия значимы по сравнению с интактными животными при $p \leq 0,05$; [^] – отличия значимы по сравнению с группой АИГ при $p \leq 0,05$.

иммунных заболеваний и системного воспаления. Все изученные препараты, в целом, показали сопоставимое позитивное влияние на нарушенную функциональную активность почек и систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники. В этом плане эффекты эпиталамина и кортексина представляются вполне закономерными, но довольно сложно объяснимыми для тимодепрессина.

Данные о влиянии препаратов на величину хелперно-супрессорного коэффициента (иммунорегуляторный индекс), отражающего фазу развития иммунного воспаления, представлены в табл. 2. Анализ полученных результатов показал, что у животных из группы АИГ имело место статистически значимое уменьшение содержания в крови цитотоксических лимфоцитов CD8+. Уменьшение относительного содержания общей популяции Т-хелперов — клеток с иммунофенотипом CD4+, реализовалось на уровне тенденции. Тем не менее, асинхронное изменение содержания регуляторных субпопуляций приводило к достоверному повышению величины иммунорегуляторного индекса. Подобное изменение иммунологической реактивности является характерным для острой фазы развития воспалительных процессов, а при развитии аутоиммунных состояний может свидетельствовать о нарастании клеточного дисбаланса регуляторных популяций Т-лимфоцитов, способствующего поддержанию типового иммунопатологического процесса. Наиболее выраженную эффективность в плане нормализации уровня CD8+ Т-клеток, а также величины иммунорегуляторного индекса проявил эпиталамин, что является вполне закономерным с учетом известных системных эффектов препарата. Интерес представляет тот факт, что эпиталамин в отношении нормализации субпопуляционной структу-

ры Т-лимфоцитов оказался достоверно более эффективным, чем иммуносупрессор тимодепрессин. Возможно, что на данной модели развитие аутоиммунного процесса было связано с перераспределением уровня экспрессии глутаматных метаболитных рецепторов Т-лимфоцитов: доминирование экспрессии индуцибельного рецептора первого типа (mGluR 1+) и низкий уровень экспрессии рецепторов второго типа (mGluR 2+), в отношении которых тимодепрессин проявляет наибольшую активность.

При оценке фракционного состава циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у опытных животных было выявлено значительное и достоверное увеличение уровня плохо элиминирующихся, не обладающих способностью к активации системы комплемента и являющихся наиболее токсичными низкомолекулярных ЦИК, что свидетельствует об активации аутоиммунных реакций, участвующих в прогрессировании патологического процесса [8]. Все изученные препараты в одинаковой степени нормализовали уровень данного показателя (рисунок).

Эндотоксикоз, развивающийся при хронических заболеваниях почек, обусловлен снижением СКФ, ретенцией азотистых метаболитов, модификацией белков крови с активизацией моноцитов крови и требует физико-химической или фармакологической коррекции. Прогрессирующая активация моноцитов приводит к гиперпродукции гипохлорита миелопероксидазой, в результате чего активные формы кислорода и хлора атакуют транспортный белок крови альбумин, что сопровождается его окислительной посттрансляционной модификацией.

Как видно из табл. 3, у животных с АИГ наблюдалось резкое увеличение уровня АОРР (в 4,5 раза) по сравнению с группой интактных животных ($p = 0,0008$) и уменьше-

Таблица 2

Влияние изучаемых препаратов на содержание CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов

Серии опытов	Показатели (M ± m)		
	CD4+, %	CD8+, %	Иммунорегуляторный индекс
Контроль	55,1 ± 1,8	44,3 ± 1,1	1,3 ± 0,1
Аутоиммунный нефрит Хеймана (АИГ)	51,0 ± 2,0	24,8 ± 1,3*	2,1 ± 0,1*
АИГ + тимодепрессин	56,9 ± 1,1	27,5 ± 1,4*	2,1 ± 0,1*
АИГ + эпиталамин	54,9 ± 2,2	32,1 ± 1,3*^	1,7 ± 0,1^
АИГ + кортексин	55,8 ± 2,1	28,8 ± 1,9*	2,0 ± 0,2*

Примечание. В каждой серии опытов было по 8 крыс. * — отличия значимы по сравнению с интактными животными при $p \leq 0,05$; ^ — отличия значимы по сравнению с группой АИГ при $p \leq 0,05$.

Таблица 3

Показатели окислительной модификации белков и эндотоксикоза в крови крыс

Серии опытов	Показатели (M ± m)		
	АОРР, мкмоль/л	ЭКА, г/л	ОКА, г/л
Контроль	47,2 ± 13,3	32,5 ± 1,2	57,0 ± 1,6
Аутоиммунный нефрит Хеймана (АИГ)	214,8 ± 23,9*	23,8 ± 0,8*	46,3 ± 2,6*
АИГ + тимодепрессин	75,1 ± 26,0^	24,8 ± 1,7*	48,6 ± 2,9*
АИГ + эпиталамин	46,2 ± 9,6^	28,4 ± 1,5^	52,1 ± 2,7*
АИГ + кортексин	126,4 ± 18,4*^	26,2 ± 1,4*	51,0 ± 3,1

Примечание. В каждой серии опытов было по 8 крыс. АОРР — конечные продукты окисления белков, ЭКА и ОКА соответственно эффективная и общая концентрации альбумина. * — отличия значимы по сравнению с интактными животными при $p \leq 0,05$; ^ — отличия значимы по сравнению с группой АИГ при $p \leq 0,05$.

ние концентраций ЭКА и ОКА ($p = 0,0033$ и $p = 0,0008$ соответственно). Уменьшение ОКА было связано с повышенной потерей этого белка с мочой. ЭКА уменьшалась пропорционально падению уровня ОКА, а также за счет его модификации. Достоверного изменения параметров резерва связывания альбумина и индекса токсичности установлено не было.

В качестве обсуждения хотелось бы сделать акцент на том, что эпиталамин наряду с иммуномодулирующими эффектами вследствие наличия у него адrenoкортикотропной активности (подобной АКТГ) оказывает достоверное позитивное действие на течение АГН подобно фармакотерапии глюкокортикостероидами (преднизолоном), что выражается в увеличении уровня супрессорной активности лимфоцитов и скорости клубочковой фильтрации, в уменьшении проницаемости гломерулярного барьера для эритроцитов. На данной модели иммуноотропные эффекты тимидепрессина проявлялись недостаточно отчетливо, вероятно, ввиду значительного изменения уровня экспрессии определенных лимфоцитарных глутаматных метаболитических рецепторов (mGluR2+), в отношении которых данный дипептид наиболее вероятно проявляет лигандные свойства. Следует отметить, что тимидепрессин дополнительно изучался на другой модели иммунного воспаления почек — тубулоинтерстициального нефрита, где была показана его эффективность в дозовом диапазоне 500—1000 мкг/кг/сут. в острый период (первые 72 часа) развития заболевания [16]. Значимую роль может играть и способность коротких пептидов нормализовать дисбаланс перекисного окисления липидов (ПОЛ) в условиях метаболических нарушений [2, 17, 18], значительно увеличивающего риск неблагоприятного течения и прогноза хронического гломерулонефрита [3].

Выводы

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о наличии у пептидных препаратов, обладающих иммуноотропным действием, значительной антипротеинурической и нефропротекторной активности в условиях модели активного нефрита Хейманна, что позволяет рекомендовать препараты подобного типа для дальнейшего их изучения как в эксперименте, так и для использования в клинической практике у пациентов с аутоиммунными заболеваниями почек, в том числе, в составе комплексной базисной терапии.

Список литературы

1. Арьев А.Л., Изотова А.Б. Современные представления о патогенезе идиопатического мембранозного гломерулонефрита. *Нефрология*. 2004; Т.8, (№4): 92-5.
2. Варга О.Ю., Хейфец Л.М., Волкова Т.О., Кручек М.М. Активность апоптоза лимфоцитов при хроническом гломерулонефрите. *Нефрология и диализ*. 2006;): 151-7.
3. Кайдашев И.П. Роль апоптоза в развитии аутоиммунных заболеваний. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2008; №8:38-46.
4. Ikezumi Y., Kanno K., Karasawa T. et al. The role of lymphocytes in the experimental progressive glomerulonephritis. *Kidney International*. 2004; 66: 1036-48.
5. Burger M.L., Leung K.K., Bennett M.J., Winoto A. T cell-specific inhibition of multiple apoptotic pathways blocks negative selection and causes autoimmunity; 2014. Available at: <https://elifesciences.org/content/3/e03468> (Accepted 2 September 2014)

6. Mountz J.D., Li J., Hsu H.C. Systemic autoimmunity caused by Fas deficiency in macrophages: a new perspective on the first identified autoimmunity gene *Arthritis Rheum*. 2012; 64(3): 609-12

7. Cuda C.M., Agrawal H., Misharin A.V. et. Requirement of myeloid cell-specific Fas expression for prevention of systemic autoimmunity in mice. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(3): 808-20.

8. Константинова Н.А. *Иммунные комплексы и повреждение тканей*. М.: Медицина; 1996. 256 с.

9. Константинова Н.А. *Криоглобулины и патология*. М.: Медицина; 1999. 176 с.

10. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. *Цитомедины*. СПб.: Наука; 1998. 310 с.

11. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В., ред. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. М.: Профиль; 2010. 358 с.

12. Лесиовская Е.Е., Сивак К.В., Николаев В.О., Сябаев Р.Д., Верстакова О.Л., Бобылев В.Г., Богданов А.Н. Методические подходы к доклинической оценке эффективности нефропротекторов. *Ведомости НЦ ЭСМП*. 2007; 2: 91-6.

13. Карпищенко А.И., ред. *Медицинские лабораторные технологии*. СПб.: Интермедика; 2002.

14. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилев Е.М., Козловская Л.В. *Диагностика и лечение болезней почек*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 384 с.

15. О कोरोков А.Н. *Диагностика болезней внутренних органов: Т.5. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек*. М.: Мед.лит.; 2003; с. 512.

16. Поверенный А.М., Виноградова Ю.Е., Дейгин В.И. Геморегуляторные синтетические пептиды. *Терапевтический архив*. 2000; 7: 74-6.

17. Малинин В.В. Репаративные свойства коротких пептидов: молекулярно-иммунологические аспекты. *Palmarium Academic Publishing*. 2012:124.

18. Малинин В.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Сивак К.В. Гиполипидемическое и гипогликемическое действие пептида Lys-Glu-Trp-NH₂ у крыс с сочетанными метаболическими нарушениями. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2013; 156 (9): 313 — 6.

References

1. Ar'ev A.L., Izotova A.B. Modern ideas about the pathogenesis of idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nefrologija*. 2004; 8, (№4): 92-5. (in Russia)
2. Varga O.Ju., Hejfec L.M., Volkova T.O., Kruchek M.M. Activity of lymphocytes apoptosis in chronic glomerulonephritis. *Nefrologija i dializ*. 2006;): 151-7. (in Russia)
3. Kajdashev I.P. The role of apoptosis in the development of autoimmune diseases. *Klinicheskaja immunologija. Allergologija. Infektologija*. 2008; №8:38-46. (in Russia)
4. Ikezumi Y., Kanno K., Karasawa T. et al. The role of lymphocytes in the experimental progressive glomerulonephritis. *Kidney International*. 2004; 66: 1036-48.(in Japan)
5. Burger M.L., Leung K.K., Bennett M.J., Winoto A. T cell-specific inhibition of multiple apoptotic pathways blocks negative selection and causes autoimmunity. 2014. Available at: <https://elifesciences.org/content/3/e03468> (Accepted 2 September 2014)
6. Mountz J.D., Li J., Hsu H.C. Systemic autoimmunity caused by fas deficiency in macrophages: a new perspective on the first identified autoimmunity gene (2012) *Arthritis Rheum*. — 64(3): 609-12
7. Cuda C.M., Agrawal H., Misharin A.V. et. Requirement of myeloid cell-specific Fas expression for prevention of systemic autoimmunity in mice. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(3): 808-20.
8. Konstantinova N.A. Immune complexes and tissue damage. М.: Medicina; 1996. (in Russia)
9. Konstantinova N.A. Cryoglobulins and pathology. М.: Medicina; 1999. (in Russia)
10. Kuznik B.I., Morozov V.G., Havinson V.H. Cytomedines. СПб.: Nauka; 1998.(in Russia)
11. Karkishhenko N.N., Grachev S.V. Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical technology. М.: Profil'; 2010.(in Russia)
12. Lesiovskaya E.E., Sivak K.V., Nikolaev V.O., Sjubaev R.D., Verstakova O.L., Bobylev V.G., Bogdanov A.N. Methodical approaches to preclinical evaluation of nephroprotective efficacy. *Vedomosti NC JeSMP*. 2007; 2: 91-6. (in Russia)
13. Karpishhenko A.I. Medical laboratory technologies. СПб.: Intermedika; 2002.(in Russia)

14. Muhin N.A., Tareeva I.E., Shilov E.M., Kozlovskaya L.V. Diagnosis and treatment of kidney disease. M.: GJeOTAR-Media; 2011. (in Russia)

15. Окорочков А.Н. Diagnosis of diseases of internal organs: V.5. Diagnosis of diseases of the blood system. Diagnosis of kidney diseases. M.: Мед.лит.; 2003. (in Russia)

16. Poverennyi A.M., Vinogradova Ju.E., Deigin V.I. Hemoregulatory synthetic peptides. *Terapevticheskii arkhiv*. 2007; 7: 74-6. (in Russia)

17. Malinin V.V. Reparative properties of short peptides: molecular-immunological aspects. PalmariumAcademicPublishing. 2012: 124. (in Germany)

18. Malinin V.V., Savateeva-Ljubimova T.N., Sivak K.V. Hypolipidemic and hypoglycemic effects of the peptide Lys-Glu-Trp-NH₂ in rats with combined metabolic disturbances. *Bjulljuten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2013;156 (9): 313 – 6. (In Russian)

Сведения об авторах:

Сивак Константин Владимирович (Sivak K.V.), канд. биол. наук, зав. лабораторией безопасностью лекарственных средств

Стосман Кира Иосифовна (Stosman K.I.), канд. биол. наук, старш. науч. сотр.

Саватеева-Любимова Татьяна Николаевна (Savateeva-Ljubimova T.N.), доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр.

Петленко Сергей Викторович (Petlenko S.V.), доктор мед. наук, вед. науч. сотр.