

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
КООРДИНАЦІЙНИЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ОРГАНІВ,
ТКАНИН І КЛІТИН

На правах рукопису

СІРМАН ВІКТОР МІРЧОВИЧ

УДК 616-097:612.084]-08:612.018.2

**ВПЛИВ ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН ЕМБРІОНА ЩУРА НА
ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ
АД'ЮВАНТНОМУ АРТРИТІ ПІРСОНА
(експериментальне дослідження)**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки та техніки України
Гоженко Анатолій Іванович

Київ – 2010

ЗМІСТ

	Стор.
Вступ	3
Розділ 1. Сучасні погляди на етіологію, патогенез і лікування ревматоїдного артриту (огляд літератури)	9
1.1. Сучасні уявлення про імунологічні механізми розвитку ревматоїдного артриту	10
1.2. Роль цитокінів у механізмах ураження суглобів і розвитку вісцеральної патології при ревматоїдному артриті	14
1.3. Сучасні погляди на тактику лікування ревматоїдного артриту	24
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження	36
2.1. Характеристика груп тварин з експериментальною моделлю ревматоїдного артриту	36
2.2. Характеристика біохімічних та імуноферментних методів дослідження	38
2.3. Методи дослідження функціонального стану нирок	40
Розділ 3. Характеристика змін функціонального стану нирок у динаміці експериментального артриту Пірсона	43
Розділ 4. Характеристика динаміки змін протеолізу, фібринолізу і ліпопероксидації у тканині нирок щурів з артритом Пірсона	76
Розділ 5. Характеристика динаміки змін функцій нирок у щурів з артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини	94
Розділ 6. Характеристика динаміки змін внутрішньониркового протеолізу, фібринолізу та пероксидного окислення ліпідів у щурів ад'ювантним артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини	144
Розділ 7. Аналіз та узагальнення одержаних результатів	179
Висновки	206
Рекомендації щодо практичного використання результатів роботи	207
Список використаних джерел	208
Додатки (Акти впровадження)	255

ВСТУП

Актуальність теми. Фундаментальні дослідження останніх років довели здатність трансплантації стовбурових клітин суттєво впливати на перебіг багатьох патологічних процесів, що вказує на перспективу застосування даного методу для лікування хвороб людини [61, 101, 113, 125, 326]. Проте, як і всі нові методи терапії, лікування за допомогою пересадки стовбурових клітин потребує ретельного доклінічного вивчення і патофізіологічного обґрунтування. Одним з тяжких захворювань є ревматоїдний артрит – хронічний імуноопосередкований системний патологічний процес з прогресуючим ураженням суглобів за типом симетричного прогресуючого ерозивного поліартриту з деструкцією хрящової і кісткової тканини та розвитком позасуглобових (вісцеральних) проявів, зокрема, ураженням нирок. Лікування ревматоїдного артрити залишається однією з найбільш складних проблем сучасної ревматології [40, 42, 46].

Відомо, що одним з важких ускладнень ревматоїдного артрити є хронічний гломерулонефрит, прогресуючий характер розвитку якого закономірно призводить до загибелі нефронів, формування хронічної хвороби нирок з вислідом у хронічну ниркову недостатність [18, 56, 85].

Не зважаючи на досить тривалу історію пошуку методів лікування хворих з гломерулонефритом, вони залишаються в основному симптоматичними та малоефективними. Безумовно, це, в першу чергу, пов'язано з обмеженістю знань імунних механізмів патогенезу. Водночас необхідно звернути увагу на те, що у нирках при імунокомплексному нефриті відбувається типовий імунний процес, від розвитку якого залежить перебіг захворювання. Причому, основним патогенетичним ланцюгом його можемо вважати співвідношення між процесами альтерації (особливо вторинної) та регенерації (проліферації), тому модуляція цього співвідношення може бути одним із головних напрямків патогенетичної терапії гломерулонефриту. Можливості такого впливу значно зросли у зв'язку з клінічним використанням стовбурових клітин. Проте патогенетичного

обґрунтування використання стовбурових клітин при хронічному аутоімунному гломерулонефриті не має.

Таким чином, основні патогенетичні механізми ураження суглобів і тканин інших органів при ревматоїдному артриті є досить чітко окресленими. В експерименті у тварин з різними моделями ревматоїдного артриту з'ясовано вплив лікарських засобів на імунну систему, цитокіни, процеси протеолізу і ліпопероксидації, згортання крові та фібринолізу. Лімфо-моноцитарна інфільтрація визначена як морфологічний субстрат хронізації ревматоїдного запалення. Водночас вплив трансплантації стовбурових клітин на зазначені механізми розвитку і хронізації імунного запалення при ревматоїдному артриті, у тому числі нирках, залишається практично не з'ясованим.

З точки зору перспективи застосування трансплантації стовбурових клітин у клініці, надзвичайно важливим є з'ясування механізмів терапевтичної дії пересаджених клітин. Серед таких варто звернути особливу увагу на зміни цитокінової регуляції імунної відповіді, протеолізу і фібринолізу, пероксидного окислення ліпідів і клітинної інфільтрації в нирках, оскільки останні при ревматоїдному артриті зазнають ураження найчастіше.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Координаційного центру трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України “В експерименті та клініці визначити ефективність трансплантації стовбурових клітин, тканин ембріофетального і позафетального походження та тканинної терапії за Філатовим при імунно- і онкопатологічних процесах, панкрео- і колоногенних перитонітах, старінні та порушенні функції репродуктивної системи” (номер державної реєстрації 0107U01175). Автор є співвиконавцем зазначеної НДР. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією МОЗ і АМН України „Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 68 від 11.12.2008 р.).

Мета роботи. З'ясувати механізми впливу трансплантації ембріональних прогеніторних клітин на перебіг хронічного запального процесу в нирках у щурів з експериментальним ад'ювантним артритом Пірсона.

Завдання дослідження:

1. Визначити динаміку змін екскреторної функції нирок і ниркового транспорту іонів натрію і калію у щурів з артритом Пірсона.
2. Дослідити динаміку змін функціонального стану нирок у щурів з артритом Пірсона після трансплантації ембріональних прогенітоних клітин.
3. З'ясувати вплив трансплантації ембріональних прогенітоних клітин на динаміку змін інтенсивності протеолізу і фібринолізу та морфологію тканини нирок у щурів з експериментальним артритом Пірсона.
4. Дослідити вплив трансплантації ембріональних прогенітоних клітин на динаміку змін інтенсивності пероксидного окислення ліпідів у тканині нирок у щурів з експериментальним артритом Пірсона.
5. Визначити динаміку змін вмісту цитокінів в тканині нирок у щурів з експериментальним артритом Пірсона після трансплантації ембріональних прогенітоних клітин.
6. Патогенетично обґрунтувати можливість застосування трансплантації ембріональних прогеніторних клітин у лікуванні ревматоїдного артриту з метою попередження ниркових уражень.

Об'єкт дослідження: саногенетичні механізми трансплантації ембріональних прогеніторних клітин при експериментальному артриті Пірсона.

Предмет дослідження: протеоліз, фібриноліз, пероксидне окислення ліпідів, цитокіни, функція нирок.

Методи дослідження: патофізіологічні, фізіологічні, біохімічні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Показано, що у щурів при експериментальному ад'ювантному артриті Пірсона виникають порушення екскреторної та іонорегулюючої функції нирок з подальшим прогресування та максимумом патологічних змін через 12 місяців спостереження.

Уперше встановлено, що трансплантація ембріональних прогеніторних клітин у щурів з артритом Пірсона значно покращує екскреторну функцію нирок і каналцевий транспорт іонів натрію, різко зменшує інтенсивність у

кірковій речовині нирок протеолізу і неферментативного фібринолізу, підсилює ферментативний фібриноліз, знижує вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду, що відбувається на тлі значного зниження рівня інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-12, інтерферону- γ і фактора некрозу пухлин α та підвищення вмісту інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-10 і трансформувального фактора росту β_1 .

Вперше з'ясовано, що трансплантація ембріональних прогеніторних клітин запобігає хронізації патологічного процесу в нирках щурів з артритом Пірсона за рахунок імунного відхилення (значного зменшення індексу співвідношення цитокінів Th1/Th2-типів), що реалізується через протизапальні та імуносупресивні ефекти інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-10 і трансформувального фактора росту β_1 .

Практичне значення одержаних результатів. Експериментальні результати дисертаційного дослідження дозволили науково обґрунтувати причинно-наслідковий зв'язок між трансплантацією ембріональних прогеніторних клітин та зниженням інтенсивності механізмів імунного запалення у щурів з артритом Пірсона, які призводять до уражень структур і порушень функціонального стану нирок. У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової проблеми попередження хронізації імунного ревматоїдного запалення шляхом трансплантації ембріональних прогеніторних клітин з обґрунтуванням способу корекції порушень функції нирок на експериментальній моделі ревматоїдного артриту.

Результати роботи можуть бути використані в навчальному процесі при викладанні нормальної і патологічної фізіології, біології, імунології і терапії, в роботі науково-дослідних лабораторій з відповідним напрямком наукових досліджень, при написанні підручників та монографій із зазначених галузей теоретичної медицини.

Відповідно до наказу МОЗ України № 630 від 10.10.2007 року, зареєстрованому в Міністерстві юстиції України 25.10.2006 року за № 1206/14473 "Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань тканинних і клітинних трансплантатів та експертизи матеріалів клінічних

випробувань й унесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.02.2006 № 66, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 10.03.2006 за № 252/12126" результати дослідження можуть бути використаними у якості доклінічних досліджень з метою обґрунтування доцільності проведення клінічних випробувань з оцінки ефективності трансплантації ембріональних прогеніторних клітин в лікуванні ревматоїдного артриту.

Результати досліджень впроваджено у навчальний процес кафедри нормальної і кафедри патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри патологічної фізіології і кафедри клінічної імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. В.В. Підвисоцького та кафедри клінічної імунології, генетики та медичної біології Одеського державного медичного університету, кафедри патологічної фізіології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", кафедри патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено аналіз літературних джерел, усі патофізіологічні дослідження. Самостійно виконано набір і обробку фактичного матеріалу, написано усі розділи дисертації, сформульовано висновки і практичні рекомендації. У наукових працях, опублікованих зі співавторами, та актах впровадження, що стосується науково-практичної новизни, використано експериментальний і клінічний матеріал та статистичні дані, отримані автором у процесі виконання дисертаційного дослідження.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення і висновки дисертації оприлюднені на Першому Міжнародному Конгресі-круїзі "Медицина третього тисячоліття" (Одеса – Київ, 2003), II Міжнародній науково-практичній конференції "Динаміка наукових досліджень '2003"

(Дніпропетровськ – Луганськ – Чернівці, 2003), Міжнародній науково-практичній конференції “Україна наукова ‘2003” (Дніпропетровськ – Харків, 2003), I Всеросійській конференції “Фізіологія імунної системи” (Сочі, 2003), VII конгресі Міжнародної асоціації ксенотрансплантації (Глазго, 2003), IV національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Чернівці, 2004), III Міжнародній науково-практичній конференції “Динаміка наукових досліджень ‘2004” (Дніпропетровськ, 2004), 38-у Міжнародному конгресі з імуносупресії (Сан-Дієго, 2005), II Світовому конгресі з регенеративної медицини (Мілан – Бемингхам – Осака, 2005), VIII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2009).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 21 наукова праця, з них 8 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 3 патенти України на винахід.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ І ЛІКУВАННЯ
РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ
(огляд літератури)

Ревматоїдний артрит (РА) є хронічним системним запальним захворюванням сполучної тканини з прогресуючим ураженням переважно периферійних (синовіальних) суглобів за типом симетричного прогресуючого ерозивного поліартриту з деструкцією хрящової і кісткової тканини та розвитком широкого спектру позасуглобових (вісцеральних) проявів, зокрема, ураженням нирок. Лікування РА залишається однією з найбільш складних проблем сучасної ревматології [1, 4, 26, 67, 133]. Водночас розповсюдженість РА серед дорослого населення з віком збільшується і в осіб старше 65 років становить 1,4% [23, 33, 40, 47]. Етіологічний чинник, який зумовлює розвиток РА, залишається невідомим, однак припускається, що вірусні (вірус Епштейна-Бара, лімфотропний Т-клітинний вірус, парвовірус В19) і бактеріальні інфекції (*Proteus mirabilis* та ін.) здатні відігравати роль тригерів захворювання у схильних осіб [71, 138, 188, 222, 291, 327]. Пошук факторів ризику розвитку РА продовжується [158, 260, 268]. Висока захворюваність на РА у жінок зумовлена статевими гормонами, а чітко визначена генетична схильність до цього захворювання пов'язана із змінами антигенного класу гістосумісності II локусу (HLA-DR) та генним поліморфізмом (HLAAb B8 і DR3) [286, 366].

В основі ревматоїдного артрити та його системних проявів лежать імунологічні механізми, що реалізуються на рівні мікроциркуляції у вигляді інтенсивного відкладення імунних комплексів, імуноглобулінів і комплементу у стінках судин. Надалі адгезія формених елементів і вивільнення медіаторів запалення підсилюють мікроциркуляторні порушення [64]. Прогресування РА закономірно супроводжується розвитком вісцерального синдрому з ураженням нирок, шкіри, органів шлунково-кишкового тракту і серця [77, 80].

1.1. Сучасні уявлення про імунологічні механізми розвитку ревматоїдного артриту

На сучасному етапі розвитку ревматології РА розглядається як автоімунне захворювання, оскільки для нього характерна продукція різних автоантитіл, у тому числі ревматоїдних факторів (РФ), головним чином, типу IgM. Ревматоїдні фактори є складовою частиною імунних комплексів, які активують систему комплементу. Циркуючі імунні комплекси (ЦІК) виявляються в синовіальній оболонці суглобів, в уражених органах і в сироватці крові. При високій імунологічній активності захворювання, з підвищенням концентрації ЦІК і РФ системні прояви РА спостерігаються значно частіше [35, 97]. ЦІК активізують тромбоцити, зв'язуючись на їх поверхні зі специфічними рецепторами і сприяючи тим самим, збільшенню вивільнення вазоактивних амінів. Зміна гемостазу і в'язкості крові створює умови для внутрішньосудинного згортання крові і мікротромбоутворення, що ускладнює перебіг суглобового синдрому і сприяє розвитку вісцеральних уражень [178].

Імунне запалення при РА поширюється по синовіальній оболонці суглобу, а у тяжких випадках розповсюджується на внутрішні органи. На відміну від ацелюлярної природи нормальної синовіальної рідини, остання при РА збагачена нейтрофілами, макрофагами, Т-лімфоцитами і дендритними клітинами. Підвищення індексу целюлярності найбільш виражено в синовіальній мембрані, яка інфільтрується клітинами крові. Синовіальний шар суглобу збільшується від 1-2 до 6-8 клітин завтовшки і в основному складається з активованих макрофагів ("синовіоцити" типу А), з нижнім шаром клітин, схожих на фібробласти ("синовіоцити" типу В). Глибший шар містить паравазальні лімфоїдні фолікули і лімфоцити, що розсіяні між ними. Більшість неоваскулярних ендотеліоцитів активовані. Макрофаги, Т-лімфоцити, клітини плазми, дендритні клітини і фібробласти синовіальної мембрани також активовані і експресують молекули HLA II класу [131, 140, 246, 411].

Встановлена залежність між генотипом HLA DRB1 і прогресуванням кісткової деструкції у хворих на РА, що підтверджено денситометрично [136, 144, 160].

Відомо, що передумовою для розвитку автоімунних захворювань може бути поява нового клону імунокомпетентних клітин у результаті мутації або дії лімфотропної вірусної інфекції. Імунна система розпізнає власні ендogenous структури в якості чужорідного антигену, що і призводить до утворення автоантитіл та/або автореактивних Т-лімфоцитів [123, 209]. Найбільш тяжкі системні прояви розвиваються у тих випадках, коли В-лімфоцити набувають властивості надмірно реагувати на автоантигени, особливо на широко розповсюджені, такі наприклад, як нативна ДНК [277, 289, 310]. Внаслідок цього виникає порушення імунорегуляції з гіперпродукцією імунних комплексів, прозапальних цитокінів, адгезивних молекул тощо, що є основним чинником прогресування захворювання. Показано, що деякі медикаментозні препарати, інфекційні та вірусні агенти здатні індукувати продукцію антитіл до широкого спектру антигенів навіть у практично здорових людей. При цьому автоантитіла реагують з різними антигенними структурами: ДНК, IgG (“мішень” для IgM - ревматоїдного фактора при РА), фосфоліпідами, еритроцитами, клітинними органелами та ін. [281, 301]. Патогенез автоімунних захворювань безпосередньо пов'язаний з цитотоксичними Т-лімфоцитами, антитілами і ЦІК [341]. Внаслідок дії різних ушкоджуючих агентів ендogenous колаген набуває антигенних властивостей. При цьому гіперактивні В-лімфоцити продукують автоантитіла до власного колагену, а також до клітин синовіальної оболонки. У результаті імунного запалення відбуваються порушення зазначених структур і утворюються нові автоантигени [240]. Останні провокують атаку цитотоксичних клітин, у тому числі і на здорові тканини, що призводить до появи нової хвилі автоантигенів. Імунні комплекси, що утворюються внаслідок таких реакцій підтримують локальний запальний процес і сприяють його розвитку в інших органах і тканинах організму [301, 414].

Результати більшості досліджень свідчать на користь клітинно-опосеред-

кованого патогенезу РА. Провідна роль при цьому відводиться активації CD4+ лімфоцитів з вторинною гіперактивацією В-клітинної ланки імунітету. Вже на початкових стадіях розвитку РА відмічаються досить висока акумуляція активованих Т-хелперів у синовіальній оболонці [282, 290] і підвищений вміст монокінів (IL-1, TNF- α та ін.), які продукуються моноцитами-макрофагами і володіють вираженою прозапальною активністю [104, 119, 154, 155].

Згідно існуючих концепцій, в основі патогенезу РА лежать глибокі порушення імунної відповіді з дисбалансом кількісного і якісного складу імунокомпетентних клітин, з порушенням їх функціональної активності та клітинної кооперації [3, 306, 320]. Результатом взаємодії макрофагів, Т- і В-лімфоцитів є вироблення антитіл [370, 393], які при з'єднанні з антигеном утворюють імунні комплекси, що запускає цілий каскад запальних реакцій і призводить до формування симптомокомплексу хвороби з розвитком зворотної або стійкої деструкції тканин [276, 367]. Велике значення у розвитку і підтриманні даних механізмів відводиться зниженню активності Т-лімфоцитів-супресорів [180, 375].

Lipsky P.E., Davis L.S. [269] вважають, що Т-лімфоцити не є першопричиною розвитку РА, який розпочинається у вигляді неспецифічного запалення суглобів. На думку авторів, CD4+ Т-лімфоцити активно включаються в його патогенез, Т-хелперами продукується інтерферон, що стимулює макрофаги і лімфоцити, підсилюючи їх автореактивність: відбувається утворення імунних комплексів, що, в свою чергу, призводить до активації комплементу, інтенсифікації процесів коагулінації і зростанню рівня циркулюючого ревматоїдного фактору [112, 176, 371].

За даними Schirmer M. et al. [369], CD4+ Т-лімфоцити хворих на РА мають дефект експресії CD28. CD4+CD28- Т-лімфоцити зазнають клональної експансії, а клонотипи містять автореактивні клітини, які зберігаються в організмі впродовж багатьох років. CD4+CD28- Т-лімфоцити є резистентними до апоптозу, що індукується дефіцитом IL-2. CD28+ та CD28-CD4+ Т-лімфоцити не відрізняються за рівнем експресії bax або bcl-xL білка, але CD4+CD28- Т-лімфоцити експресують більше bcl-2, ніж CD4+CD28+ Т-лімфоцити, тобто для

CD4+CD28- Т-лімфоцитів характерною є дисрегуляція bcl-2, яка може призвести до підсилення клональної експансії автореактивних Т-лімфоцитів і таким чином до участі у патогенезі РА.

Aral K. et al. [112] визначали розподіл CD57+ Т-лімфоцитів у хворих на РА і встановили, що у хворих на РА число CD57+ Т-лімфоцитів збільшено у крові, рідині колінного суглоба, синовіальній мембрані ураженого суглоба та у кістковому мозку контактуючих із суглобом кісток. Серед CD57+ Т-лімфоцитів переважали CD8+ і CD4+. У периферійній крові хворих на РА виявлено підвищену кількість HLA-DR+ CD8+ Т-лімфоцитів за зниження рівня CD25+ (рецептор IL-2) CD3+ Т-лімфоцитів [275]. Lucey M.D. et al. [281] доводять зв'язок між наявністю IgM-антитіл до гліколізованого IgG та активністю РА. LoBner M. et al. [276] виявили імунні комплекси, які містять IgE-антитіла та компоненти комплементу в сироватці крові та в синовіальній рідині уражених суглобів хворих на РА.

Результати дослідження [85] свідчать про те, що у хворих на РА формується залежний від ступеня активності захворювання дефект у системі фагоцитів, який поєднується з гіпофібронектинемією, тобто з послабленням опсонізуючої здатності крові і призводить до накопичення в крові ЦІК за одночасного збільшення сироваткового вмісту імуноглобулінів класів А, М, G та Е [85].

Moyes S.P. et al. [310] порівнювали спектр V κ і V λ генів, що приймають участь у побудові L-ланцюгів В-лімфоцитів, виділених із уражених суглобів при РА та із периферійної крові тих самих хворих. Виявлені відмінності спектрів CDR3 у В-клітинах уражених ділянок суглобів і крові, що свідчить проти уявлення про формування локальної популяції В-клітин у вогнищах ураження суглобів при РА шляхом пасивного заносу цих клітин із крові. У цих зонах відбувається процес селекції репертуару В-лімфоцитів під впливом факторів оточення. Зокрема, у хворих на РА виявляються клони Т-клітин з автореактивністю проти антигену gp39 хряща людини [308]. Важлива роль автореактивних Т-лімфоцитів у патогенезі РА на рівні практично всіх ланок імунокомплексного запалення [398, 408, 409, 419, 423].

1.2. Роль цитокінів у механізмах ураження суглобів і розвитку вісцеральної патології при ревматоїдному артриті

Однією з провідних причин хронічного перебігу імунного запалення є дефекти системи неспецифічного захисту організму, які обумовлюють загальний симптомокомплекс захворювання [6, 11, 13]. При РА ключова роль у таких процесах належить системі мононуклеарних фагоцитів, які ініціюють ревматоїдний синовіт після міграції до вогнища запалення. Встановлено, що вміст макрофагальних елементів у синовіальній оболонці хворих на РА збільшується до 80%, проти 30% - у здорових осіб. За сучасними уявленнями, імунне запалення в сполучній тканині суглобів є результатом взаємодії мононуклеарних фагоцитів, різних субпопуляцій лімфоцитів, ряду інших клітинних елементів та медіаторів запалення, які вони секретують [16, 54, 60].

Одним з провідних медіаторів імунної відповіді організму є ІЛ-1 β . Спектр дії даного цитокіну охоплює імуномодулюючі прозапальні і метаболічні ефекти, активацію імунокомпетентних клітин та індукцію синтезу інших флогогенних цитокінів, стимуляцію утворення у печінці білків гострої фази запалення тощо [99]. Біологічні ефекти ІЛ-1 визначають його значення у патогенезі ревматичних захворювань. Сьогодні вже немає сумнівів, що ІЛ-1 β відіграє важливу роль у патогенезі запального суглобового синдрому при РА. Окрім того, при культивуванні кісткової тканини *in vitro* ІЛ-1 β викликає демінералізацію кісток і деградацію протеогліканів [164] - з деструкцією гіалінового хряща і резорбцією кістки остеокластами. До того ж, ІЛ-1 β індукуює продукцію фібробластами PGE₂, гіалуронової кислоти і колагенази, пригнічуючи тим самим утворення колагену [226, 238].

Інтерлейкін-1 β чинить також виражений вплив на імунокомпетентні клітини в уражених суглобах хворих на РА, стимулюючи продукцію ними імуноглобулінів і ревматоїдних факторів [162]. Останні, в свою чергу, за механізмом зворотного зв'язку індукують продукцію ІЛ-1 β мононуклеарними

фагоцитами і визначають хронічний прогресуючий перебіг РА, що самостійно підтримується і призводить до розвитку пануса та деструкції кістки. Результати клінічних досліджень свідчать про значне підвищення сироваткових концентрацій ІЛ-1 β у хворих на РА. Показано, що збільшення вмісту в крові ІЛ-1 β корелює з глибиною деструктивних змін з боку вражених суглобів [132].

Як відомо, ІЛ-1 β поряд з мононуклеарними фагоцитами продукують і синовіальні клітини, у зв'язку з чим концентрація даного монокіну підвищується як у периферійній крові, так й у синовіальній рідині. Отже, ІЛ-1 β діє на оточуючі тканини за пара- та автокринним механізмом, викликаючи ураження суглобового хряща, локальне підсилення кісткової резорбції та деструкцію кістки [242].

Рівень ІЛ-1 β у хворих на суглобово-вісцеральну форму РА значно перевищує такий у пацієнтів із суглобовою формою захворювання [182], що індукує деструктивні зміни з боку суглобів, і однією з основних причин розвитку позасуглобових проявів захворювання (лихоманка, зниження маси тіла, протеоліз і гіпотрофія м'язів, анемія тощо) [287]. Тому цілком закономірно, що у хворих на РА виявляється кореляційна залежність між концентрацією ІЛ-1 β та рівнем ШОЕ, вмістом у крові гемоглобіну, ІgM і ЦІК [85].

У хворих на РА спостерігається підвищення концентрації TNF- α у плазмі крові і синовіальній рідині [297, 347]. Виявлена пряма кореляційна залежність між продукцією TNF- α , ступенем активності запального процесу, рівнями ІЛ-1 β , ШОЕ і лужної фосфатази. Визначення концентрації монокінів у сироватці крові хворих на РА дозволяє судити не тільки про ступінь імунзапальної активності захворювання, але й про ефективність призначеної терапії [87]. Показано, що при РА ступінь захворювання корелює із вмістом у крові ІЛ-6 і TNF- α [357].

Доведено, що клінічна ефективність при РА дексаметазону та золотіомалату натрію поєднується з пригніченням спонтанного і стимульованого ІЛ-1 β або TNF- α вивільнення ІЛ-1 β на тлі підвищення рівня ІЛ-4 та ІЛ-10 [416]. Обговорюється роль ІЛ-1 β у механізмах розвитку остеопенії [226] і

деструктивної артропатії [254]. Показано, що рівень циркулюючих розчинних рецепторів цитокінів відповідає активності РА, а його підвищення свідчить про ефективність лікування хворих [156], тоді як вміст IL-1 β у синовіальній рідині пацієнтів із захворюваннями суглобів залежить від активності патологічного процесу [382].

Визначена патогенетична роль при РА локального внутрішньосуглобового утворення IL-1 β та його взаємодії з іншими цитокінами [391]. При стимуляції мононуклеарних клітин синовіальної рідини хворих на РА через CD40-молекули збільшується секреція TNF- α [107]. У ревматоїдній синовіальній тканині людини TNF- α і IL-1 β підсилюють експресію адгезивних молекул ICAM-1 і VCAM-1, а також E-селектину [361]. Крім того, прозапальні цитокіни блокують апоптоз синовіальних клітин, індукований антитілами до Fas-антигену, внаслідок чого підсилюється проліферація синовіоцитів та деструкція суглобів [417]. Вивільнення протеогліканів з ревматоїдного хряща підсилюється рекомбінантним IL-1 β [164].

Останніми роками зростає увага до інтегринів і адгезивних молекул. Встановлено підвищення в сироватці крові хворих на РА розчинних молекул CD44 варіантів 5 і 6. Крім того, на моноцитах хворих на РА збільшена експресія β 2-інтегринів CD11a, CD11b і CD18, рецептора комплементу CR1 (CD35), рецепторів Fc γ : Fc γ RII (CD32) и Fc γ RI (CD64). Доведено, що E-селектин (CD62E, ELAM-1) також відіграє певну роль у патогенезі РА - данна цитокінстимульована молекула адгезії опосередковує взаємодію нейтрофілів і моноцитів з ендотеліальними клітинами. При РА виявлено підвищення вмісту розчинних молекул VCAM-1 у синовіальній рідині та присутність в останній VCAM-1+ лімфоцитів. Показано, що в культуральному середовищі синовіальних клітин у хворих на РА, одночасно підсилюється утворення прозапальних цитокінів і матричних металопротеїназ, а IL-1 β стимулює накопичення в кістковій тканині мРНК MMP-13 (колагеназа 3), MMP-2 (желатиназа А), MMP-9 (желатиназа В) і MMP-3 (стромелізін 1), які приймають участь у деградації кісткового матриксу [236, 287, 304, 313]. Крім

того, хемокіни, що сприяють інфільтрації тканин, клітинами, що присутні в суглобах при РА, включаючи ендотеліальні клітини, фібробласти, макрофаги і лімфоцити [349]. З'ясовано, що цитокіни є основними чинниками гіперплазії ревматоїдних синовіальних фібробластів, до них відносяться тромбоцитарний фактор росту, фактор росту фібробластів і TNF- α [242, 287].

Хоча основна патологія при РА локалізована в синовіумі, синовіальна рідина також містить високу кількість прозапальних цитокінів. Проте їх роль у патогенезі захворювання остаточно не з'ясована. До складу синовіальної рідини входять гіалуронан (у високих концентраціях), інші протеоглікани, деградовані ферменти, білки сироватки, більшість з яких блокують біологічні ефекти цитокінів. Тому дія прозапальних цитокінів проявляється переважно на рівні синовіальної мембрани [382, 391].

Присутність цитокінів в усіх синовіальних зразках ревматоїдних суглобів свідчить, що на відміну від нормальних синовіоцитів, стимульованих *in vitro*, в яких цитокінова експресія є тимчасовою, експресія прозапальних цитокінів у синовіальній тканині при РА є більш тривалою або навіть довготривалою. Причому в стимульованих макрофагах синтез IL-1 β значно перевищує генерацію IL-1 α - як на рівні експресії мРНК, так і на глікопротеїновому рівні [99].

Якщо IL-1 β є важливим чинником деструкції хряща і кістки, то TNF- α виступає в ролі основного індуктора синтезу IL-1 β у культурах синовіальних макрофагів хворих на РА [278]. Варто зазначити, що рекомбінантний рецептор-антагоніст IL-1 у культурах суглобових клітин при РА не зменшує генерацію TNF- α , але знижує генерацію IL-6 і IL-8. Прозапальні цитокіни TNF- α та IL-1 мають автокринний ефект, і регулюють свій власний синтез, що має значення, оскільки рецепторний антагоніст IL-1 не пригнічує синтез останнього [156].

Таким чином, поряд з IL-1 β , важливу роль в індукції та підтримці автоімунних процесів відіграє TNF- α . Основними продуцентами TNF- α є макрофаги, стимульовані В-лімфоцити, а також автоімунні клони Т-клітин. Окрім того, TNF- α відіграє важливу роль у запальних реакціях, проявляючи плейотропні біологічні ефекти, в тому числі і цитотоксичну дію [174].

Уважається, що TNF- α є цитокіном, який знаходиться на верхівці прозапальної цитокінової мережі. Однак питання про те, що регулює синтез TNF- α у суглобах при РА залишається не вирішеним, хоча є попередні повідомлення про значення в цьому активованих Т-клітин, оскільки виснаження Т-лімфоцитів в ревматоїдних суглобах зменшує генерацію TNF- α [103].

На особливу увагу заслуговує спостереження, що макрофаги в хрящовому панусі та в ендотеліальних клітинах також продукують TNF- α , створюючи потенціал для автокринної стимуляції. Підтвердженням ролі прозапальних цитокінів у патогенезі деструктивних змін у суглобах є те, що локальний рівень TNF- α позитивно корелює з утворенням інгібітора-1 активатора плазміногену. Доведений факт дегрануляції синовіальних лаброцитів, внаслідок чого вивільняються триптаза і химаза, які викликають розпад колагену II типу [231, 236].

У хворих на РА збільшення активація РА супроводжується інтенсифікацією катаболізму сполучної тканини, причому зростає розпад не тільки протеогліканів і глікопротеїдів, але і протеолітична деградація колагену [78].

Отже, прозапальні цитокіни, стимулюючи деградацію протеогліканів у позаклітинному матриксі і порушуючи репаративні процеси внаслідок пригнічення синтезу ДНК, опосередковують резорбцію хрящової тканини з утворенням ревматоїдного пануса і викликають деструкцію кістки. У хворих на РА виявляється значне підвищення концентрації TNF- α у крові. Більше того, показано, що активність захворювання прямо пов'язана з інтенсивністю утворення даного монокіну: виявлена пряма кореляційна залежність між концентраціями сироваткового TNF- α і ШОЕ, IgM, ЦК, а також між рівнями TNF- α та IL-1 β , а вміст TNF- α у сироватці крові хворих з вісцеральними проявами РА значно вищий. Знайдений прямий кореляційний зв'язок між рівнем IL-1 β та індексами Річі і Лі, рівнем ШОЕ та сіалових кислот [85].

Ревматоїдний синовіум являє собою набагато більшу целюлярну масу, ніж нормальний, і характеризується великою кількістю кровоносних судин, через що збільшується постачання клітин і молекул до місць запалення.

Неоваскуляризація, що відбувається при РА, відіграє центральну роль у прогресуванні захворювання, оскільки пригнічення новоутворення судин за допомогою синтетичного інгібітору ангиогенезу (таксол або AGM-1470) блокує запалення в суглобах на моделях колаген-індукованого артриту у мишей [429].

У процес неоваскуляризації при РА втручаються ангиогенні цитокіни, такі як VEGF - ендотеліальний клітинно-специфічний мітоген, який сприяє росту нових кровоносних судин і робить судинну сітку органа гіперпроникливою *in vivo*. Надмірна експресія VEGF визначена при РА у суглобовій тканині, що пов'язано діяльністю синовіальних макрофагів при одночасній експресії VEGF-рецепторів на мікроваскулярних ендотеліальних клітинах. Встановлено, що потужним індуктором вивільнення VEGF і експресії VEGF-рецепторів є гіпоксія. При РА суглоб є гіпоксичним через набряків тиск на судини, хоча інші запальні стимули можуть вносити свій вклад у надмірне продукування VEGF макрофагами. Зокрема, TGF- β індукуює вивільнення VEGF з ревматоїдних синовіальних клітин, а VEGF є хемотрактантом для клітин ендотелію, що підтримує ангиогенез. Проангиогенні властивості мають TNF- α , FGF, хемокіни та IL-8. Не виключено, що й інші С-Х-С хемокіни володіють ангиогенною активністю [349].

Ключовим питанням довготривалого альтераційного запалення у суглобі при РА є механізми деструкції сполучної тканини, які викликані взаємодією клітин і цитокінів. Відомо, що IL-1 β індукуює синтез оксиду азоту і генерацію супероксиданіонрадикалу суглобовими хондроцитами та одночасно пригнічує синтез протеогліканів внаслідок утворення пероксинітриту з оксиду азоту і супероксидного аніону. Підвищений рівень NO $^{\cdot-}$ асоціюється з деструкцією хряща [195, 206].

У хворих на РА також спостерігається суттєва активація як протеолітичних, так і антипротеолітичних систем крові і синовіальної рідини. Зокрема, у синовіальній тканині хворих на РА, встановлено підвищення експресії MMP-1 (колагеназа) і MMP-9 (желатиназа В). Виявлено підвищення експресії мРНК катепсину К в ділянках синовію, що контактують із зоною

ураження головки стегнової кістки. При артритах хондроцити експресують колагеназу-3 (ММР-13), яка розщеплює агрекан. Зруйнування волокон колагену встановлено при експериментальному артриті у щурів. Знайдено агреканазу - специфічну протеїназу, що розщеплює агрекан - найбільш характерний глікопротеїн м'яких тканин суглоба, зруйнування якого призводить до ерозії хряща при РА. При дослідженні активності і концентрації желатиназ А і В та стромелізину в пробах синовіальної рідини активація желатинази А знайдена у всіх хворих на РА, а рівень желатинази В корелює з рівнем С-реактивного білка в синовіальній рідині. Стимуляція вивільнення колагену з хрящової тканини, онкостатином М, який взаємодіє з ІЛ-1 β , супроводжується збільшенням активності колагенази, що призводить до зруйнування хряща [142, 225, 254], тоді як TGF- β 1, навпаки, стимулює хондрогенез [177].

У ранньому періоді ад'ювантного артриту грубо порушується структура тканинного фібринолізу зі значним збільшенням частки низькоефективної неферментативної фібринолітичної активності, що супроводжується гіперплазією ворсинок і набряком синовіальної оболонки, проліферацією синовіальних клітин та відкладанням фібрину на тлі дезорганізації структурних елементів сполучної тканини в суглобовій капсулі, інтенсифікації колагенового фібриногенезу з утворенням шварт, суглобових контрактур та грануляційної тканини, що наповзає на хрящ у вигляді пануса і викликає його лізис та деструкцію [77]. Характерним є різке зниження сумарної інтенсивності фібринолізу в синовіальній і хрящовій тканинах уражених суглобів, що зумовлено глибоким пригніченням ензиматичного лізису фібрину. У щурів з ад'ювантним артритом у тканинах синовіально-хрящового комплексу уражених суглобів відбувається переважне збільшення вмісту TNF- α . Водночас у сироватці крові щурів з ад'ювантним артритом значно зростають концентрації ІЛ-1 β і TNF- α за відсутності змін рівня TGF- β 1.

Установлено, що плазміноген крові зв'язується з синовіальними фібробластами хворих на РА, а підвищення рівня d-дімеру фібрину у хворих на РА свідчить про тяжкий перебіг хвороби, тоді як відсутність d-дімеру вказує на

легкий ступінь захворювання, а сам d-дімер фібрину уявляє собою чутливий показник фібринолізу, за допомогою якого можна визначати етапи розвитку РА. Крім того, значне підвищення концентрації розчинного рецептора активатора плазміногену урокіназного типу у хворих на РА корелює з рівнем С-реактивного білка і ШОЕ, а також з кількістю уражених суглобів [85].

Роль цитокінів у патогенезі ревматоїдного запалення досліджувалась на різних експериментальних моделях РА. Зокрема показано, що введення IL-1 β або його комбінації з TNF- α у суглоб кролика призводить до розвитку синовіту і деградації протеогліканів. Введення IL-1 β або TNF α мишам або щурам з колаген-індукованим артритом суттєво підвищує тяжкість перебігу експериментального захворювання, а колаген-індукований артрит у мишей ефективно лікується антитілами проти TNF- α або іншими інгібіторами TNF- α . Крім того, лікування анти-TNF- α моноклональними антитілами зменшує запальні процеси і знижує інтенсивність деструкції суглобів. Подібні результати отримані при блокаді активності TNF- α за допомогою IgG-рецепторного протеїну. У мишей, трансгенних по модифікованому TNF- α людини, розвивається ерозивний артрит, якому можна запобігти при застосуванні антитіл проти TNF- α людини. Причому артрит - основна патологія у таких мишей, що свідчить про надвисоку чутливість суглобів до TNF- α . Розвиток артрити у трансгенних мишей не залежить від лімфоцитів, що підтверджує патогенетичну роль TNF- α *in vivo* [107, 111, 130, 174, 262, 429].

На моделі колагенового артрити у щурів в уражених суглобах знайдено інфільтрацію синовіальної оболонки нейтрофілами і макрофагами та встановлено, що аномальний кліренс фібрину відповідає за загострення індукованого антигеном артрити в разі дефіциту активатора плазміногена урокіназного типу. Показано, що тяжкий спонтанний ерозивний артрит розвивається у мишей з підсиленою експресією гена TNF- α , а введення антитіл, що блокують IL-1 β , повністю попереджає розвиток артрити. Доведено, що введення мишам з артритом у скаковий суглоб IL-1 β викликає швидку деградацію протеогліканів хрящової тканини на тлі активації стромелізину і колагенази. Крім того, роз-

витку колаген-індукованого експериментального артрити сприяють TNF- α , IL-1 β , IL-8 та IL-6. Водночас, протизапальний IL-10 знижує тяжкість останнього, так само, як й IL-4 та IL-13. Гістопатологія артритного суглоба значно зменшується в разі використання CNI-1493, який знижує внутрішньо-суглобовий вміст TNF- α , а рецепторний антагоніст IL-1 зупиняє розвиток синовіального фіброзу і сприяє розсмоктуванню фіброзних утворень у суглобах кроликів з експериментальним артритом [107, 152, 234, 237].

Аналіз кінетики утворення цитокінів на ранніх стадіях колаген-індукованого артрити показав, що експресія TNF- α найбільш виражена у поверхневому шарі синовіальної мембрани на початку артрити, тоді як рівень IL-1 β підвищується через 1-2 дні від початку імунного запалення. Причому TNF- α є не тільки локальним медіатором запалення, але й ключовим індуктором утворення інших цитокінів, які відповідальні за реалізацію системних запальних реакцій: IL-1, GM-CSF, IL-6 і IL-8 [162, 242, 287].

Іншій цитокіновий ланцюг - рецепторний, теж виявляється причетним до розвитку ревматоїдного запалення. Екстрацелюлярні лігандзв'язуючі домени більшості трансмембранних цитокінових рецепторів виявлені в біологічних рідинах у розчинній формі, що пояснюється їх відщепленням від поверхні клітин протеолітичними ензимами. Першим з розчинних рецепторів досліджувався IL-2R, проте його потенційна функція як цитокінового інгібітора *in vivo* чітко підтверджена не була. Далі були знайдені рецепторні інгібітори TNF- α - у сечі і сироватці крові. Обидва були охарактеризовані як екстрацелюлярні домени двох типів TNF- α -рецепторів. Розчинні TNF-R (sTNF-R) у нормальній сироватці містяться у концентрації 1-4 нг/мл, причому вміст Домену p55 нижчий, ніж домену p75. При РА сироватковий вміст обох sTNF-R зростає. Ще в більшій мірі концентрації розчинних TNF-R підвищуються у синовіальній рідині (в 3-4 рази вище, аніж у крові). Більше того, рівні sTNF-R у плазмі крові корелюють з активністю захворювання. У ревматоїдних синовіальних культурах sTNF-Rs утворювався в концентраціях, які дозволяли нейтралізувати значну кількість TNF- α . Повноправним членом родини IL-1 є

IL-1-рецепторний антагоніст (IL-1ra), причому це єдиний відомий цитокиновий рецепторний антагоніст. Він знайдений при РА в синовіальній рідині і культурах суглобових клітин. Надзвичайно важливим є співвідношення IL-1ra до IL-1, яке зазвичай коливається від 1,2 до 3,6. Нормальні тканини суглобів містять дуже мало IL-1ra, тому при ревматоїдному запаленні його недостатньо для нейтралізації IL-1 β . Проте пацієнти з найбільш сприятливим перебігом РА мають найвищі співвідношення IL-1ra до IL-1. Ще один розчинний рецептор інтерлейкіну-1 також був знайдений в ревматоїдних тканинах і в синовіальній рідині. Охарактеризований спочатку як IL-1 β -зв'язуючий протеїн, він потім був ідентифікований як тип III-IL-1R. Виявляється, що цей рецептор не тільки функціонує як пастка на поверхні клітини, але й діє як інгібітор - у розчинній формі він зв'язує про-IL-1 β і "зрілий" IL-1 β , але не IL-1ra. При РА були також визначені інші розчинні цитокинові рецептори - рецептор IL-6, який виявився агоністом, і розчинні рецептори γ -INF [99, 156, 304, 352, 362].

Відомо, що TGF- β складається з двох протеїнів - TGF- α і TGF- β , які є членами суперродина, що включає TGF- β 1-5, морфогенетичні кісткові протеїни, активіни та інгібіни. TGF- β 1 людини є дисульфіднозв'язаним негліколізованим гомодимером з молекулярною масою 25 kDa, консервативність якого у ссавців складає майже 100%. TGF- β 1 вивільняється з C-термінального кінця дисульфідзв'язаного димера про-TGF- β 1 під впливом пропротеїн конвертуючої протеази. За нормальних умов TGF- β 1 секретується в неактивному або латентному комплексі. Існує 2 типи латентних комплексів. Малий латентний комплекс складається з TGF- β 1, який нековалентно зв'язаний з дисульфідзв'язаним димером N-термінальної частки про-TGF- β 1, відомим як асоційований пептид латентності (АЛЛ). Великий латентний комплекс додатково містить латентний TGF- β 1-зв'язуючий протеїн (ЛТЗП), який дисульфідно зв'язаний з АЛЛ. ЛТЗП полегшує секрецію і доступність латентного TGF- β , а протеїн латентності забезпечує стабільність комплексу. Вільний TGF- β має період напівжиття біля 2 хв., тоді як "латентний" TGF- β - 90 хв. Біологічна активація потребує вивільнення TGF- β 1 з латентного комплексу, що моделюється *in vitro* зруйнуванням

АПЛ (наприклад, ацидифікацією). Фізіологічний механізм звільнення від латентності, тобто контролю регуляції і локалізації активності TGF- β , залишається нез'ясованим, проте припускається, що таким є протеоліз АПЛ [386].

Тому дещо несподіваними виявились результати дослідження ролі при РА TGF- β . Інтраапоневральне введення TGF- β нормальним щурам або щурам з колаген-індукованим артритом у першому випадку викликало артрит, у другому - значно підвищувало його інтенсивність. Водночас системне введення TGF- β суттєво покращувало перебіг колаген-індукованого артриту - тобто при артриті має місце суттєва різниця локальних і системних ефектів TGF- β [311, 337, 373].

Нещодавно встановлено, що оброблені IL-1 β остеокласти виробляють фактор, який викликає руйнування кісткової тканини, тоді як TGF- β 1 блокує остеокластогенез. Крім того, TGF- β 1 активує колагеногенез внаслідок підвищення експресії мРНК колагену, знижує синтез прозапальних цитокінів лейкоцитами, має імуносупресивні властивості, пригнічує антитілогенез, активує синтез фібронектину та сприяє утворенню простагліцину, який модулює біосинтез колагену фібробластами. Показано, що TGF- β та IL-10, що продукуються у суглобі при РА, не тільки затримують генерацію прозапальних цитокінів, але й сприяють утворенню їх власних інгібіторів [130, 177, 184, 193, 204, 210, 237, 239, 284, 311, 337, 348, 373, 386, 407].

Таким чином, при РА цитокіни обумовлюють розвиток провідних патогенетичних ланок ураження суглобів, діють на місцевому і системному рівнях, провокують прогресування та збільшення ступеня активності ревматоїдного запального процесу, а також приймають безпосередню участь у розвитку вісцерального синдрому з ураженням нирок.

1.3. Сучасні погляди на тактику лікування ревматоїдного артриту

Останніми роками досягнуто певних успіхів в терапії РА, що зумовлено розширенням уявлень про патогенетичні механізми ревматоїдного запалення.

Лікарські засоби, що використовуються для лікування РА, традиційно поділяються на 3 ряди: нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) - перший ряд, базисні препарати - другий ряд, кортикостероїди і цитостатики - третій ряд. Досягнення імунології, молекулярної біології і генної інженерії дозволили синтезувати новітні препарати для імунотерапії - антицитокінові (антитіла до TNF, антагоністи рецепторів IL-1) і анти-Т-клітинні антитіла (до CD4) [9, 12, 27-29].

Клінічна ефективність НПЗП, їх анальгетичний і протизапальний ефекти обумовлені пригніченням синтезу простагландинів (PG), які відповідають за розвиток гіпералгезії, запалення, ангіоматоза і блокування апоптозу. Водночас добре відомо, що неаспіринові НПЗП пригнічують обидва ізоферменти циклооксигенази (ЦОГ) - ЦОГ-2, яка відповідає за синтез прозапальних PG, і ЦОГ-1, яка регулює утворення PG, що мають цитопротекторні і регулювальні функції (впливають на нирковий кровоток). Саме інгібуюча дія неселективних НПЗП на обидва ізоферменти ЦОГ призводить до поєднання терапевтичних і цитопротективних ефектів з побічними реакціями у вигляді гастропатій, включаючи смертельні шлунково-кишкові кровотечі і перфорацію виразки, а також порушення згортання крові, що в свою чергу збільшує ризик кровотеч [22, 31, 37, 49, 65, 68].

Дуалізм ефектів НПЗП сприяв пошукам нових протизапальних препаратів, які б вибірково пригнічували активність ЦОГ-2 і не змінювали або незначно змінювали активність ЦОГ-1. Серед таких НПЗП найбільше вивчений мелоксикам ("Моваліс"), Мелоксикам володіє найменшим негативним впливом на шлунково-кишковий тракт, гемостаз і нирки [70,100]. Частота і тяжкість побічних ефектів протизапальної терапії при РА зменшується при використанні селективних інгібіторів ЦОГ-2 і мізопростолу (PGE1) [102, 129].

Тенидап - цитокінмодулюючий препарат, який належить до лікарських засобів нового хімічного класу - оксиндолів. У дослідженнях *in vitro* тенидап зменшує утворення і секрецію моноцитами/макрофагами IL-1, IL-6, TNF- α , а також генерацію металопротеїназ хондроцитами. *In vivo* тенидап викликає

достовірне зниження підвищеного рівня ІЛ-6 при активному РА, внаслідок чого відбувається швидке і тривале зниження рівня білків гострої фази (СРБ, сироваткового амілоїду А) - ефекти, яких не мають звичайні НПЗП. Крім того, тенідап знижує при РА генерацію PGE2 у синовіальній оболонці. У клінічних дослідженнях тенідап виявився більш ефективним, ніж піроксикам, і мав рівноцінну ефективність з комбінованою терапією гідроксихоліном і піроксикамом, препаратами золота і діклофенаком (щодо таких показників, як припухлість суглобів, біль і рівень СРБ). На жаль, найбільш частими побічними реакціями цього препарату є гастроінтестинальні та ниркові ускладнення [39].

Мелоксикам вдвічі потужніше теноксикаму, в 3 рази -флурбіпрофену і у 8 разів - діклофенаку щодо пригнічення ЦОГ-індукованої продукції PGE2. Дослідження ефективності і безпечності різних доз препарату в терапії РА показали, що мелоксикам у дозі 15 мг/добу має таку ж саму ефективність, як і піроксикам в дозі 20 мг/добу. У багатоцентровому дослідженні ефективності і безпеки мелоксикаму у хворих на РА показано, що препарат у дозах 7,5 і 15 мг покращує індекс Річі, знижує інтенсивність болю, збільшує індекс глобальної ефективності і зменшує ШОЕ. У дозі 15 мг препарат більш ефективно усуває ранкову скутість і підвищує силу стискання кисті. Узагальненні дані про безпеку різних доз мелоксикаму порівнянно з іншими НПЗП при лікуванні хворих на РА показали, що він дає найменшу кількість побічних ефектів порівнянно з віроксикамом, діклофенаком і напроксеном [42, 43].

Базисні препарати діють на основні ланки патогенезу РА, але не мають швидкого протибольового і протизапального ефекту: 1) похідні амінохіноліну (делагіл, плаквеніл); 2) імуносупресори - препарати золота: парентеральні (кризанол, тауредон) і пероральні (ауронофін); 3) комплексони (купреніл); 4) цитостатики (циклофосфан, метотрексат тощо); 5) сульфаніламідни (сульфасалазин) [45].

Серед імуномодуляторів циклоспорин А (сандімум) розглядають як найбільш потужний і селективний імуносупресивний препарат, який поряд з імуносупресивною активністю у фармакологічних концентраціях чинить певні

протизапальні ефекти, інгібуючи вивільнення гістаміну, трептази і синтез лейкотрієнів базофілами і тучними клітинами. Молекулярні механізми дії циклоспорину А зумовлені його здатністю пригнічувати активність кальневрину. Останній відіграє важливу роль у передачі сигналу з Т-клітинного рецептора до цитокінових промоторів, які запускають активацію цитокінів - ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-3, γ -INF, TNF- α та гранулоцитарно-макрофагального колонієутворюючого фактору. Проте лікування циклоспорином А нерідко супроводжується побічними ефектами, серед яких найбільш серйозними є ураження нирок та підвищення артеріального тиску. Водночас результати відкритих і контролюємих досліджень однозначно підтверджують високу клінічну ефективність циклоспорину А при РА, здатність препарату сповільнювати прогресування рентгенологічних змін у суглобах, а виявлені імуномодулюючі ефекти розширюють уявлення про механізми його терапевтичної дії при РА. Ефективність препарату при даному захворюванні була показана на тисячах пацієнтів, у тому числі в умовах тривалих подвійних сліпих випробувань. Важливою передумовою для тривалого призначення циклоспорину А хворим на РА виявилась можливість отримання терапевтичного ефекту при використанні відносно малих доз [58, 157].

Недивлячись на велику кількість робіт, присвячених циклоспорину А, його місце в терапії РА поки що до кінця не визначено. Більшість авторів випробовували препарат на хворих, які резистентні до загальноприйнятих базисних протиревматичних препаратів. У значного відсотку таких пацієнтів вдавалося досягти помітного клінічного покращання, але лабораторні показники, особливо ШОЕ, зазвичай змінювались менше. Отже, показом для призначення циклоспорину А хворим на РА є перш за все неефективність або непереносимість класичних базисних препаратів. У окремих пацієнтів, раніше резистентних до призначення метотрексату і азатіоприну, препарат викликав помітне клінічне покращання. Нещодавно з'явилися спроби застосування циклоспорину А на ранніх стадіях РА, оскільки особливо висока активність Т-лімфоцитів спостерігається на початкових етапах РА. Хоча практичний досвід

використання препарату поки що досить малий [90, 161, 358].

Терапевтичний ефект D-пеніциламіну і солей золота пов'язаний з пригніченням автоімунного запалення у синовіальній оболонці. Констатована спорідненість імуномодулюючого ефекту D-пеніциламіну і солей золота як за механізмом, так і за ступенем вираженості. Однією із важливих властивостей цих базисних препаратів є пригнічення секреторної і антигенпрезентуючої функції макрофагів, зокрема зниження рівня HLA-експресії. Однак, імунодепресія при застосуванні D-пеніциламіну може мати системний характер. Клінічно імунодефіцит проявляється у вигляді рецидивуючих пневмоній, резистентних до антибактеріальної терапії, які супроводжуються різким зниженням рівня імуноглобулінів усіх класів і загальної кількості моноцитів у крові. Тяжкі побічні реакції примушують призначати D-пеніциламін з обережністю, а в ряді випадків формують негативне відношення ревматологів до цього препарату: описані розвиток міастенії, СЧВ-синдрому, дерматоміозиту, синдрому Гудпасчера, імунокомплексної протеїнурії, дерматиту, нефротичного синдрому [78, 94, 256].

Метотрексат широко використовується у лікуванні РА з 1991 року. На 1997 рік від 300 до 400 тисяч хворих отримували цей препарат. Водночас, за ці ж роки існує понад 100 повідомлень про розвиток у цих хворих на РА, лімфопроліферативних захворювань -частіше за все неходжкінської лімфоми, що зумовлено як імунологічними порушеннями, притаманних РА, так й імуно-супресивними ефектами метотрексату, поєднання яких викликає розвиток опортуністичних інфекцій, в тому числі вірусу Епштейна-Бара [66, 197].

Доволі часто в якості базисної терапії у хворих на РА застосовують сульфопрепарати, проте розвиток побічних реакцій (найчастіше з боку шлунково-кишкового тракту) вимагає зниження дози або навіть відмовлення від такого лікування. Сульфасалазин є кон'югатом 5-аміносаліцилової кислоти і сульфапіридина і фактично є єдиним "базисним" протиревматичним препаратом, спеціально розробленим для лікування РА, який використовується у клінічній практиці впродовж 50 років. Механізми, що визначають клінічну

ефективність сульфасалазину при РА, до кінця не з'ясовані. Препарат має широкий спектр фармакологічних ефектів, включаючи антибактеріальний, протизапальний, імуномодуючий. Водночас сульфасалазин досить потужно впливає на імунну систему, в тому числі пригнічує активність фолатзалежних ферментів, продукцію супероксидних радикалів, сприяє нормалізації активності лімфоцитів, включаючи проліферативну відповідь, синтез цитокінів і антитіл. Знижує число CD3+-клітин і Т-лімфоцитів, які експресують γ/Δ -Т-клітинні рецептори у біоптатах тонкої кишки, що віддзеркалює локальний імуномодуючий ефект. Окрім того, сульфасалазин пригнічує синтез ІЛ-2 активованими Т-лімфоцитами [189, 197].

При РА ефективність сульфасалазину достовірно перевищує таку у групі плацебо, особливо щодо впливу на ШОЕ, суглобовий індекс Річі або кількість уражених суглобів, силу стискання кисті, тривалість ранкової скутості. Порівняно з іншими базисними протиревматичними препаратами (D-пеніциламіном, гідроксихлорохином) ефект сульфасалазину проявляється значно швидше - вже через 1-2 міс лікування. За ефективністю препарат не поступається лікуванню солями золота, D-пеніциламіном і антималярійними препаратами [420].

Останніми роками з'явилась серія повідомлень про можливість застосування комбінованої терапії сульфасалазином з іншими протиревматичними препаратами, в тому числі пеніциламіном, парентеральним золотом і азатіоприном. Однак, поєднане застосування сульфасалазину з перерахованими препаратами призводило до суттєвого зростання частоти побічних ефектів [98, 116, 197, 216, 255].

Основним фактором, що обмежує використання комбінованої базисної терапії є ризик побічних реакцій. Бажання звести цей ризик до мінімуму примушує ревматологів не поспішати з призначенням активного лікування, знижувати дози включаємих у комбінацію базисних засобів або використовувати додатковий тривало діючий препарат курсами на фоні постійної базисної монотерапії. Особливий інтерес можуть представляти комбінації, в

яких препарати здатні хоча б частково пригнічувати небажану взаємодію один одного [46, 309].

Останніми роками в лікуванні РА використовують моноклональні антитіла. Провідна роль у реалізації імунопатогенезу РА належить відповіді CD4+-лімфоцитів на презентуємий антиген. Активовані CD4+-лімфоцити посилюють імунну відповідь шляхом стимуляції моноцитів і В-клітин. Індукція синтезу цитокінів (особливо TNF- α і IL-1) та імуноглобулінів призводить до активації запального каскаду. У відкритому клінічному дослідженні антитіла до CD4 чинили позитивний ефект у 55% хворих на РА. Основною побічною дією була лімфопенія, що збільшує ризик розвитку інфекцій. Позитивні результати дослідження використання моноклональних антитіл до CD4, які мають у своєму складі IgG4 (IDEC-151/SB217969), у хворих на РА з дефіцитом CD4+-клітин та ортоклону ОКТcdr4a - неочищених гуманізованих анти-CD4 моноклональних антитіл. Автори внутрішньосуглобово вводили хворим на РА з гострим синовітом, резистентним до лікування, хімерних приматизованих анти-CD4-моноклональних антитіл і довели їх ефективність [31, 37].

Отже, нові терапевтичні методи спроможні захистити суглоби від руйнування, зокрема за допомогою тривалої блокади TNF- α моноклональними антитілами [69]. У людських ревматоїдних синовіальних культурах TNF- α є основним стимулом для продукування IL-1. Терапія з нейтралізуючим антитілом до IL-1 рецептору (тип I) є досить ефективною, так само, як й антитілами проти TNF- α . Встановлено, що щоденне введення рецепторного антагоністу IL-1 значно зменшує кількість випадків розвитку колаген-індукованого артриту, а комбінації антитіл, що нейтралізують IL-1 α і IL-1 β знижують ступінь його тяжкості як у перед-, так і в післяартритний період [107, 132, 156, 174].

Одним з підходів до антицитокінової терапії є використання розчинних білків-рецепторів, що блокують прозапальні цитокіни, наприклад (sTNFaR), які, конкуруючи з клітинними рецепторами, зв'язуються з TNF- α і блокують останній. Недоліком використання цього білка є його короткий період напіввиведення. Проте нещодавно були отримані sTNF- α R з людським IgG Fc (TNFR55

IgGb RO 45-208 і TNFR:FC, "Enbrel"). Ці комплекси володіють великим періодом напіввиведення (декілька днів) і меншою антигенністю. Плацебо-контролюємі дослідження застосування при РА проти-TNF- α моноклональних антитіл показали, що пригнічення активності TNF- α призводить до швидкого і значного клінічного покращання, що супроводжується зниженням гострофазових показників запалення. Тривале застосування (30 міс) sTNF- α R було безпечним і чинило добрий ефект на кількість припухлих суглобів і зниження ШОЕ та СРБ. Отриманий рекомбінантний антагоніст рецепторів IL-1 (IL-1 RA) для підшкірного введення пройшов поширене міжнародне дослідження щодо можливості його використання в терапії РА [262].

Останніми роками були проведені додаткові клінічні випробування, що дозволили розробити більш чіткі покази щодо застосування кортикостероїдів у ревматології і запропонувати нові схеми лікування. Кортикостероїди потенційно володіють здатністю впливати на більшість механізмів розвитку, що лежать в основі ревматоїдного запалення: призначення кортикостероїдів хворим на РА супроводжується пригніченням синтезу TNF- α і IL-1 β синовіоцитами, зниженням індукованої TNF- α експресії адгезивних молекул синовіальними фібробластами, зменшенням міграції нейтрофілів у порожнину суглобів, зниженням експресії β 2-інтегрину, а також пригніченням експресії судинної молекули адгезії-1. При пульс-терапії кортикостероїдами відзначено зниження рівня розчинних рецепторів IL-2 і прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8) у сироватці крові. Загалом, пульс-терапія кортикостероїдами спричиняє таку ж саму дію на систему імунітету у хворих на РА, що й введення моноклональних антитіл до TNF- α [27, 29, 47].

Кортикостероїди і досі залишаються найпотужнішими з усіх відомих протизапальних препаратів. У фармакологічних концентраціях кортикостероїди попереджають або пригнічують запалення та імунологічно опосередковані процеси шляхом зменшення міграції лейкоцитів у запальні тканини, змін функціональної активності нейтрофілів, ендотеліальних клітин і фібробластів, пригнічення синтезу і кінцевих ефектів гуморальних медіаторів запалення.

Основним молекулярним механізмом, що лежить в основі біологічної активності кортикостероїдів, є регуляція експресії генів на транскрипційному та післятранскрипційному рівнях [351].

Одним з найбільш частих варіантів лікування кортикостероїдами є ін'єкційне введення препаратів, яке проводиться як у порожнину суглоба, так і в периартикулярні тканини. Особливо широке розповсюдження отримали більш потужні і тривало діючі кортикостероїди типу дипросфану. Проте при системному застосуванні кортикостероїдів їх висока ефективність поєднується з широким спектром серйозної побічної дії, що суттєво обмежує їх використання у клінічній практиці. Серед них особливе місце займає індукований кортикостероїдами остеопороз, який розглядається як одне із найбільш характерних і потенційно тяжких наслідків стероїдної терапії [2, 17, 25, 59, 190, 232].

Дослідженнями І.Ю. Головач [19, 20] встановлено, що у хворих на РА відзначається активація маркерів кісткової резорбції (екскреція кальцію з сечею, концентраційний індекс, глікозаміноглікани) за нормальних показників процесу формування кістки, що вказує на провідну роль резорбтивних процесів у порушенні ремоделювання кістки. При системній кортикостероїдній терапії відзначається пригнічення формування кістки (зниження рівня остеокальцину і активності лужної фосфатази) та підсилення процесів резорбції, що свідчить про дисбаланс процесів кісткового ремоделювання. У хворих на РА, особливо при використанні кортикостероїдів спостерігаються порушення кальцій-фосфорного обміну, що проявляється гіпокальціємією, гіпофосфатемією і зростанням екскреції кальцію та фосфору з сечею [62, 63, 139, 145].

Ускладнення від тривалої кортикостероїдної терапії включають компресійні переломи хребців, остеопороз з вираженим больовим синдромом, асептичний некроз голівки стегнової кістки, гостру виразку шлунку з кровотечею, стероїдний цукровий діабет, надниркову недостатність, септичний артрит, васкуліт тощо. Зростає частота розвитку амілоїдозу, що загалом складає 94% випадків, тобто майже у кожного лікованого [10, 32, 38, 50, 72, 93, 108, 244, 333].

Проводяться спроби спрямованої модифікації кортикостероїдів. Зокрема,

дефлазокорт - оксазоліновий дериват преднізолону, виявляє активність, не меншу, аніж преднізолон і метилпреднізолон, однак при меншому ризику розвитку остеопорозу і втрати кісткової маси [264, 359].

Загалом, лікування РА є складним завданням. Найбільш часто використовуємі НПЗП при тривалому пероральному прийомі часто чинять побічну дію і викликають серйозні ускладнення. У осіб похилого віку вони виражені у більшій мірі внаслідок змін фармакокінетики ліків на тлі погіршення функції печінки і нирок [165-167, 170].

Продовжується пошук препаратів, що характеризуються високим терапевтичним індексом при лікуванні ревматичних захворювань. Такими препаратами є Вобензим і Флогензим. Одним із основних властивостей системної ензимотерапії (СЕТ) є її вплив на локальний набряк і запалення суглобів [7, 8], а також участь у модифікації імунної відповіді [79, 81]. На базі Українського ревматологічного центру В.М. Коваленко і співавтори в 1996-1999 роках проводили апробацію ефективності та переносимості препарату Вобензим у відкритому дослідженні [41, 44]. Виконувалися дві наукові програми: курсове призначення вобензима впродовж 4 тижнів, і базисна терапія РА вобензимом впродовж 36 місяців (1996-1999 рр.). Встановлено, що системна ензимотерапія є дійсно альтернативним методом лікування РА. Основа цього методу полягає у поєднанні принципів базисної і "актуальної" терапії. Ефективність СЕТ при ревматичних захворюваннях була підтверджена при лікуванні таких захворювань, як РА, анкілозуючий спонділоартрит, остеоартроз і артрозоартрит. Ензимні препарати не тільки характеризуються протизапальною, імуномодулюючою і вторинною анальгезуючою дією, але і діють безпосередньо на патогенетичні фактори. На тлі ензимотерапії спостерігається більш швидке зниження клініко-лабораторних показників активності імунозапального процесу. Крім того, у ряді випадків удається досягти зниження дози або покращання переносимості НПЗП, глюкокортикостероїдів і базисних середників [48, 92]. Імуномодулюючі властивості ензимів проявляються в їх впливі на продукцію і виділення цитокінів, що приймають участь у патогенезі

багатьох захворювань внутрішніх органів [83, 84].

Показано, що поліферментні препарати індукують генерацію інтерлейкінів водночас забезпечуючи їх інактивацію і видалення з пошкоджених тканин. Терапевтичні ензимні суміші при інкубації з мононуклеарами крові *in vitro* вже у малих концентраціях викликають збільшення синтезу деяких цитокінів - $\text{TNF}\alpha$ і $\text{TNF}\beta$, $\text{IL-1}\beta$ і IL-6 [82, 86]. Зростання синтезу особливо очевидний у присутності γ -інтерферону, причому окремі ферменти діють синергічно. Активуються також поліморфноядерні нейтрофіли. За певних умов системна ензимотерапія здатна позитивно впливати безпосередньо на клітини, що продукують $\text{TNF-}\alpha$, а у взаємодію цитокінів втручається імуномодулятор туфтсин, що утворюється при ферментному розщепленні молекули імуноглобуліна. Зауважимо, що цитокінова блокада вважається одним із найбільш перспективним напрямків у ревматології. Об'єктивним доказом протизапального антицитокінової терапії є гістологічне дослідження синовіальної тканини, отриманої при біопсії колінного суглобу до і після введення анти- $\text{TNF-}\alpha$ антитіл, яке свідчить про суттєве зменшення целюлярності у синовіумі. Рекombінантний людський рецепторний антагоніст IL-1 успішно застосовується для лікування РА. Деякі автори наполягають на необхідності повторного курсу лікування з його використанням [348].

Тим не менш, фармакотерапія РА продовжує залишатися однією із складних проблем сучасної клінічної медицини. Для лікування РА використовується весь арсенал протиревматичних препаратів і методів терапії. Проте, не дивлячись на існування різноманітних підходів до лікування РА, це захворювання досить залишається неблагоприємним по відношенню як до ранньої інвалідизації, так і до віддаленого прогнозу. Нажаль, жоден з існуючих на сьогодні лікарських засобів або їх комбінацій не дозволяють ефективно пригнітити прогресування імунопатологічного процесу при запальних ревматичних захворюваннях, що є потужним стимулом для розробки нових лікарських засобів з протизапальною імуномодулюючою активністю і оптимальних схем лікування цих захворювань. Останніми роками у

ревматології все ширше використовуються моноклональні антитіла, спрямовані проти мембранних антигенів імунокомпетентних клітин і прозапальних цитокінів, різноманітні олігопептидні речовини, отримані за допомогою методів генної інженерії, вивчається можливість генної терапії. Активно розробляються специфічні методи пригнічення запальних реакцій, пов'язаних з використанням препаратів, селективно інгібуючих синтез цитокінів або їх зв'язування з клітинними рецепторами. У клінічних дослідженнях продемонстрована ефективність розчинної форми ІЛ-1 рецептора і антагоніста ІЛ-1 рецептора. Обнадійливі результати отримані у процесі лікування хворих на РА моноклональними антитілами до TNF- α . Новий аспект лікування РА пов'язаний з формуванням оральноіндукованої толерантності до потенційно автогенних компонентів суглобового матриксу. Результати попередніх клінічних випробувань свідчать про те, що пероральний прийом колагену II типу у частини хворих на РА викликає розвиток повної ремісії при відсутності суттєвих побічних ефектів [91, 95, 173, 179, 251].

Поряд із розробкою нових лікарських препаратів і методів лікування ревматичних захворювань не менш важливим напрямком є застосування в терапії РА клітинної трансплантації, перші спроби якої нині знаходяться лише на стадії експерименту. Проте це дає підстави сподіватися, що початок XXI сторіччя буде ознаменований вирішальними успіхами у лікуванні РА - одного з найрозповсюджених тяжких хронічних запальних захворювань людини [69, 70]. Для впровадження таких складних новітніх методів лікування РА, як трансплантація стовбурових клітин, необхідні ретельні попередні дослідження її впливу на основні патогенетичні механізми розвитку ревматоїдного ураження суглобів, що й було підставою для виконання даного дослідження.

При чому, в тій частині роботи, що входила до комплексного дослідження можлива терапевтична дія стовбурових клітин вивчалась відносно їх системних ефектів на перебіг експериментального артрити Пірсона. За такий референтний вісцеральний орган, що ушкоджується при РА вибрані нирки. Це пов'язано з частотою уражень цього органу при РА [77, 78].

Основою методологічного підходу до вивчення можливого впливу стовбурових (ембріональнихпрогенітарних) клітин на перебіг патології нирок було співставлення даних, щодо основних показників імунних процесів (про/протизапальні цитокіни) провідних механізмів ушкодження нирок (тканинний протеоліз та пероксидне окиснення ліпідів) з даних, які характеризують стан основних ниркових функцій (екскреторної та іонорегулюючої) та ниркових процесів (клубочкової фільтрації і канальцевої реабсорбції). Такий підхід може не тільки охарактеризувати ефективність використання терапії РА стовбуровими клітинами, але й визначити провідні механізми їх впливу на імунокомплексний гломерулонефрит, що розвивається при РА [85].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконані в Координаційному центрі трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України на лабораторній базі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

2.1. Характеристика груп тварин з експериментальною моделлю ревматоїдного артриту

Для вирішення поставлених задач проведені серії експериментів *in vivo*. У роботі використано 189 самців білих щурів з середньою масою тіла $0,193 \pm 0,018$ кг. Для виділення ембріональних прогеніторних клітин використано 18 вагітних самиць. Дослідження проводили через 2, 4, 6 і 12 міс. після індукції ад'ювантного артриту Пірсона. Для моделювання артриту використовували введення повного ад'юванта Фрейнда в апоневроз правої задньої кінцівки щурів під ефірним наркозом [52, 218]. Через 3 тижні, тобто в період проліферативної фази запального процесу в суглобах, коли сформований панус охоплює суглобову поверхню, інвазує і руйнує хрящ, субхондральну кістку і кістковий мозок [53], щурам дослідної групи під нембуталовим наркозом (40 мг на кг маси тіла) в яремну вену вводили суспензію ембріональних прогеніторних клітин у середовищі RPMI або розчині Хенкса [57]. Тваринам групи порівняння вводили відповідний об'єм середовища RPMI або розчину Хенкса. Контрольну групу склали 11 щурів, яким замість повного ад'юванта Фрейнда в апоневроз правої задньої кінцівки вводили 0,1 мл вазелінового масла. Усі тварини сертифіковані та отримані з розплідника Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України.

Загальна схема експерименту наведена у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Загальна схема експерименту

Групи тварин	Ін- такт- ні	Конт- роль		Група порівняння (псевдоліковані тварини)						Дослідна група					
		0	2 міс.	0	21-а доба	2 міс.	4 міс.	6 міс.	12 міс.	0	21-а доба	2 міс.	4 міс.	6 міс.	12 міс.
Строки експерименту	2 міс.	0	2 міс.	0	21-а доба	2 міс.	4 міс.	6 міс.	12 міс.	0	21-а доба	2 міс.	4 міс.	6 міс.	12 міс.
Кількість тварин	11	20	20	72	72	11	11	25	25	86	86	15	11	30	30
Уведення вазелінового масла	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Уведення повного ад'юванта Фрейнда	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Уведення розчину Хенкса або RPMI 1640	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Трансплантація ембріональ- них прогеніторних клітин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Водне навантаження	+	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Декапітація	+	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Гістологічне дослідження нирок	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+
Біохімічне дослідження	+	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Імуноферментне визначення вмісту цитокінів у тканині нирок	+	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+

Для виділення ембріональних прогеніторних клітин вагітних самок вводили в наркоз (натрію етамінал - 40 мг на кг маси тіла) на 11-13 стадіях розвитку ембріонів за Астауровим. Після асептичної обробки операційного поля (96° етіловий спирт, йод) виконували серединну лапаротомію по *linea alba*. Обидва роги матки виводили в операційну рану і розрізали стерильними ножицями поперек (біля ембріонів). Останні вилущували в стерильну чашку Петрі з охолодженням до 4°C середовищем Хенкса з гентаміцином (кінцева концентрація - 0,001 %). Після потрібної промивки з ембріонів виділяли ембріональні прогеніторні клітини за розробленою нами методикою [75]. Суспензію ембріональних прогеніторних клітин профільтровували через капроновий фільтр (200 мкм). Контроль життєздатності клітин здійснювали шляхом світлової мікроскопії при забарвленні клітин трипановим синім. Щурам з артритом дослідної групи ембріональні прогеніторні клітини вводили у яремну вену (венесекція під нембуталовим наркозом: натрію етамінал, 40 мг на 1 кг маси тіла) у дозі $3,5 \times 10^7$ /мл на 0,1 кг маси тіла.

Декапітацію щурів здійснювали під нембуталовим наркозом (натрію етамінал, 40 мг на 1 кг маси тіла). Виділяли кортикальну тканину нирок, яку відразу заморожували у рідкому азоті для біохімічних досліджень.

2.2. Характеристика біохімічних та імуноферментних методів дослідження

Визначення досліджуваних біохімічних параметрів проводили в гомогенатах кортикальної тканини нирок з перерахунком отриманих показників на одиницю маси вологої тканини або білка за Лоурі. Для оцінки процесів пероксидного окислення ліпідів досліджували вміст дієнових кон'югатів [14] і малонового діальдегіду [96].

Інтенсивність протеолітичної деструкції низько-, високомолекулярних білків і колагену оцінювали за лізисом азосполук з використанням азоальбуміну, азоказеїну і азоколу фірми "SIMKO LTD" (Україна) з реєстрацією

екстинцій на спектрофотометрі “СФ-46” і фотоколориметрі “КФК-3” (Росія).

Визначення сумарного, ферментативного і неферментативного фібринолізу в кортикальній тканині нирок проводили з використання азофібрину (“Simko Ltd.”, Україна). Принцип методу полягає в тому, що при інкубації азофібрину зі стандартною кількістю плазміногену в присутності активаторів фібринолізу, які містяться у тканинах, утворюється плазмін, активність якого оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі, внаслідок лізису азофібрину, в присутності ϵ -амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між ними віддзеркалює стан ферментативного фібринолізу [76].

За аналогічним методом, але без використання плазміногену і ϵ -амінокапронової кислоти, визначали протеолітичну активність кортикальної тканини нирок, використовуючи колорогенні сполуки: азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїн (лізис великомолекулярних білків), та азокол (лізис колагену) (Simko Ltd., Україна). Азоказеїн, азоальбумін та азокол – ліофільно висушені препарати від оранжового до темно-вишневого кольору, отримані відповідно з казеїну за Гаммерстеном та бичачого сироваткового альбуміну шляхом обробки діазонієвою сіллю сульфанілової кислоти. Препарати добре розчинні в буферних розчинах з рН 6,0 і вище. Азоказеїн, азоальбумін та азокол застосовують як субстрати для визначення активності протеїназ в лужному середовищі рН. Загальна схема визначення протеолітичної активності з використанням даних препаратів виглядає так. До 100 мкл проби у відповідному буферному розчині додавали 100 мкл 0,5%-го розчину субстрату в тому ж буферному розчині (рН 6.0) та інкубували 30 хвилин при 37⁰С. Реакцію зупиняли додаванням 0,5 мл 10%-го розчину трихлороцтової кислоти. Через 10 хвилин суміш центрифугували або фільтрували. До відібраної проби (0,5 мл) супернатанта додавали рівний об’єм 0,5 М розчину NaOH і визначали величину світлопоглинання отриманої суміші при 440 нм. Як контроль використовували пробу, котра замість розчину ферменту містила таку ж саму кількість буферного розчину.

Визначення вмісту цитокінів у кірковій речовині нирок щурів з артритом Пірсона проводили імуноферментним методом за допомогою реактивів “Rat IL-4 ELISA kit”, “Rat IFN γ ELISA kit”, “Rat TNF α ELISA kit” (DiaClone, Франція), “Rat IL-6”, “Rat IL-12”, “Rat IL-10”, “Rat IL-2” (BioSource Int., США), “R&D Systems. QuantikineTM - TGF β ₁” (США). Екстракцію цитокінів проводили на мікроколонках C₂ AmprepTM (Велика Британія) з реєстрацією показників світлопоглинання на рідері “Уніплан-М” (Росія).

2.3. Методи дослідження функціонального стану нирок

У всіх серіях досліди проводились за умов водного навантаження – під час напруги функцій нирок, спрямованих на збереження сталості внутрішнього середовища організму. Це створює умови для виявлення прихованих порушень функцій нирок і визначення резервів їх компенсації. Функціональний стан нирок визначали кліренс-методом оцінки діяльності судинно-клубочкового апарату та роздільної функції проксимального та дистального каналцевих відділів нефрона [5,18].

Водне навантаження проводили за 2 год. до евтаназії: через металевий зонд вводили у шлунок підігріту до 37°C водогінну воду в об’ємі 5% від маси тіла тварин. Сечу збирали протягом 2 год. По закінченні цього етапу досліду, здійснювали декапітацію щурів, яку проводили під ефірним наркозом. У момент декапітації тварин збирали кров в охолоджені центрифужні пробірки з гепарином, який використовувався як стабілізатор-антикоагулянт. Кров центрифугували 30 хв. при 3000 об/хв., відбирали плазму для визначення вмісту електролітів і креатиніну.

Концентрацію натрію і калію в сечі та плазмі крові визначали методом фотометрії полум’я на “ФПЛ-1”, креатиніну – за реакцією з пікриновою кислотою з реєстрацією показників екстинції за допомогою фотоколориметра “КФК-2” і спектрофотометра “СФ-46”; білка в сечі – сульфосаліциловим методом. Екскрецію креатиніну розраховували за його концентрацією в сечі:

$E_{cr} = U_{cr} \times V$, де E_{cr} – екскреція, U_{cr} – концентрація креатиніну в сечі, V – діурез. Аналогічно визначали екскрецію іонів натрію, калію та білка [21].

Для оцінки каналцевого транспорту іонів натрію розраховували абсолютну і відносну реабсорбцію: $RNa^+ = FFNa^+ - ENa^+$ та $RNa^+ = [(FFNa^+ - ENa^+) : FFNa^+] \times 100\%$, де ENa^+ – екскреція і $FFNa^+$ – фільтраційний заряд іонів натрію.

Швидкість клубочкової фільтрації (GFR) розраховували за кліренсом ендogenous креатиніну: $GFR = (V \times U_{cr}) : P_{cr}$, де V – об'єм сечі, U_{cr} – концентрація креатиніну в сечі, P_{cr} – в плазмі крові.

Здатність нирок концентрувати та розводити сечу оцінювали за концентраційним індексом ендogenous креатиніну (U_{cr}/P_{cr}) і концентраційним індексом іонів натрію (UNa^+/PNa^+), де UNa^+ – концентрація іонів натрію в сечі, PNa^+ – концентрація іонів натрію в плазмі крові. Для інтегральної оцінки транспорту іонів натрію в нирках використовували показники екскреції ($ENa^+ = UNa^+ \times V$) і кліренсу іонів натрію ($CNa^+ = ENa^+ : PNa^+$). Реабсорбцію води визначали за формулою: $RH_2O = [(GFR - V) : GFR] \times 100\%$. Показники функції нирок стандартизували шляхом перерахунку їх абсолютних величин на одиницю маси тіла тварини або об'єму клубочкового фільтрату.

Аналіз і визначення ефекту функціональних і морфологічних процесів, які відбувались в структурах, пов'язаних з регуляцією водно-електролітного обміну, проводили з позицій оцінки рівноваги мас, ємності, станів тощо.

Проводили гістологічне дослідження нирок після забарвлення зрізів гематоксилін-еозином.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою “БіоСтат” з визначенням t-критерію Ст'юдента [15].

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АРТРИТУ ПІРСОНА

Завданнями цього розділу роботи було з'ясування динаміки змін екскреторної, іонорегулювальної і кислотовидільної функцій нирок в умовах індукованого водного діурезу. Результати дослідження змін екскреторної функції нирок наведені у табл. 3.1. Через 2 міс. після введення щурам повного ад'юванта Фрейнда рівень діурезу зменшувався відносно показників у інтактних щурів і тварин контрольної групи у 2,3 разу, що було обумовлено виключно зменшенням швидкості клубочкової фільтрації відповідно у 3,1 і 2,9 разу, оскільки відносна реабсорбція води також зменшувалась.

Зниження швидкості клубочкової фільтрації призводило до ретенційної гіперазотемії – концентрація креатиніну в плазмі крові перевищувала таку у інтактних тварин у 2,1 разу та була вдвічі більшою за показники у щурів контрольної групи.

Концентрація креатиніну в сечі також збільшувалась, будучи вищою за відповідні показники у інтактних і контрольних щурів на 55,8 і 61,1%. Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, навпаки, знижувався відносно такого у інтактних щурів і тварин контрольної групи відповідно на 26,7 і 19,2%, що було обумовлено переважним підвищенням вмісту креатиніну в плазмі крові.

Про ураження структур нефрону свідчило різке збільшення концентрації в сечі білка, яка у щурів з артритом була в 11,0 разів вищою за показники у інтактних тварин та в 13,7 разу перевищувала дані у щурів контрольної групи.

Екскреція білка також суттєво зростала та набувала величин, більших за показники у інтактних і контрольних тварин відповідно у 4,8 і 5,8 разу, причому після стандартизації втрат білка з сечею за одиницею швидкості клубочкової фільтрації виявилось, що екскреція білка перевищує таку у інтактних і контрольних щурів у 14,5 і 17,0 разів.

Таблиця 3.1

Динаміка змін екскреторної функції нирок у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини, n=11	Контрольна група, n=20	Артрит Пірсона 2 місяці, n=11 <i>1 група</i>	Артрит Пірсона 4 місяці, n=11 <i>2 група</i>	Артрит Пірсона 6 місяців, n=25 <i>3 група</i>	Артрит Пірсона 12 місяців, n=25 <i>4 група</i>
1	2	3	4	5	6	7
Діурез, мл/100 г маси тіла за 2 год.	3,67±0,09	3,72±0,11 p>0,7	1,62±0,11 p<0,001 p _к <0,001	2,59±0,12 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	1,73±0,13 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,6 p ₂ <0,001	1,36±0,10 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв.	949,50±49,43	876,30±41,25 p>0,2	304,80±18,06 p<0,001 p _к <0,001	355,40±16,88 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,05	310,00±14,38 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,8 p ₂ >0,07	246,08±13,95 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
Реабсорбція води, %	96,71±0,16	96,44±0,21 p>0,3	95,57±0,14 p<0,001 p _к <0,01	93,79±0,40 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	95,35±0,42 p<0,05 p _к <0,05 p ₁ >0,7 p ₂ <0,05	95,30±0,49 p>0,06 p _к >0,05 p ₁ >0,7 p ₂ >0,06 p ₃ >0,9
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	49,58±2,47	52,71±2,64 p>0,4	104,70±4,09 p<0,001 p _к <0,001	82,99±3,11 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	100,45±4,71 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,5 p ₂ <0,05	115,60±5,14 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1,54±0,09	1,49±0,07 p>0,6	2,40±0,14 p<0,001 p _к <0,001	1,37±0,07 p>0,05 p _к >0,2 p ₁ <0,001	2,16±0,09 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,1 p ₂ <0,001	2,51±0,12 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,5 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	31,11±1,55	28,22±1,39 p>0,1	22,80±0,75 p<0,001 p _к <0,02	16,77±1,08 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	21,82±1,45 p<0,001 p _к <0,01 p ₁ >0,6 p ₂ <0,05	22,04±1,70 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ >0,7 p ₂ >0,05 p ₃ >0,9
Концентрація білка в сечі, г/л	0,0036±0,0004	0,0029±0,0003 p>0,1	0,0396±0,0023 p<0,001 p _к <0,001	0,0386±0,0018 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,05	0,0423±0,0039 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,6 p ₂ >0,5	0,0571±0,0048 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,02 p ₃ <0,05
Екскреція білка, мг/2 год.	0,0131±0,0012	0,0108±0,0010 p>0,1	0,0626±0,0033 p<0,001 p _к <0,001	0,1000±0,0070 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	0,0732±0,0036 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,07 p ₂ <0,001	0,0780±0,0041 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01 p ₃ >0,3
Екскреція білка, мкг/100 мкл клубочкового фільтрату	1,44±0,18	1,23±0,08 p>0,2	20,90±1,38 p<0,001 p _к <0,001	28,76±2,22 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,01	23,61±1,79 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,3 p ₂ >0,1	31,69±1,92 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,01 p ₂ >0,3 p ₃ <0,01

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин; p_к – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у щурів контрольної групи; p_{1,2,3} – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у відповідній дослідній групі; n – кількість тварин у групі.

Отже, через 2 міс. після індукції ад'ювантного артриту зміни екскреторної функції нирок у дослідних тварин в умовах водного навантаження характеризуються олігурією, яка розвивається, не дивлячись на зменшення реабсорбції води, внаслідок різкого зменшення швидкості клубочкової фільтрації, що призводить до накопичення креатиніну в плазмі крові. Про ушкодження структурно-функціональної одиниці нирок свідчить суттєве підвищення концентрації білка в сечі та різке збільшення його екскреції, особливо стандартизованої за одиницею швидкості клубочкової фільтрації.

Через 4 міс. експериментального спостереження порушення функціонального стану нирок у щурів з артритом Пірсона зберігалось: у порівнянні з показниками інтактних і контрольних тварин об'єм кінцевої сечі виявлявся меншим відповідно на 29,4 і 30,4%, швидкість клубочкової фільтрації – нижчою у 2,7 і 2,5 разу, реабсорбція води – меншою на 2,9 і 2,7%, концентрація креатиніну в плазмі крові – вищою на 67,4 і 57,4%. Водночас концентрація креатиніну в сечі достовірних змін не зазнавала, що на тлі гіперкреатинінемії обумовлювало різке зниження концентраційного індексу ендogenous креатиніну, який був меншим за показники у інтактних і контрольних щурів відповідно на 46,1 і 40,6%. Концентрація білка в сечі перевищувала таку у інтактних тварин і щурів контрольних групи відповідно у 10,7 і 13,3 разу, екскреція білка – у 7,6 і 9,3 разу, екскреція білка, стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації – у 20,0 і 23,4 разу.

Через 6 міс. після індукції патологічного процесу у щурів з артритом діурез у порівнянні з таким у інтактних і контрольних тварин зменшувався відповідно у 2,1 і 2,2 разу, швидкість клубочкової фільтрації – у 3,1 і 2,5 разу, реабсорбція води – на 1,4 і 1,1%. Уміст креатиніну в плазмі крові зростав у 2,0 і 1,9 разу, що супроводжувалось підвищенням концентрації креатиніну і сечі на 40,3 і 45,0%. Тим не менш, концентраційний індекс ендogenous креатиніну залишався меншим за такий у інтактних і контрольних щурів відповідно на 29,9 і 22,7%. Концентрація білка в сечі перевищувала відповідні показники у

інтактних тварин і щурів контрольної групи в 11,8 і 14,6 разу, екскреція білка – у 5,6 і 6,8 разу, екскреція білка, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату – у 16,4 і 19,2 разу.

Наприкінці експерименту – через 12 міс. від початку розвитку патологічного процесу в суглобах щурів з артритом Пірсона діурез був меншим за такий у інтактних і контрольних тварин у 2,7 разу, швидкість клубочкової фільтрації – нижчою відповідно у 3,9 і 3,6 разу. Реабсорбція води у цій період спостереження достовірних змін не зазнавала. Концентрація креатиніну в плазмі крові перевищувала показники у інтактних щурів і тварин контрольної групи відповідно у 2,3 і 2,2 разу, концентрація креатиніну в сечі була більшою в 1,6 і 1,7 разу, концентраційний індекс ендogenous креатиніну зменшувався на 29,2 і 21,9%. Концентрація білка в сечі різко зростала і була вищою, ніж у інтактних і контрольних щурів відповідно у 15,9 і 19,7 разу, що призводило до підвищення показників загальної та стандартизованої екскреції білка відповідно у 6,0 і 7,2 та 22,0 і 25,8 разу.

Аналізуючи динаміку змін показників екскреторної функції нирок у щурів з артритом варто зазначити, що рівень діурезу, який різко зменшувався через 2 міс. спостереження, через 4 міс. зазнавав підвищення відносно попереднього періоду досліду на 59,9%, надалі, через 6 міс., знову знижувався на 33,2% та через 12 міс. зменшувався ще на 21,4% (див. табл. 3.1, рис. 3.1). На відміну від цього, швидкість клубочкової фільтрації впродовж 6 міс. досліду залишалась на стало низькому рівні, лише наприкінці експерименту відбувалось її додаткове зменшення на 17,2% (див. табл. 3.1, рис. 3.2).

Відносна реабсорбція води знижувалась через 2 міс., зазнавала ще більшого зменшення через 4 міс., підвищувалась через 6 міс. і відповідала контролю через 12 міс. досліду (див. табл. 3.1, рис. 3.3).

Уміст креатиніну в плазмі крові, який суттєво збільшувався через 2 міс., через 4 міс. зменшувався порівняно з відповідним показником попереднього періоду дослідження на 20,7%, проте через 6 міс. підвищувався на 21,0%, а

через 12 міс. спостереження зростав ще на 39,3% (див. табл. 3.1, рис. 3.4).

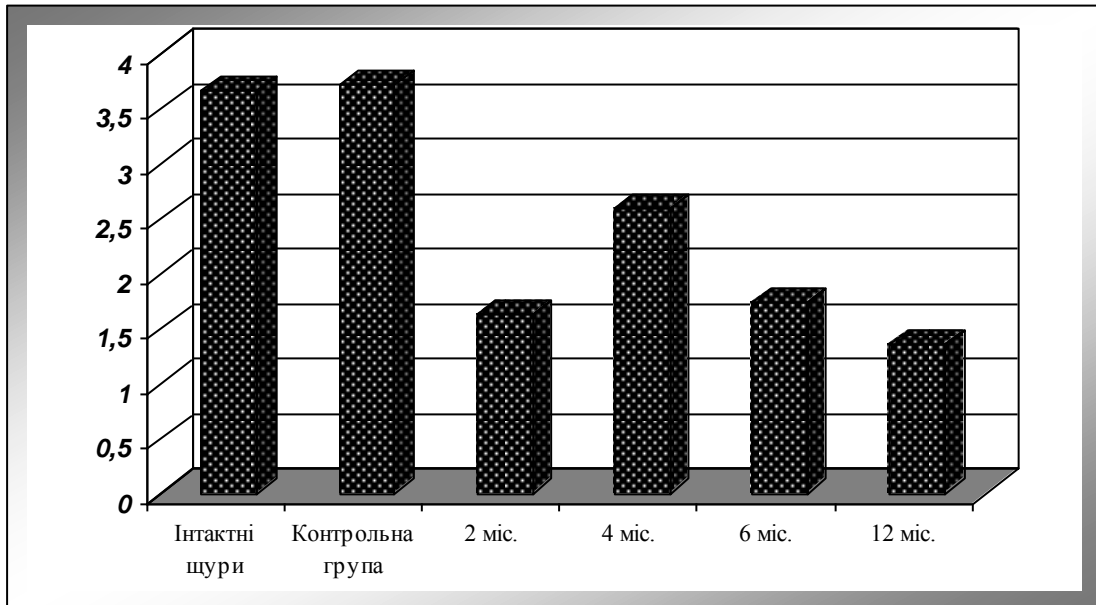


Рис. 3.1. Динаміка змін діурезу у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мл/100 г маси тіла за 2 год.).

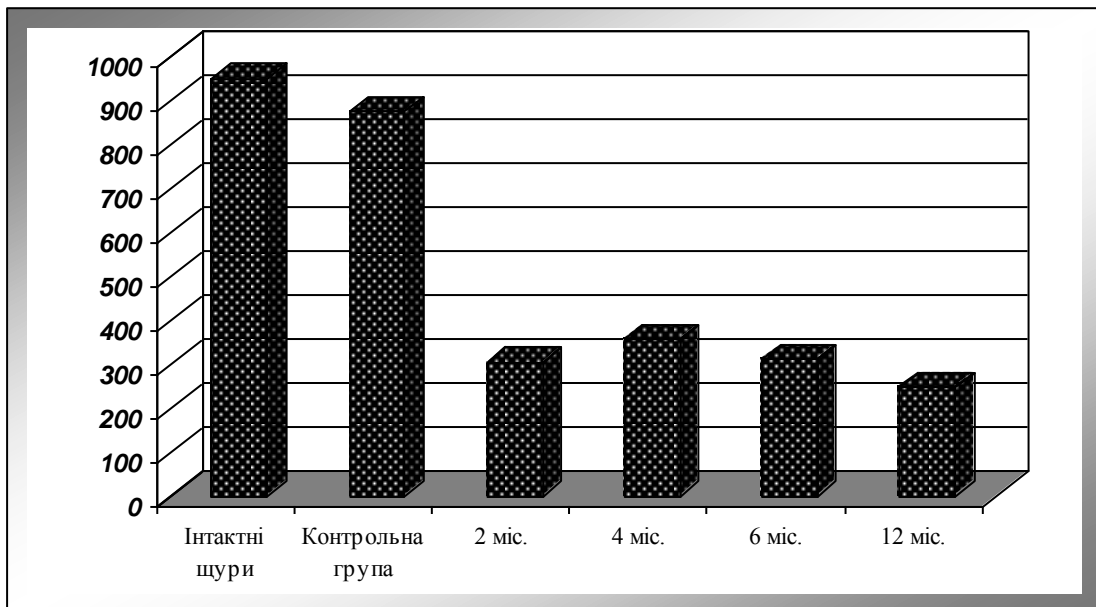


Рис. 3.2. Динаміка змін швидкості клубочкової фільтрації у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мкл/хв.).

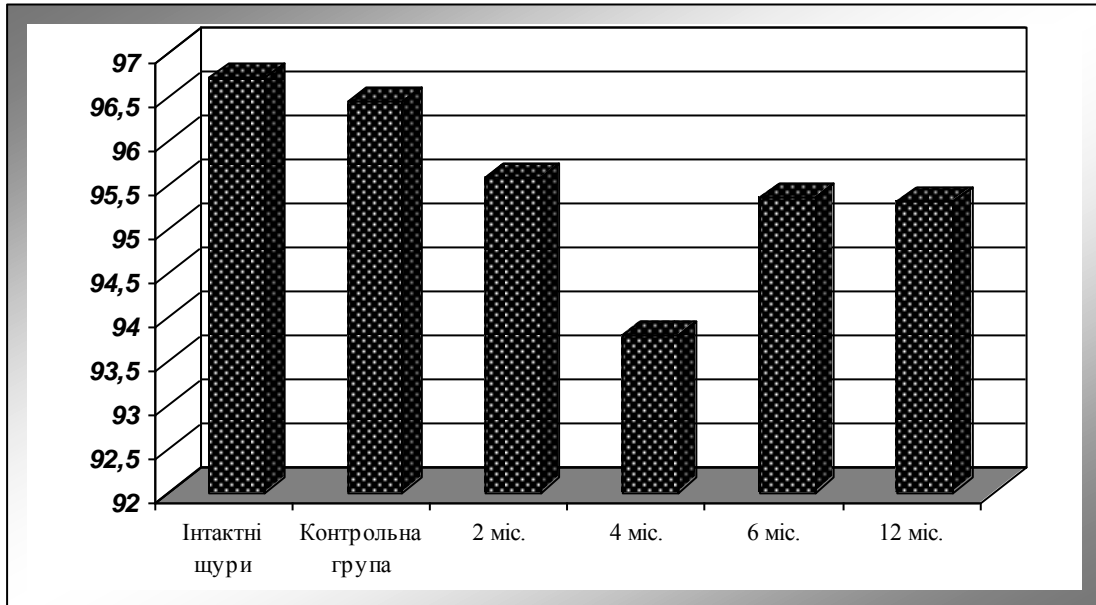


Рис. 3.3. Динаміка змін реабсорбції води у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (%).

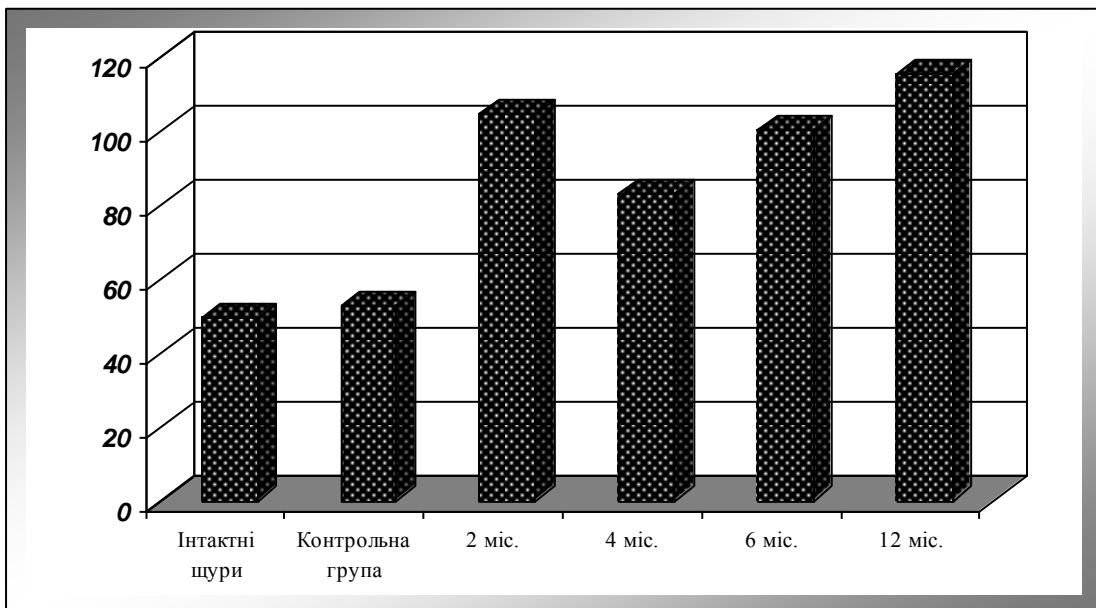


Рис. 3.4. Динаміка змін вмісту креатиніну в плазмі крові у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мкмоль/л).

Подібних змін зазнавала і концентрація креатиніну в сечі, дельта якої відносно попереднього періоду експерименту через 4, 6 і 12 міс. складала відповідно -42,9, +57,7 і +16,2% (див. табл. 3.1, рис. 3.5). Динаміка змін концентрації індексу ендogenous креатиніну характеризувалась зменшенням через 2 міс.,

додатковим зниженням через 4 міс. на 26,4%, що через 6 міс. змінювалось підвищенням цього показника на 30,1%, після чого співвідношення концентрацій креатиніну в сечі і плазмі крові вже не змінювалось (див. табл. 3.1, рис. 3.6).

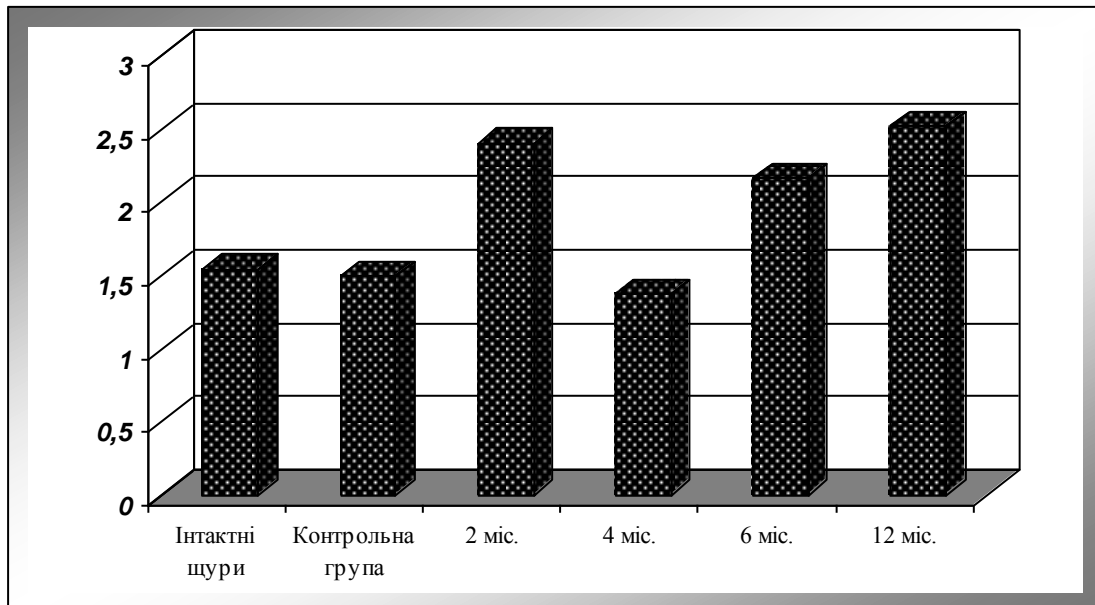


Рис. 3.5. Динаміка змін концентрації креатиніну в сечі у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (ммоль/л).

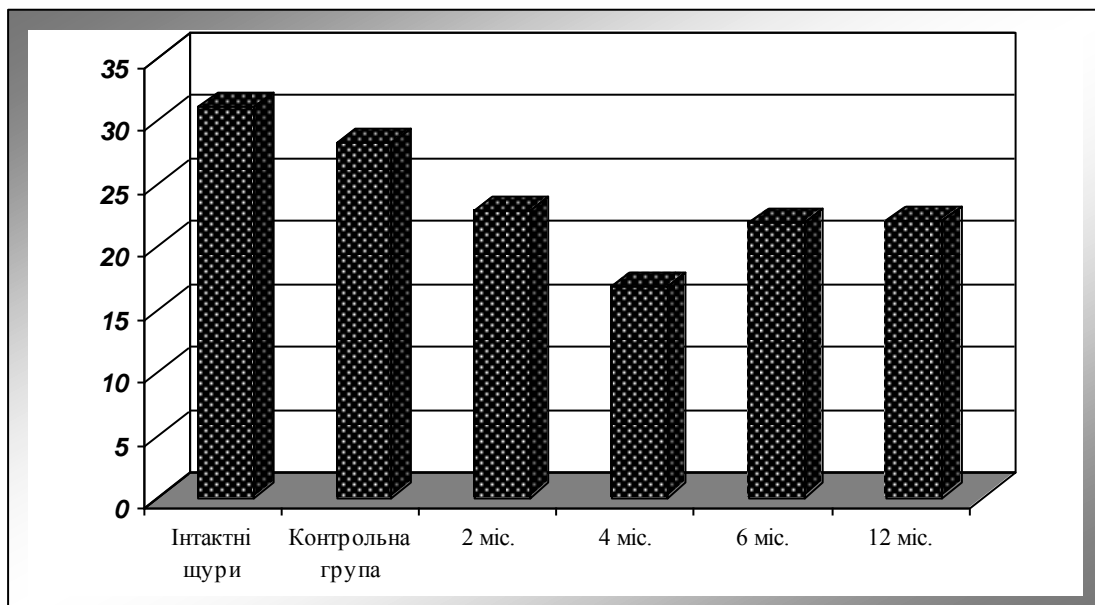


Рис. 3.6. Динаміка змін концентраційного індексу ендogenous креатиніну у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (од.).

Концентрація білка в сечі впродовж 6 міс. експерименту залишалась стало високою та зазнавала додаткового збільшення на 35% наприкінці спостереження (див. табл. 3.1, рис. 3.7).

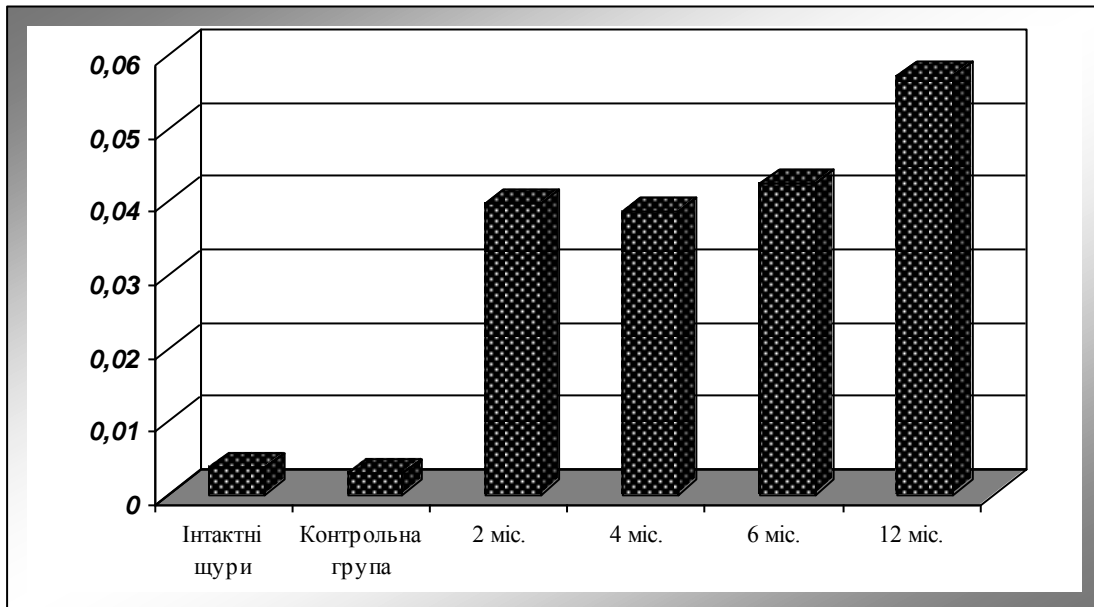


Рис. 3.7. Динаміка змін концентрації білка в сечі у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (г/л).

Екскреція білка, яка суттєво збільшувалась через 2 міс., через 4 міс. підвищувалась відносно показників попереднього періоду дослідження ще на 59,7 %, зменшувалась на 26,8% через 6 міс. і надалі не змінювалась (див. табл. 3.1, рис. 3.8).

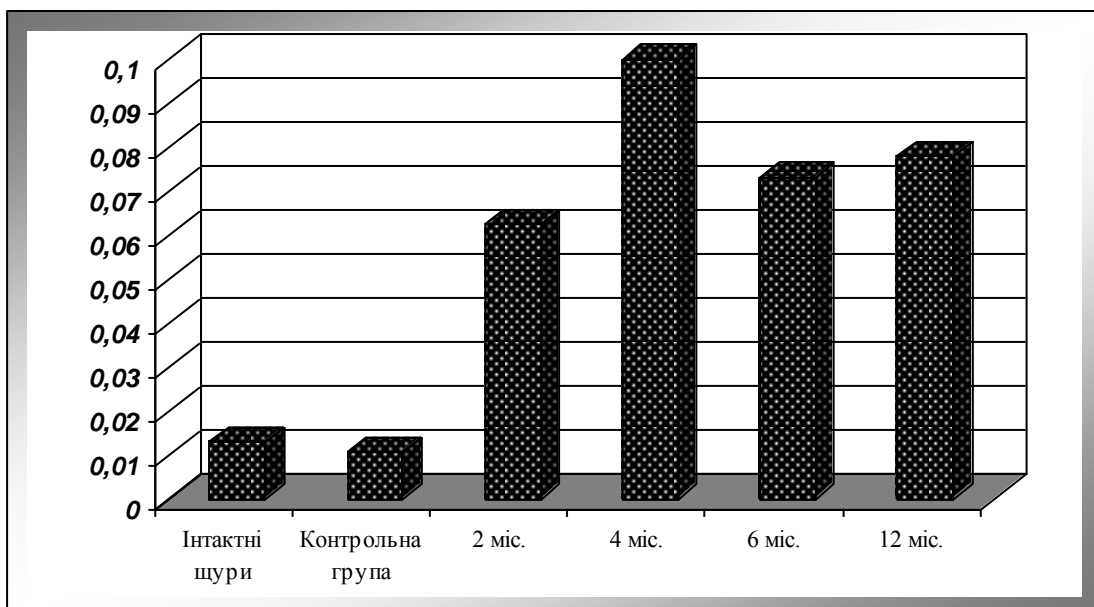


Рис. 3.8. Динаміка змін екскреції білка у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мг/2 год.).

Екскреція білка, стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації, значно зростала через 2 міс., додатково підвищувалась на 37,6%

через 4 міс., залишалась без змін через 6 міс. та збільшувалась ще на 34,2% через 12 міс. спостереження (див. табл. 3.1, рис. 3.9).

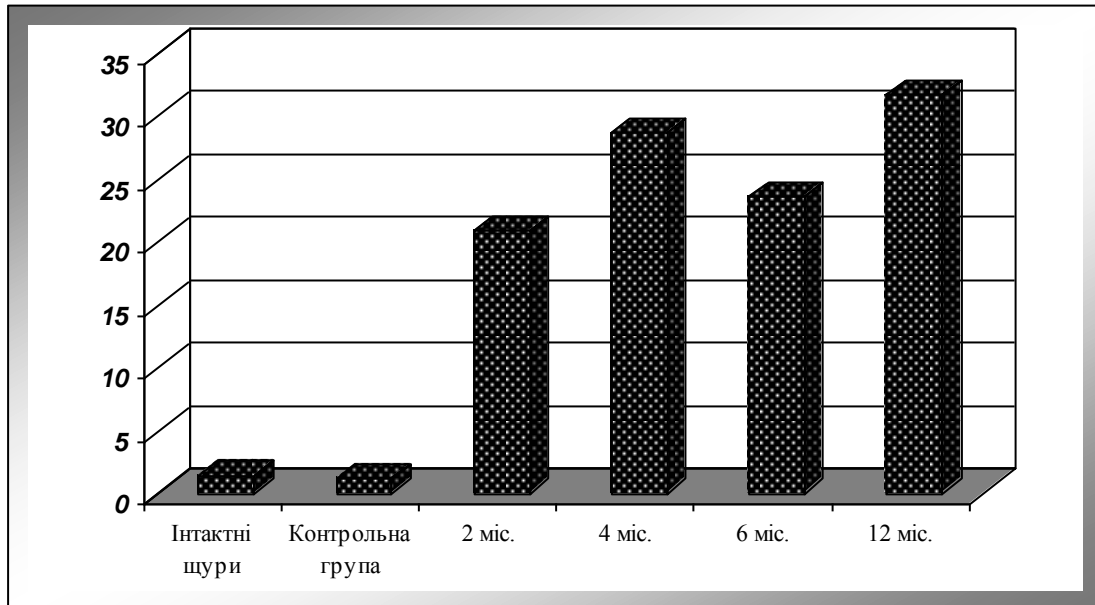


Рис. 3.9. Динаміка змін екскреції білка, стандартизованої за одиницею швидкості клубочкової фільтрації, у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мкг/100 мкл клубочкового фільтрату).

Таким чином, у щурів з артритом Пірсона суттєво порушується екскреторна діяльність нирок, що триває впродовж всього дванадцятимісячного періоду експерименту і характеризується сталим зниженням індукованого водного діурезу, триразовим зменшенням швидкості клубочкової фільтрації, ретенційною гіперазотемією та протеїнурією. Окрім того, підвищення концентрації креатиніну в сечі свідчить про порушення здатності нирок розводити сечу.

Зміни ниркового транспорту іонів натрію і калію у щурів з артритом Пірсона наведені у табл. 3.2. Через 2 міс. після введення тваринам повного ад'юванту Фрейнда концентрація іонів натрію в сечі збільшувалась відносно показників у інтактних щурів у 4,4 разу і перевищувала таку у тварин контрольної групи у 4,7 разу. Внаслідок таких змін, не дивлячись на зменшення діурезу, екскреція іонів натрію також зростала і була більшою, ніж у інтактних і контрольних щурів відповідно на 88,2 і 96,8%.

Таблиця 3.2

Динаміка змін ниркового транспорту іонів натрію і калію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини, n=11	Контрольна група, n=20	Артрит Пірсона 2 місяці, n=11 <i>1 група</i>	Артрит Пірсона 4 місяці, n=11 <i>2 група</i>	Артрит Пірсона 6 місяців, n=25 <i>3 група</i>	Артрит Пірсона 12 місяців, n=25 <i>4 група</i>
1	2	3	4	5	6	7
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	5,84±0,46	5,43±0,32 p>0,4	25,57±3,99 p<0,001 p _к <0,001	9,30±1,05 p<0,01 p _к <0,001 p ₁ <0,001	21,41±1,88 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,2 p ₂ <0,001	32,95±2,14 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,08 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль за 2 год.	21,13±1,32	20,20±1,27 p>0,6	39,76±5,95 p<0,01 p _к <0,01	23,22±1,89 p>0,05 p _к >0,1 p ₁ <0,02	37,05±1,92 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,5 p ₂ <0,001	44,80±2,03 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	20,45±1,19	19,74±1,25 p>0,7	19,32±3,83 p>0,9 p _к >0,9	8,55±1,14 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,02	15,72±1,10 p<0,02 p _к <0,05 p ₁ >0,2 p ₂ <0,001	23,06±1,77 p>0,3 p _к >0,2 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Екскреція іонів калію, мкмоль за 2 год.	75,23±4,95	73,40±3,60 p>0,7	28,82±3,84 p<0,001 p _к <0,001	20,79±2,20 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,05	27,19±2,34 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,7 p ₂ >0,1	31,30±2,60 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,5 p ₂ <0,02 p ₃ >0,2

Продовження табл. 3.2

1	2	3	4	5	6	7
Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі, од.	0,30±0,03	0,28±0,02 p>0,5	1,49±0,19 p<0,001 p _к <0,001	1,24±0,22 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,4	1,36±0,10 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,5 p ₂ >0,5	1,43±0,15 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,8 p ₂ >0,4 p ₃ >0,6
Концентрація іонів калію в плазмі крові, ммоль/л	4,86±0,09	4,90±0,10 p>0,7	4,53±0,18 p>0,1 p _к >0,05	4,23±0,06 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,1	4,40±0,09 p<0,01 p _к <0,001 p ₁ >0,4 p ₂ >0,2	4,11±0,12 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,06 p ₂ >0,5 p ₃ >0,05
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	148,60±0,54	147,51±0,49 p>0,1	143,70±1,24 p<0,01 p _к <0,01	147,50±0,88 p>0,2 p _к >0,9 p ₁ <0,05	139,62±0,93 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,02 p ₂ <0,001	135,75±0,68 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,87±0,01	99,87±0,01 p>0,9	99,10±0,15 p<0,001 p _к <0,001	99,62±0,04 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,01	99,82±0,13 p>0,8 p _к >0,8 p ₁ <0,01 p ₂ >0,3	98,89±0,19 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ >0,4 p ₂ <0,02 p ₃ <0,001

Примітки:

p – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин;

p_к – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у щурів контрольної групи;

p_{1,2,3} – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у відповідній дослідній групі;

n – кількість тварин у групі.

Концентрація іонів калію в сечі достовірних змін не зазнавала, тому екскреція іонів калію знижувалась відповідно ступеню зменшення об'єму кінцевої сечі – у 2,6 і 2,5 разу у порівнянні з такою у інтактних щурів і тварин контрольної групи, тоді як коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі збільшувався у 5,0 і 5,3 разу. Плазмова концентрація іонів калію не змінювалась. Водночас концентрація іонів натрію в плазмі крові достовірно зменшувалась відповідно на 3,3 і 2,6%, що було обумовлено зниженням їхньої каналцевої реабсорбції.

Через 4 міс. від початку розвитку експериментального артрити концентрація іонів натрію в сечі виявилась більшою за відповідні показники у інтактних і контрольних щурів на 59,2 і 71,3%, проте екскреція іонів натрію практично не відрізнялась від такої у інтактних тварин і щурів контрольної групи. Водночас спостерігалось різке зменшення концентрації іонів калію в сечі, яка виявилась у 2,4 разу нижчою за показники у інтактних щурів і була у 2,3 меншою, ніж у тварин контрольної групи. Через таке зниження зменшувалась й екскреція іонів калію – відповідно у 3,6 і 3,5 разу, хоча рівень діурезу в цей період збільшувався. Коефіцієнт співвідношення концентрацій в сечі іонів натрію і калію перевищував відповідні показники у інтактних і контрольних тварин у 4,1 і 4,4 разу. Відбувалось зменшення концентрації іонів калію в плазмі крові – на 13,0 і 13,7%, тоді як плазмова концентрація іонів натрію практично не відрізнялась від величин, встановлених у інтактних щурів і щурів контрольної групи, не дивлячись на те, що відносна реабсорбція іонів натрію в цій період досліду достовірно зменшувалась.

Через 6 міс. спостереження у щурів з артритом Пірсона концентрація іонів натрію в сечі у 3,7 разу перевищувала таку у інтактних тварин і була майже у чотири рази більшою, ніж у тварин контрольної групи. Екскреція іонів натрію зростала відповідно на 75,3 і 83,4%. Водночас відмічалось зменшення концентрації в сечі іонів калію – на 23,1 і 20,4% та суттєве зниження екскреції іонів калію – відповідно у 2,8 і 2,7 разу. Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі виявлявся більшим за такий у

інтактних і контрольних щурів відповідно у 4,5 і 4,9 разу, що супроводжувалось зменшенням концентрації іонів калію в плазмі крові на 9,5 і 10,2%. Окрім того, відмічалось й зниження плазмової концентрації іонів натрію – відповідно на 6,0 і 5,3%, причому відносна реабсорбція іонів натрію у цій період досліджу відповідала контрольним величинам.

Через 12 міс. у тварин з артритом Пірсона концентрація іонів натрію в сечі виявилась вищою у 5,6 і 6,1 разу, а їх екскреція у 2,1 і 2,2 разу більшою за показники відповідно у інтактних щурів і у тварин контрольної групи. Концентрація в сечі іонів калію не змінювалась, а їхня екскреція була меншою за таку у інтактних і контрольних щурів відповідно у 2,4 і 2,3 разу. Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі зростав у 4,8 і 5,1 разу, тоді як концентрація іонів калію в плазмі крові зменшувалась на 15,4 і 16,1%. У цей період експерименту плазмозна концентрація іонів натрію суттєво знижувалась і була меншою, ніж у інтактних щурів і тварин контрольної групи відповідно на 8,6 і 8,0%, що відбувалось на тлі зменшення відносної реабсорбції іонів натрію.

Аналізуючи розвиток у часі патологічного процесу в нирках у щурів з ад'ювантним артритом, варто звернути увагу на певну циклічність змін ниркового транспорту іонів натрію і калію. Зокрема, концентрація в сечі іонів натрію, яка різко зростала через 2 міс., через 4 міс. зменшувалась відносно показників попереднього періоду дослідження майже втричі, через 6 міс. знову підвищувалась у 2,3 разу та через 12 міс. збільшувалась ще на 53,9% (див. табл. 3.2, рис. 3.10).

Екскреція іонів натрію, котра також значно перевищувала контроль через 2 міс. спостереження, через 4 міс. зменшувалась на 41,6% і досягала контрольних величин, однак надалі, через 6 міс., збільшувалась на 59,6%, а через 12 міс. набувала максимальних величин, перевищуючи показники попереднього періоду експерименту на 20,9% (див. табл. 3.2, рис. 3.11).

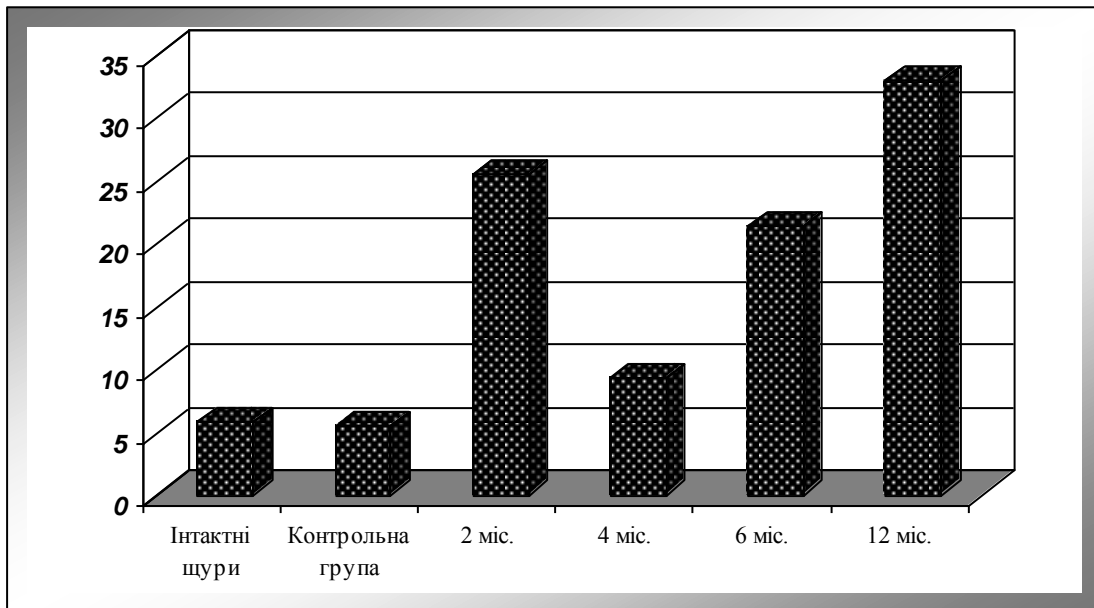


Рис. 3.10. Динаміка змін концентрації іонів натрію в сечі у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (ммоль/л).

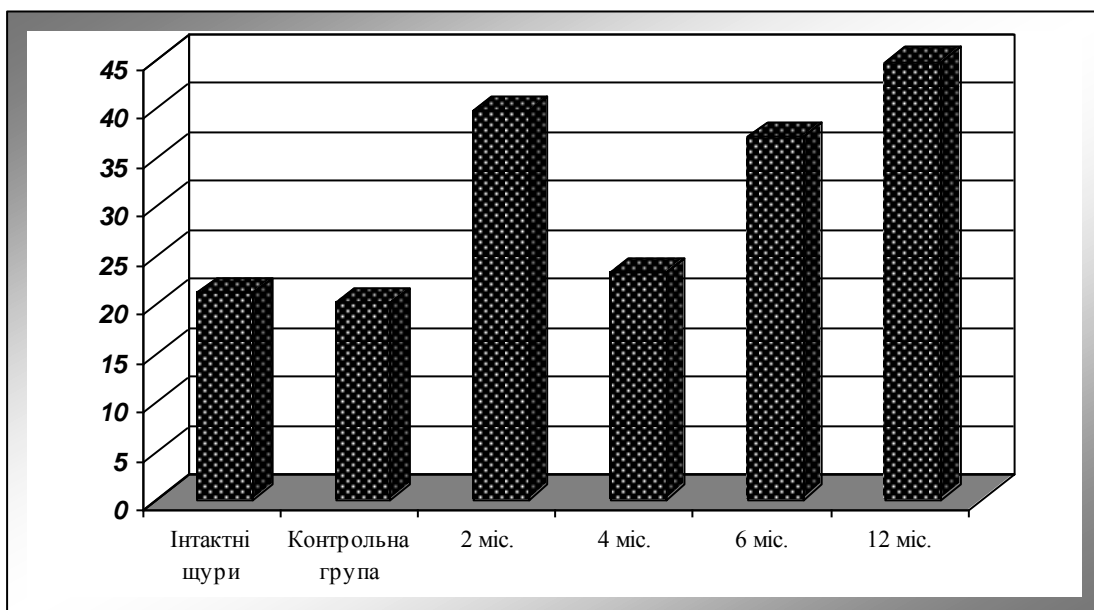


Рис. 3.11. Динаміка змін екскреції іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мкмоль/2 год.)

Концентрація в сечі іонів калію також зазнавала певних коливань: відповідаючи контролю через 2 міс., через 4 міс. дослідження різко (у 2,3 разу) зменшувалась відносно такої у попередній період спостереження, через 6 міс. зростала на 83,9% та через 12 міс. збільшувалась ще на 46,7% і знову досягала контрольного рівня (див. табл. 3.2, рис. 3.12).

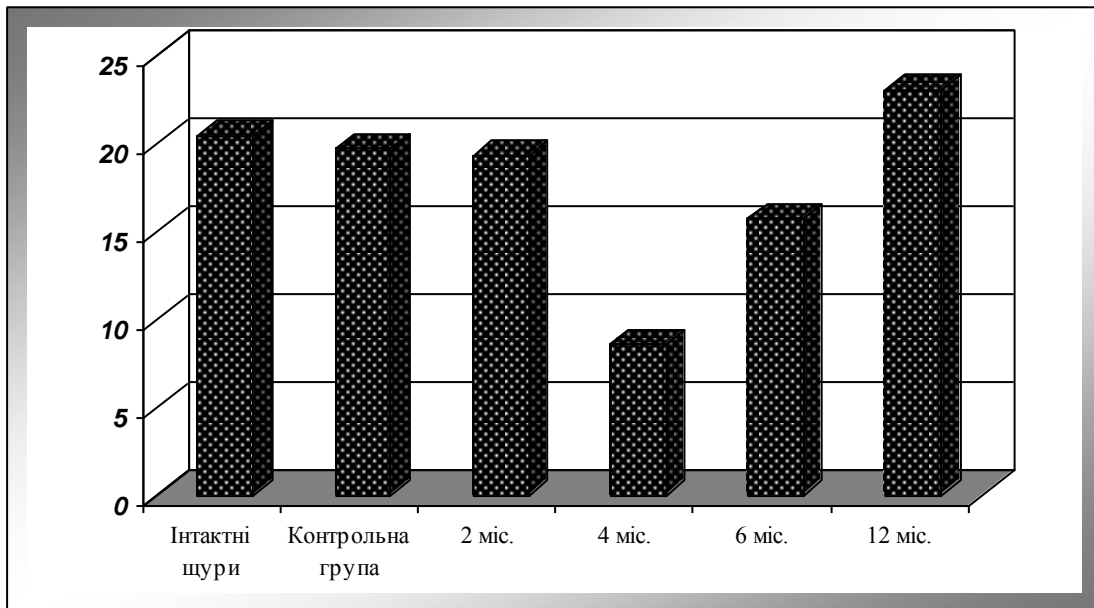


Рис. 3.12. Динаміка змін концентрації іонів калію в сечі у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (ммоль/л).

На відміну від цього, екскреція іонів калію, яка зменшувалась через 2 міс., надалі достовірних змін не зазнавала і залишалась стало низькою аж до кінця експерименту (див. табл. 3.2, рис. 3.13).

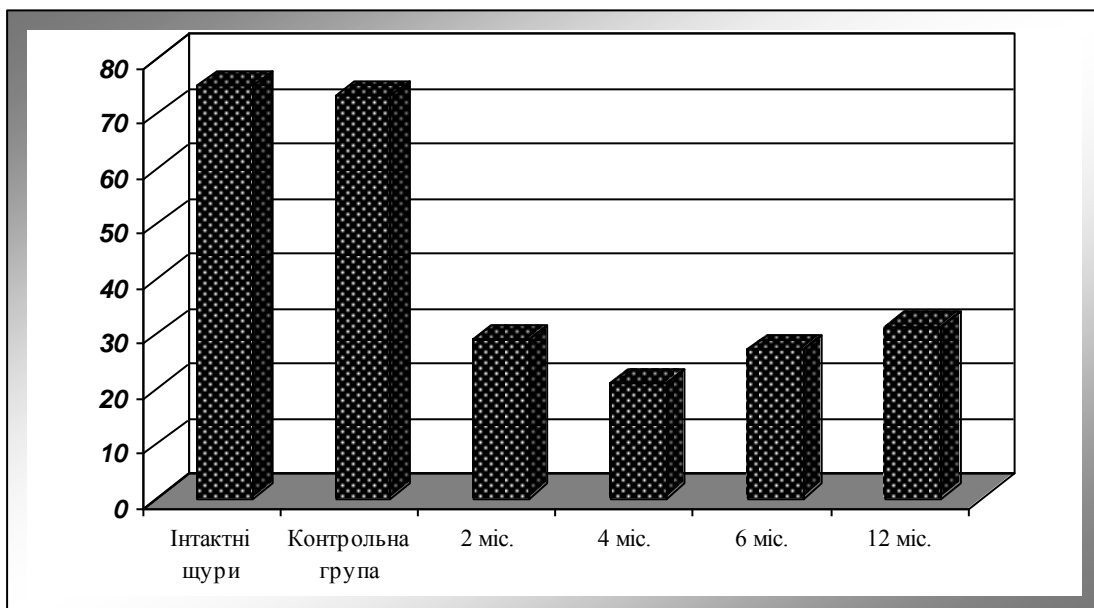


Рис. 3.13. Динаміка змін екскреції іонів калію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (μмоль/2 год.).

Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі, який різко зростав на початку спостереження, через 4, 6 і 12 міс. не змінювався, будучи, навпаки, постійно високим (див. табл. 3.2, рис. 3.14).

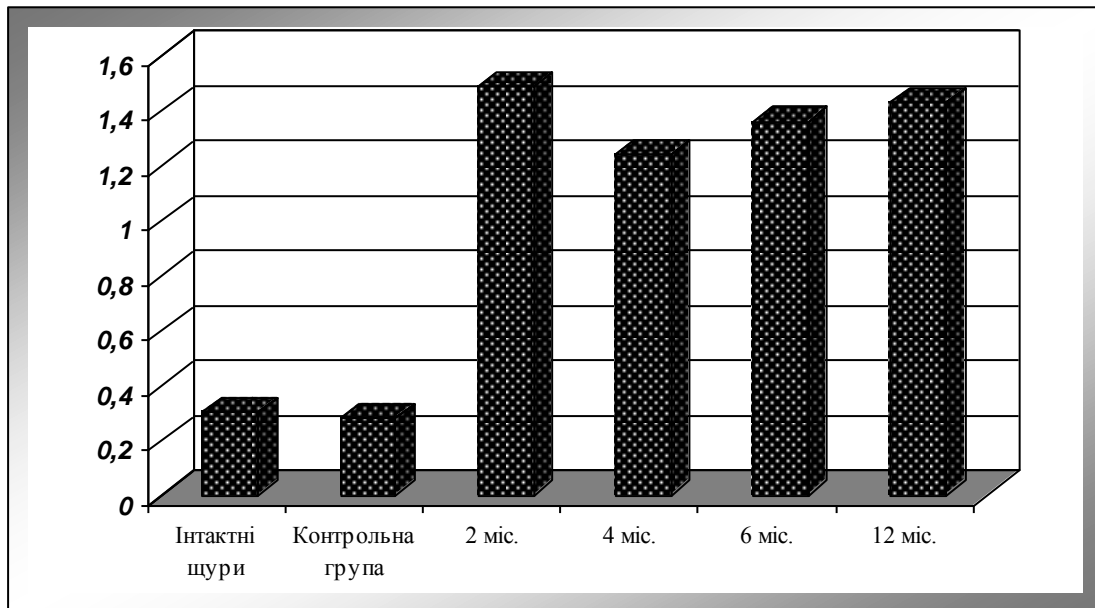


Рис. 3.14. Динаміка змін коефіцієнту співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (од.)

Концентрація іонів калію в плазмі крові взагалі не мала достовірних коливань впродовж всього експерименту (див. табл. 3.2, рис. 3.15), тоді як плазмовий вміст іонів натрію, який через 2 міс. був меншим за контроль, через 4 міс. підвищувався на 2,6%, через 6 міс. – знижувався на 5,3% та через 12 міс. зазнавав додаткового зменшення на 2,8%, набуваючи при цьому мінімальних величин (див. табл. 3.2, рис. 3.16).

Динаміка змін відносної реабсорбції іонів натрію характеризувалась зменшенням зазначеного показника через 2 міс., деяким підвищенням через 4 і 6 міс. та суттєвим зниженням наприкінці спостереження (див. табл. 3.2, рис. 3.17).

Таким чином, зміни ниркового транспорту іонів натрію і калію у щурів з артритом Пірсона характеризуються суттєвим підвищенням концентрації іонів натрію в сечі та збільшенням їхньої екскреції, що обумовлено пригніченням реабсорбції іонів натрію й призводить до гіпонатрійемії, особливо наприкінці річного періоду спостереження. Водночас відбувається тривале зменшення екскреції іонів калію з розгорнутою в часі тенденцією до зниження плазмового вмісту іонів калію на тлі сталого підвищення коефіцієнту співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі.

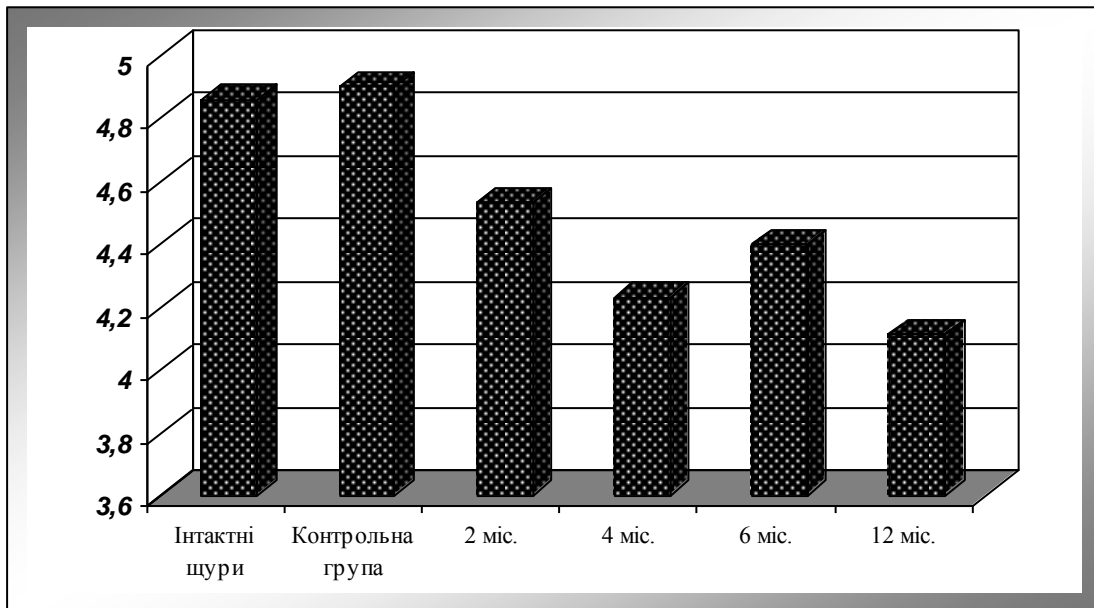


Рис. 3.15. Динаміка змін концентрації іонів калію в плазмі крові у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (ммоль/л).

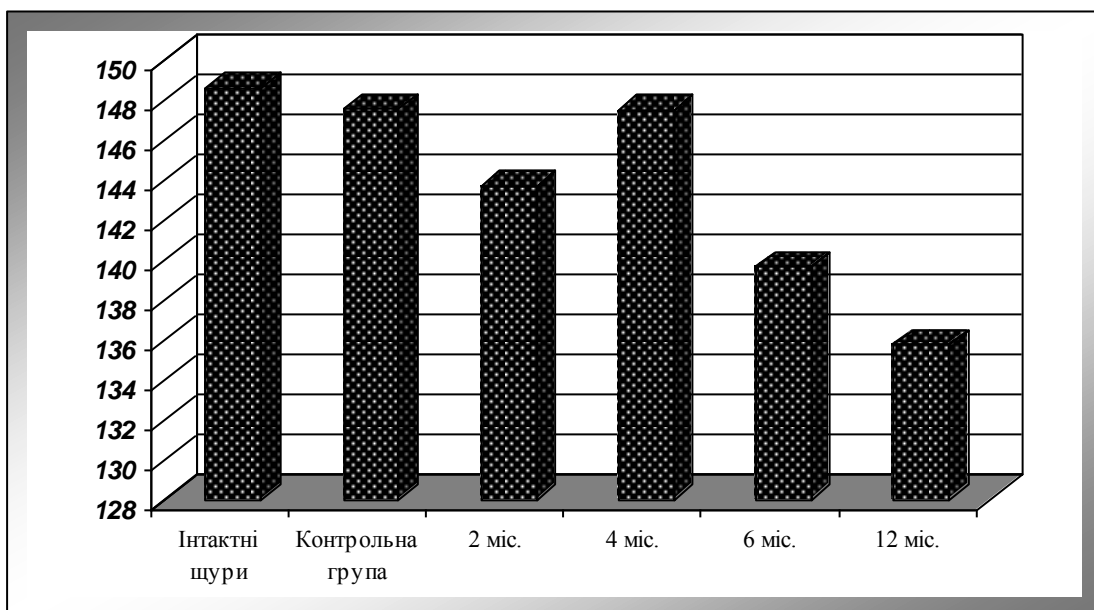


Рис. 3.16. Динаміка змін концентрації іонів натрію в плазмі крові у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (ммоль/л).

Результати дослідження змін каналцевого транспорту іонів натрію наведені у табл. 3.3. У контрольних тварин жоден із досліджуваних показників не відрізнявся від таких у інтактних щурів. Через 2 міс. досліду у тварин з артритом Пірсона концентраційний індекс іонів натрію перевищував відповідні показники у інтактних і контрольних щурів у 4,6 і 4,8 разу, кліренс іонів натрію збільшувався вдвічі, тоді як кліренс безнатрієвої води, навпаки, зменшувався

відповідно у 2,6 і 2,7 разу.

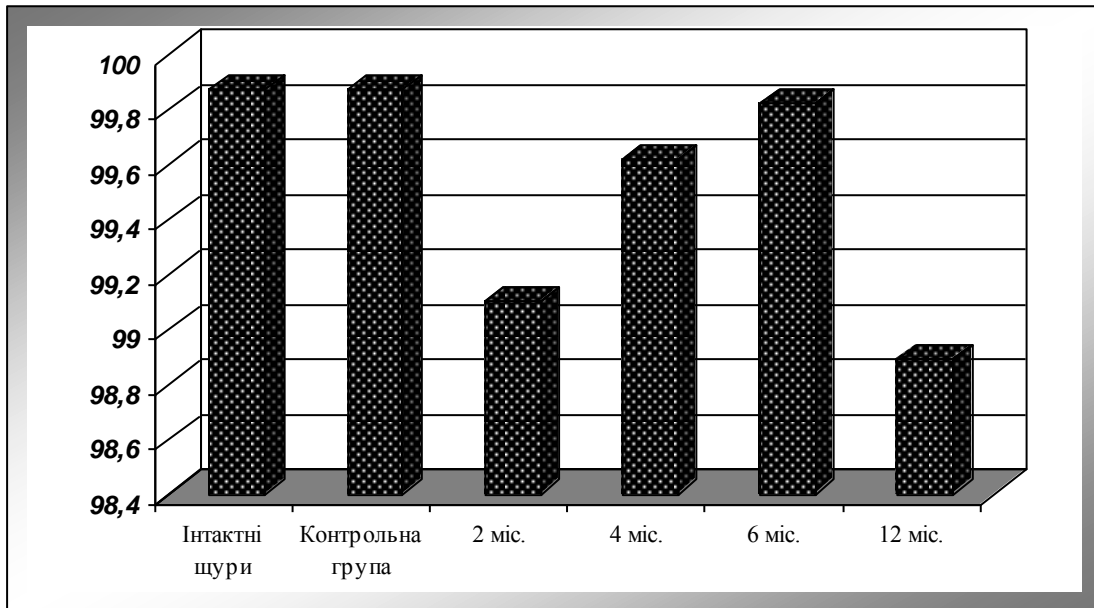


Рис. 3.17. Динаміка змін відносної реабсорбції іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (%).

Екскреція іонів натрію, стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації, зростала відносно такої у інтактних тварин і щурів контрольної групи в 6,0 разів, фільтраційний заряд іонів натрію, навпаки, зменшувався відповідно у 3,2 і 2,9 разу, екскретуєма фракція іонів натрію підвищувалась на 88,1 і 97,0%, що було пов'язано зі зменшенням абсолютної реабсорбції іонів натрію у 3,2 і 3,0 рази. Зменшення каналцевого транспорту іонів натрію було обумовлено пригніченням їхньої реабсорбції як у проксимальних, так й у дистальних відділах нефрону: проксимальний транспорт іонів натрію знижувався відносно показників у інтактних і контрольних щурів відповідно у 3,2 і 3,0 рази, дистальний – у 2,7 разу. Проте після стандартизації зазначених показників за одиницею швидкості клубочкової фільтрації виявилось, що проксимальна реабсорбція іонів натрію зменшується відносно такої у інтактних тварин і щурів контрольної групи на 4,4 і 3,4%, тоді як дистальний транспорт іонів натрію відповідає контрольним показникам.

Таблиця 3.3

Динаміка транспорту іонів натрію в проксимальних і дистальних каналцях нирок у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини, n=11	Контрольна група, n=20	Артрит Пірсона 2 місяці, n=11 <i>1 група</i>	Артрит Пірсона 4 місяці, n=11 <i>2 група</i>	Артрит Пірсона 6 місяців, n=25 <i>3 група</i>	Артрит Пірсона 12 місяців, n=25 <i>4 група</i>
1	2	3	4	5	6	7
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	0,039±0,003	0,037±0,002 p>0,5	0,178±0,028 p<0,001 p _к <0,001	0,063±0,007 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ <0,001	0,153±0,009 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,2 p ₂ <0,001	0,243±0,015 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Кліренс іонів натрію, мл за 2 год	0,142±0,009	0,136±0,007 p>0,6	0,277±0,041 p<0,01 p _к <0,01	0,158±0,013 p>0,3 p _к >0,1 p ₁ <0,02	0,265±0,036 p<0,05 p _к <0,05 p ₁ >0,8 p ₂ <0,001	0,330±0,018 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ >0,1
Кліренс безнатрієвої води, мл за 2 год	3,53±0,09	3,58±0,10 p>0,7	1,35±0,11 p<0,001 p _к <0,001	2,44±0,12 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	1,48±0,07 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001	1,03±0,08 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Продовження табл. 3.2

1	2	3	4	5	6	7
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год на 100 мкл клуб очкового фільтрату	2,29±0,20	2,31±0,15 p>0,9	13,60±2,17 p<0,001 p _к <0,001	6,67±0,60 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,01	11,95±0,98 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,4 p ₂ <0,01	18,21±0,87 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Фільтраційний заряд іонів натрію, мкмоль/хв	141,00±7,10	129,26±5,30 p>0,1	43,97±2,91 p<0,001 p _к <0,001	52,52±2,68 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,05	43,28±1,65 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,8 p ₂ <0,01	33,41±1,90 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Екскретуєма фракція іонів натрію, мкмоль/хв.	0,176±0,011	0,168±0,009 p>0,5	0,331±0,050 p<0,01 p _к <0,001	0,194±0,016 p>0,3 p _к >0,1 p ₁ <0,02	0,309±0,018 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,6 p ₂ <0,001	0,373±0,024 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв.	140,80±7,10	129,09±5,30 p>0,1	43,61±2,93 p<0,001 p _к <0,001	53,33±2,68 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,05	42,97±1,69 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,8 p ₂ <0,01	33,04±1,88 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Продовження табл. 3.2

1	2	3	4	5	6	7
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/ 2 год	16,39±0,85	14,96±0,73 p>0,2	5,05±0,34 p<0,001 p _к <0,001	5,93±0,32 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,05	4,95±0,41 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,8 p ₂ >0,1	3,82±0,39 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/ 2 год	524,10±14,26	528,54±17,10 p>0,8	194,50±17,70 p<0,001 p _к <0,001	359,80±19,66 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	204,49±9,75 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,5 p ₂ <0,001	139,82±7,46 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв. на 100 мкл клубочкового фільтрату	14,39±0,04	14,23±0,06 p>0,07	13,75±0,13 p<0,001 p _к <0,001	13,86±0,10 p<0,001 p _к <0,01 p ₁ >0,5	13,31±0,21 p<0,01 p _к <0,001 p ₁ >0,1 p ₂ >0,09	12,94±0,06 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,09
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв. на 100 мкл клубочкового фільтрату	0,47±0,02	0,50±0,03 p>0,4	0,52±0,02 p>0,09 p _к >0,05	0,87±0,06 p<0,001 p _к <0,01 p ₁ <0,001	0,55±0,04 p>0,2 p _к >0,04 p ₁ >0,6 p ₂ <0,001	0,47±0,08 p>0,9 p _к >0,8 p ₁ >0,6 p ₂ <0,01 p ₃ >0,3

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин; _к – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у щурів контрольної групи; p_{1,2,3} – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у відповідній дослідній групі; n – кількість тварин у групі.

Через 4 міс. у щурів з ад'ювантним артритом концентраційний індекс іонів натрію був більшим за такий у інтактних і контрольних щурів відповідно на 61,5 і 70,3%, кліренс іонів натрію не відрізнявся від контролю, проте кліренс безнатрієвої води зменшувався на 30,9 і 31,8%. Екскреція іонів натрію, стандартизована за одиницею об'єму клубочкового фільтрату, перевищувала відповідні показники у інтактних тварин і щурів контрольної групи у 2,9 разу, фільтраційний заряд іонів натрію був меншим за такі у 2,7 і 2,5 разу, однак екскретуєма фракція іонів натрію не відрізнялась від контрольних величин. Абсолютна реабсорбція іонів натрію зменшувалась у порівнянні з показниками у інтактних і контрольних тварин відповідно у 2,6 і 2,4 разу, проксимальна реабсорбція іонів натрію – у 2,8 і 2,5 разу, дистальний транспорт іонів натрію – на 31,3 і 31,9%. Проксимальна реабсорбція іонів натрію, стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації, знижувалась відповідно на 4,4 і 3,4%, стандартизований дистальний транспорт іонів натрію, навпаки, зростав на 85,1 і 74,0%.

Через 6 міс. концентраційний індекс іонів натрію перевищував такий у інтактних щурів у 3,9 разу та був у 4,1 разу більшим, аніж у тварин контрольної групи. Кліренс іонів натрію зростав відповідно на 86,6 і 94,9%, водночас кліренс безнатрієвої води знижувався у 2,4 разу. Екскреція іонів натрію, стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації, збільшувалась відносно контрольних показників у 5,2 разу, фільтраційний заряд іонів натрію знижувався у 3,3 і 3,0 разу. Екскретуєма фракція іонів натрію підвищувалась на 75,6 і 83,9%, що було пов'язаним як з обмеженням фільтраційного завантаження нефронів, так і зі зниженням їхньої абсолютної реабсорбції – відповідно на 69,5 і 66,7%. Проксимальна реабсорбція іонів натрію виявилась меншою за таку у інтактних і контрольних щурів відповідно у 3,3 і 3,0 разу, дистальний транспорт іонів натрію – у 2,6 разу. Стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату проксимальна реабсорбція іонів натрію знижувалась відносно відповідних показників у інтактних тварин на 7,5% та була на 6,5% меншою, ніж у щурів контрольної групи, тоді як дистальний транспорт іонів

натрію, стандартизований за одиницею швидкості клубочкової фільтрації, не відрізнявся від контрольних величин.

Через 12 міс. спостереження у щурів з артритом Пірсона концентраційний індекс іонів натрію перевищував показники у інтактних і контрольних тварин відповідно у 6,2 і 6,6 разу, кліренс іонів натрію зростав у 2,3 і 2,4 разу, кліренс безнатрієвої води зменшувався у 3,4 і 3,5 разу. Стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату екскреція іонів натрію була більшою за показники у інтактних щурів і тварин контрольної групи відповідно у 8,0 і 7,9 разу, екскретуєма фракція іонів натрію – у 2,1 і 2,2 разу, тоді як фільтраційний заряд та абсолютна реабсорбція іонів натрію зменшувались відповідно у 4,2 і 3,9 та у 4,3 і 3,9 разу. Проксимальна реабсорбція іонів натрію зменшувалась у 4,3 і 3,9 разу, дистальний транспорт іонів натрію – у 3,7 і 3,8 разу. Після стандартизації зазначених показників за одиницею швидкості клубочкової фільтрації виявилось, що проксимальна реабсорбція іонів натрію зменшувалась відносно такої у інтактних і контрольних тварин відповідно на 10,1 і 9,1%, а дистальний транспорт іонів натрію не відрізнявся від контрольних величин.

Динаміка змін концентраційного індексу іонів натрію характеризувалась значним підвищенням цього показника через 2 міс. від початку дослідження, після чого, через 4 міс. відбувалось різке (у 2,8 разу) його зменшення, що надалі, через 6 і 12 міс. змінювалось повторним підйомом відповідно у 2,4 і 1,6 разу відносно даних попередніх періодів дослідження (див. табл. 3.3, рис. 3.18).

Кліренс іонів натрію, який суттєво збільшувався через 2 міс., через 4 міс. зазнавав зменшення на 43,0%, через 6 міс. зростав на 67,7% і залишався підвищеним наприкінці спостереження (див. табл. 3.3, рис. 3.19). Протилежна динаміка змін відмічалась з боку кліренсу безнатрієвої води: цей показник через 2 міс. експерименту різко зменшувався, через 4 міс. підвищувався на 80,7%, через 6 міс. знову знижувався на 39,3% та через 12 міс. зазнавав додаткового зменшення на 30,4% (див. табл. 3.3, рис. 3.20).

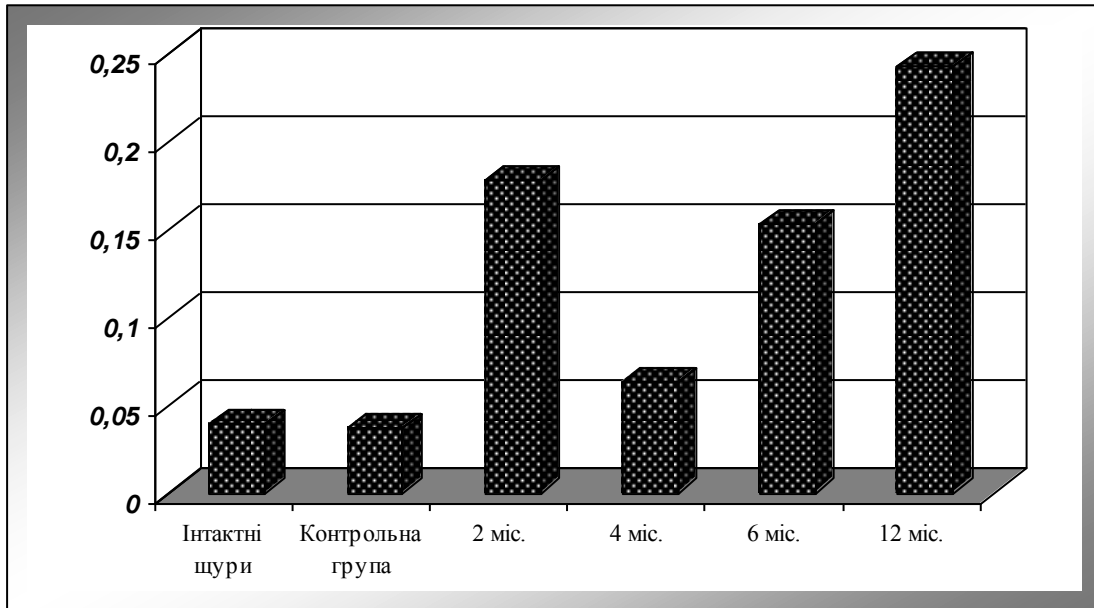


Рис. 3.18. Динаміка змін концентраційного індексу іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (од.).

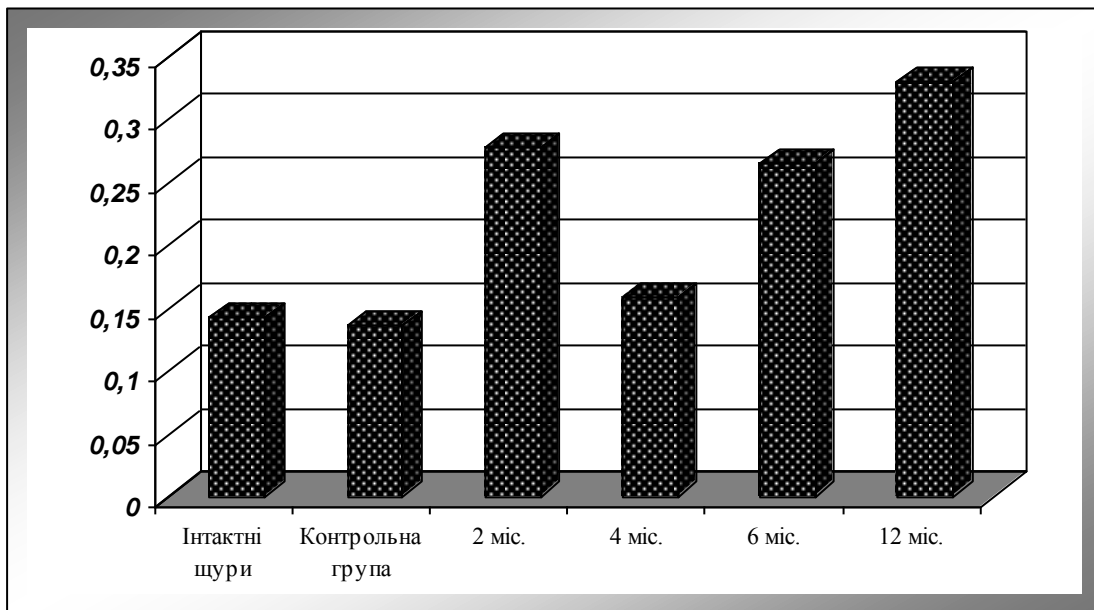


Рис. 3.19. Динаміка змін кліренсу іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мл/2 год.).

Екскреція іонів натрію, стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації, значно збільшувалась через 2 міс., зменшувалась вдвічі через 4 міс., на 79,2% зростала через 6 міс. та через 12 міс. підвищувалась відносно показників попереднього періоду дослідження ще на 52,4% (див. табл. 3.3, рис. 3.21).

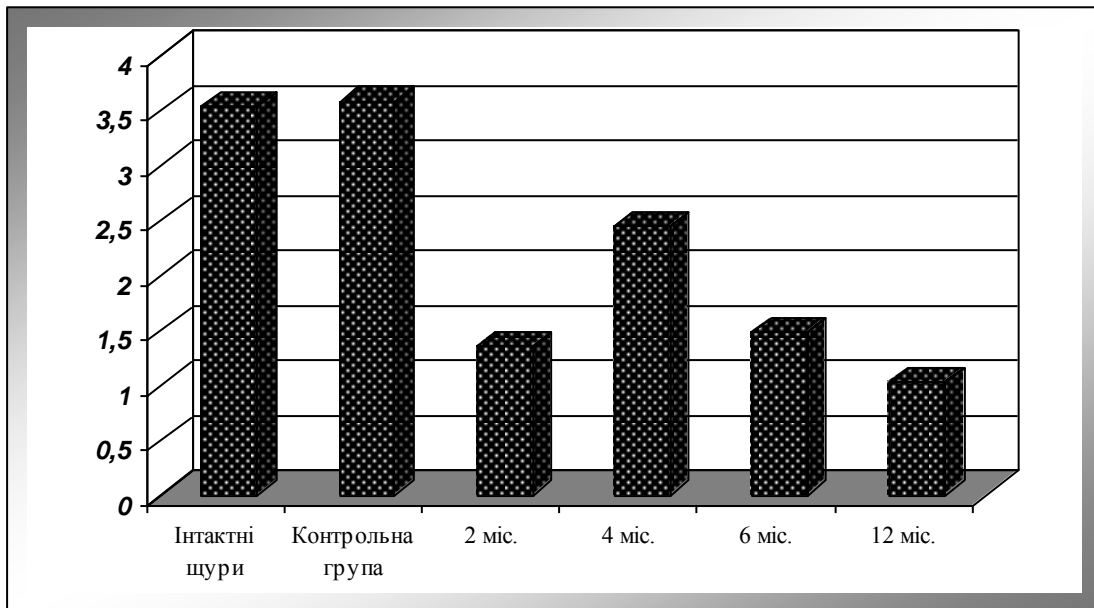


Рис. 3.20. Динаміка змін кліренсу безнатрієвої води у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мл/2 год.).

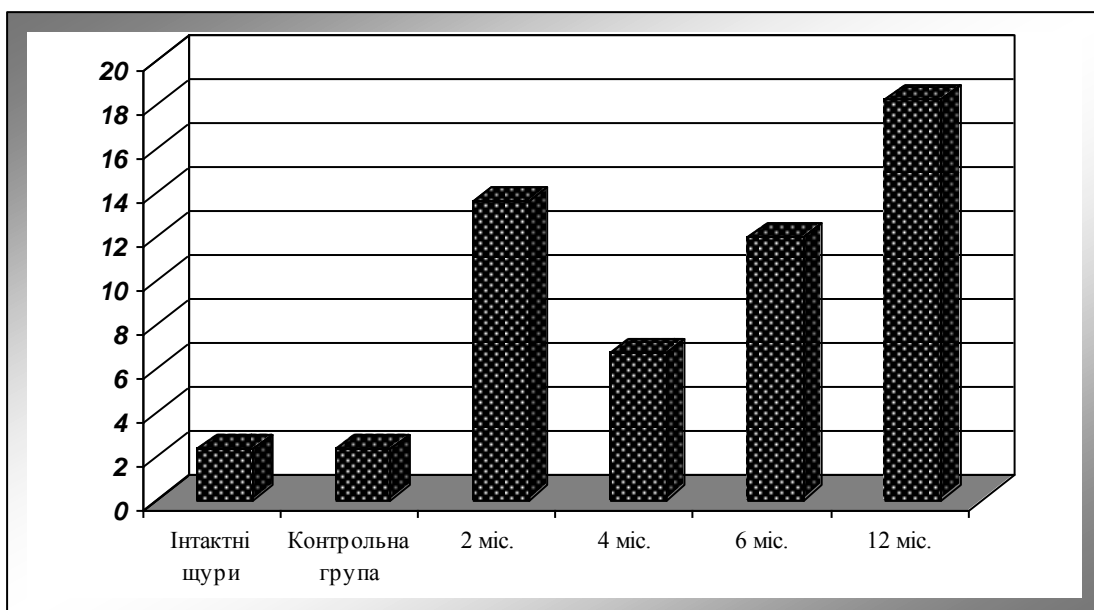


Рис. 3.21. Динаміка змін стандартизованої екскреції іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мкмоль/2 год. на 100 мкл клубочкового фільтрату).

Фільтраційний заряд іонів натрію, який через 2 міс. був суттєво зниженим, через 4 міс. збільшувався лише на 19,4%, через 6 міс. зменшувався на 17,6% та через 12 міс. зазнавав додаткового зниження на 22,8% (див. табл. 3.3, рис. 3.22). Більш чіткі коливання спостерігались з боку екскретуємої фракції іонів натрію, яка на початку експерименту зростала майже вдвічі, через 4 міс. зменшувалась на 41,4%, через 6 міс. перевищувала показники

попереднього періоду спостереження в 1,6 разу та наприкінці дослідження збільшувалась ще на 20,7% (див. табл. 3.3, рис. 3.23). Абсолютна реабсорбція іонів натрію різко зменшувалась через 2 міс., підвищувалась на 22,3% через 4 міс. і надалі знову знижувалась: на 19,3% через 6 міс. та на 23,1% через 12 міс. (див. табл. 3.3, рис. 3.24).

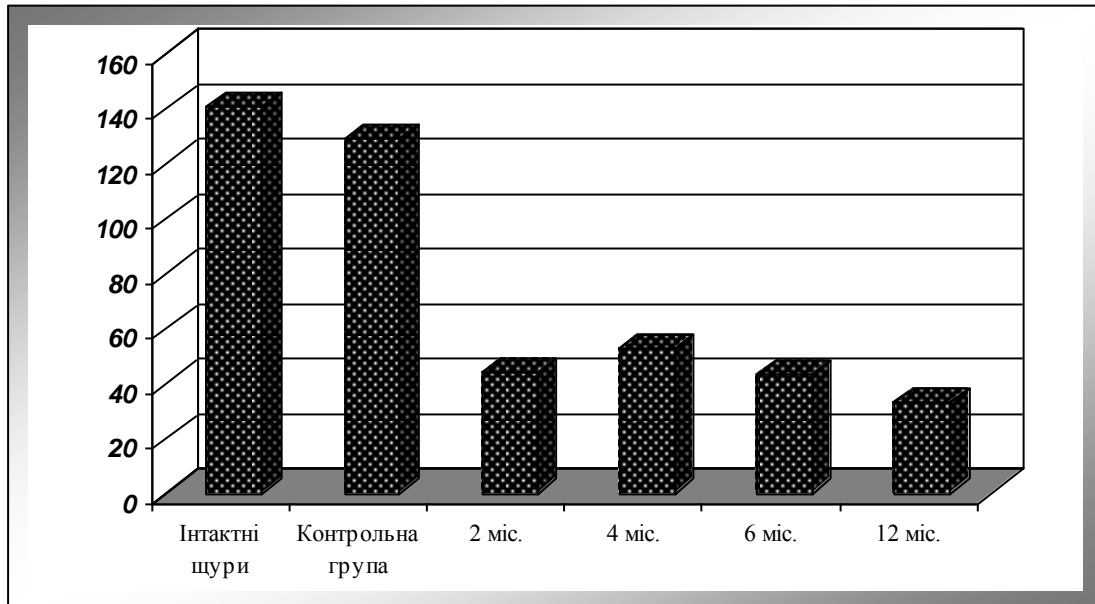


Рис. 3.22. Динаміка змін фільтраційного заряду іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мкмоль/2 хв.)

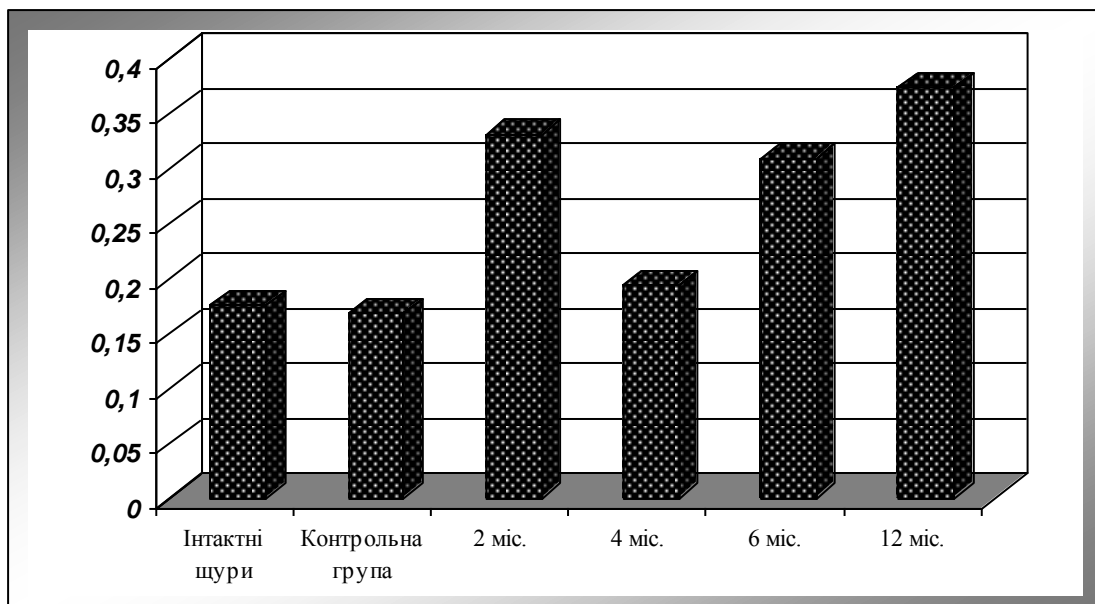


Рис. 3.23. Динаміка змін екскретуємої фракції іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мкмоль/хв.)

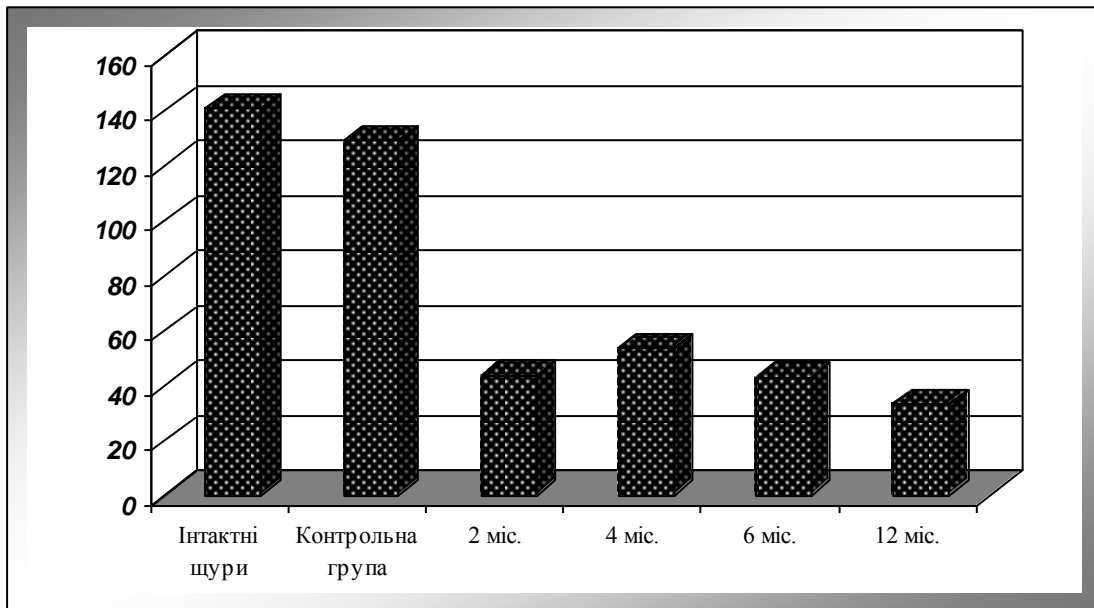


Рис. 3.24. Динаміка змін абсолютної реабсорбції іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мкмоль/хв.).

Проксимальна реабсорбція іонів натрію динамічних змін взагалі не зазнавала, залишаючись стало низькою впродовж всього періоду спостереження (див. табл. 3.3, рис. 3.25). Водночас дистальний транспорт іонів натрію, який на початку дослідження знижувався майже втричі, через 4 міс. зростав на 85,0%, зменшувався на 43,2% через 6 міс. та через 12 міс. знижувався відносно показників попереднього періоду експерименту ще на 31,6% (див. табл. 3.3, рис. 3.26). Стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації проксимальна реабсорбція іонів натрію суттєво зменшувалась через 2 міс. і надалі не виявляла статистично значущих коливань, залишаючись стало низькою протягом 4, 6 і 12 міс. спостереження (див. табл. 3.3, рис. 3.27). Водночас дистальний транспорт іонів натрію, стандартизований за об'ємом клубочкового фільтрату, на початку спостереження не відрізнявся від контрольних показників, через 4 міс. підвищувався на 67,3%, через 6 міс. зазнавав зменшення на 36,8%, через 12 міс. відносно рівня попереднього періоду експерименту не змінювався та знову відповідав контрольним величинам (див. табл. 3.3, рис. 3.28).

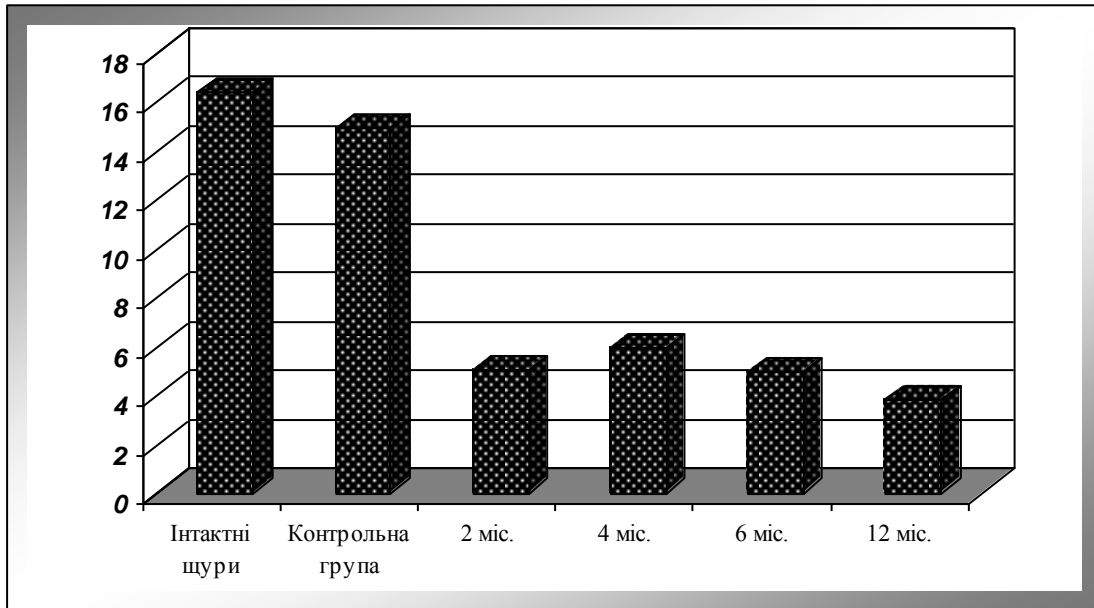


Рис. 3.25. Динаміка змін проксимальної реабсорбції іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (ммоль/2 год.).

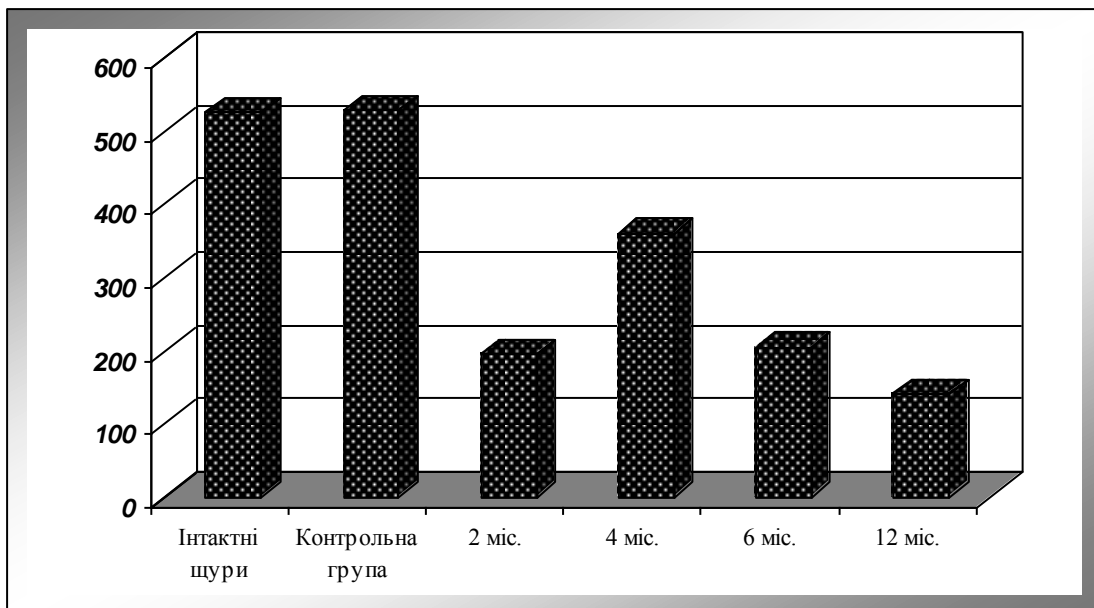


Рис. 3.26. Динаміка змін дистального транспорту іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мкмоль/2 год.).

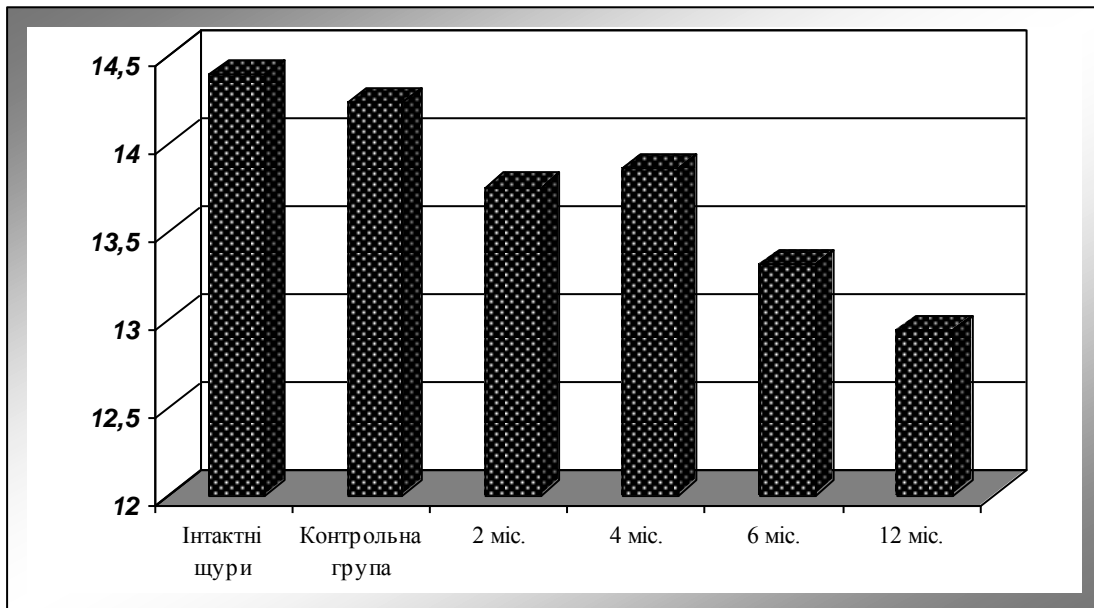


Рис. 3.27. Динаміка змін стандартизованої проксимальної реабсорбції іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мкмоль/хв. на 100 мкл клубочкового фільтрату).

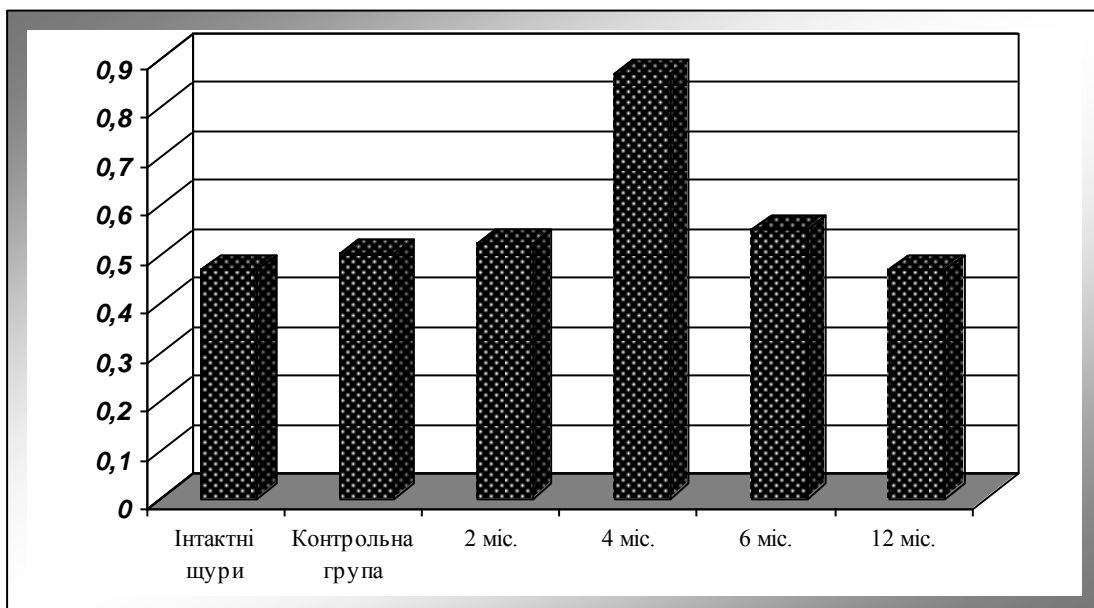


Рис. 3.28. Динаміка змін стандартизованого дистального транспорту іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мкмоль/хв. на 100 мкл клубочкового фільтрату).

Таким чином, у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона впродовж 12 міс. формується стійке порушення каналцевого транспорту іонів натрію, що характеризується пригніченням їхньої проксимальної реабсорбції та, не дивлячись на зменшення фільтраційного завантаження нефронів, призводить до значного збільшення втрат цього катіону з сечею і сприяє розвитку іонного дисбалансу.

У підсумку результатів даного розділу дослідження зазначимо, що:

1. У щурів з артритом Пірсона рівень індукованого водного діурезу різко зменшується через 2 міс. спостереження, через 4 міс. зазнає підвищення відносно попереднього періоду досліду на 60 %, через 6 міс. знижується на 33 % та через 12 міс. зменшується ще на 21 %. Швидкість клубочкової фільтрації впродовж 6 міс. досліду залишається на низькому рівні та наприкінці експерименту відбувається її додаткове зменшення на 17%. Уміст креатиніну в плазмі крові суттєво збільшується через 2 міс., через 4 міс. зменшується у порівнянні з показниками попереднього періоду дослідження на 21 %, проте через 6 міс. підвищується на 21 %, а через 12 міс. зростає ще на 39 %. Концентрація білка в сечі впродовж 6 міс. експерименту залишається стало високою та зазнає додаткового збільшення на 35 % наприкінці спостереження. Екскреція білка, яка суттєво збільшується через 2 міс., через 4 міс. підвищується відносно показників попереднього періоду досліду ще на 60 %, зменшується на 27 % через 6 міс. і надалі не змінюється. Екскреція білка, стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації, значно зростає через 2 міс., додатково підвищується на 38 % через 4 міс., залишається без змін через 6 міс. та через 12 міс. збільшується ще на 34 %.

2. У щурів з ад'ювантним артритом виявляється певна циклічність змін ниркового транспорту іонів натрію і калію. Концентрація в сечі іонів натрію, яка різко зростає через 2 міс., через 4 міс. зменшується відносно показників попереднього періоду дослідження майже втричі, через 6 міс. знову підвищується у 2,3 рази та через 12 міс. збільшується ще на 54 %. Екскреція іонів натрію, котра також значно перевищує контроль через 2 міс.

спостереження, через 4 міс. зменшується на 42 % і досягає контрольних величин, однак надалі, через 6 міс., збільшується на 60 %, а через 12 міс. набуває максимальних величин, перевищуючи показники попереднього періоду експерименту на 21 %. Концентрація в сечі іонів калію відповідає контролю через 2 міс., через 4 міс. досліджу зменшується у 2,3 разу відносно такої у попередній період спостереження, через 6 міс. зростає на 84% та через 12 міс. збільшується ще на 47 % і знову досягає контрольного рівня. Екскреція іонів калію зменшується через 2 міс. та надалі достовірних змін не зазнає і залишається низькою аж до кінця дослідження. Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі різко зростає на початку спостереження та залишається таким через 4, 6 і 12 міс. Концентрація іонів калію в плазмі крові не має достовірних коливань впродовж всього експерименту. Плазмовий вміст іонів натрію, який через 2 міс. є меншим за контроль, через 4 міс. підвищується на 2,6 %, через 6 міс. – знижується на 5,3% та через 12 міс. зазнає додаткового зменшення на 2,8 %, набуваючи при цьому мінімальних величин. Динаміка змін відносної реабсорбції іонів натрію характеризується зменшенням через 2 міс., деяким підвищенням через 4 і 6 міс. та суттєвим зниженням наприкінці спостереження.

3. Концентраційний індекс іонів натрію значно підвищується через 2 міс., через 4 міс. відбувається його зменшення у 2,8 разу, що через 6 і 12 міс. змінюється повторним збільшенням відносно показників попередніх періодів дослідження відповідно у 2,4 і 1,6 разу. Кліренс іонів натрію суттєво збільшується через 2 міс., через 4 міс. зазнає зменшення на 43%, через 6 міс. зростає на 68 % і залишається підвищеним наприкінці спостереження. Кліренс безнатрієвої води через 2 міс. різко зменшується, через 4 міс. підвищується на 81%, через 6 міс. знову знижується на 39 % та через 12 міс. зазнає додаткового зменшення на 30 %. Екскреція іонів натрію, стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації, значно збільшується через 2 міс., зменшується вдвічі через 4 міс., на 79 % зростає через 6 міс. та через 12 міс. підвищується відносно показників попереднього періоду досліджу ще на 52 %.

Фільтраційний заряд іонів натрію через 2 міс. є суттєво зниженим, через 4 міс. збільшується на 19 %, через 6 міс. зменшується на 18 % та через 12 міс. зазнає додаткового зниження на 23 %. Екскретуєма фракція іонів натрію, яка на початку експерименту зростає майже вдвічі, через 4 міс. зменшується на 41 %, через 6 міс. перевищує показники попереднього періоду спостереження в 1,6 разу та наприкінці досліду збільшується ще на 21 %. Абсолютна реабсорбція іонів натрію різко зменшується через 2 міс., підвищується на 22 % через 4 міс. і надалі знову знижується: на 19 % через 6 міс. та на 23 % через 12 міс. Проксимальна реабсорбція іонів натрію залишається стало низькою впродовж всього періоду спостереження. Дистальний транспорт іонів натрію, який на початку дослідження знижується майже втричі, через 4 міс. зростає на 85 %, зменшується на 43 % через 6 міс. та через 12 міс. знижується відносно показників попереднього періоду експерименту ще на 32 %. Стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації проксимальна реабсорбція іонів натрію суттєво зменшується через 2 міс. і надалі залишається стало низькою протягом 4, 6 і 12 міс. спостереження. Дистальний транспорт іонів натрію, стандартизований за об'ємом клубочкового фільтрату, на початку спостереження не відрізняється від контрольних показників, через 4 міс. підвищується на 67 %, через 6 міс. зазнає зменшення на 37 % та через 12 міс. знову відповідає контрольним величинам.

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМІКИ ЗМІН ПРОТЕОЛІЗУ, ФІБРИНОЛІЗУ І ЛПОПЕРОКСИДАЦІЇ У ТКАНІНІ НИРОК У ЩУРІВ З АРТРИТОМ ПІРСОНА

Завданням даного розділу роботи було визначення динаміки змін біохімічних показників, що характеризують основні патофізіологічні механізми клітинного і тканинного ураження нирок.

Результати дослідження змін протеолітичної і фібринолітичної активності та вмісту продуктів пероксидного окислення ліпідів у кортикальній тканині нирок наведені у табл. 4.1.

Через 2 міс. після індукції артриту у тварин дослідної групи в кортикальній тканині нирок щурів спостерігалась різка інтенсифікація процесів протеолітичної деградації низькомолекулярних, високомолекулярних білків і колагену: лізис азоальбуміну перевищував відповідні показники у інтактних і контрольних тварин відповідно у 8,9 і 8,1 разу, лізис азоказеїну – у 9,0 і 8,5 разу, лізис азоколу – у 12,1 і 11,5 разу.

Сумарна фібринолітична активність кіркової речовини нирок також зростала і була більшою за таку у інтактних щурів і тварин контрольної групи відповідно у 2,2 і 2,1 разу.

При цьому локальна неферментативна фібринолітична активність підвищувалась у 4,0 і 3,9 разу, тоді як ферментативний фібриноліз, навпаки, зменшувався на 31,4 і 36,6 %.

Тобто в кортикальній тканині нирок відбувалось порушення структури сумарної фібринолітичної активності: частка неензиматичного лізису фібрину зростала з 45,1% у контрольних щурів до 82,6 % у дослідних тварин при зниженні частки ферментативного фібринолізу з 54,9 % у контролі до 17,4 % у досліді (рис. 4.1).

Таблиця 4.1

**Динаміка змін тканинного протеолізу, фібринолізу і ліпопероксидації в нирках щурів з ад'ювантним артритом
Пірсона ($\bar{x} \pm Sx$)**

Показник	Інтактні тварини n=11	Контрольна група n=20	Артрит Пірсона 2 місяці, n=11 <i>1 група</i>	Артрит Пірсона 4 місяці, n=11 <i>2 група</i>	Артрит Пірсона 6 місяців, n=25 <i>3 група</i>	Артрит Пірсона 12 місяців, n=25 <i>4 група</i>
1	2	3	4	5	6	7
Лізис азоальбуміну, мкг /1 г білка за 1 год.	21,48±3,45	23,74±3,57 p>0,6	192,15±9,30 p<0,001 p _к <0,001	105,17±5,58 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	174,20±8,31 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,2 p ₂ <0,001	349,60±15,95 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Лізис азоказеїну, мкг /1 г білка за 1 год.	23,91±2,92	25,18±3,80 p>0,8	214,31±11,06 p<0,001 p _к <0,001	113,96±6,10 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	190,13±9,52 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,1 p ₂ <0,001	410,82±33,16 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Лізис азоколу, мкг /1 г білка за 1 год.	8,80±0,37	9,32±0,44 p>0,3	106,89±6,21 p<0,001 p _к <0,001	64,30±4,55 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	5,31±0,90 p<0,05 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	2,76±0,43 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,02
Сумарна фібринолітична активність, мкг азофібрину /1 г білка за 1 год.	10,83±0,77	11,44±0,82 p>0,5	23,47±2,49 p<0,001 p _к <0,001	18,63±1,55 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,1	23,68±2,76 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,9 p ₂ >0,2	28,21±3,40 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,3 p ₂ >0,07 p ₃ >0,3

Продовження табл. 4.1

1	2	3	4	5	6	7
Неферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину /1 г білка за 1 год.	4,88±0,26	5,00±0,28 p>0,7	19,39±2,16 p<0,001 p _к <0,001	12,18±0,97 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,01	19,90±2,49 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,8 p ₂ >0,05	25,26±3,10 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,2 p ₂ <0,01 p ₃ >0,1
Ферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину /1 г білка за 1 год.	5,95±0,47	6,44±0,51 p>0,5	4,08±0,43 p<0,001 p _к <0,01	6,45±0,39 p>0,4 p _к >0,9 p ₁ <0,001	3,78±0,28 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,5 p ₂ <0,001	2,95±0,33 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ >0,06
Дієнові кон'югати, нмоль /1 г білка	0,072±0,003	0,088±0,008 p>0,1	0,381±0,019 p<0,001 p _к <0,001	0,162±0,009 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	0,379±0,035 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,9 p ₂ <0,001	0,420±0,046 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,5 p ₂ <0,001 p ₃ >0,4
Малоновий діальдегід, нмоль /1 г білка	0,110±0,008	0,117±0,007 p>0,5	0,469±0,049 p<0,001 p _к <0,001	0,250±0,017 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	0,499±0,052 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,7 p ₂ <0,01	0,575±0,064 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,3 p ₂ <0,01 p ₃ >0,3

Примітки:

p – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин;

p_к – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у щурів контрольної групи;

p_{1,2,3} – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у відповідній дослідній групі;

n – кількість тварин у групі.

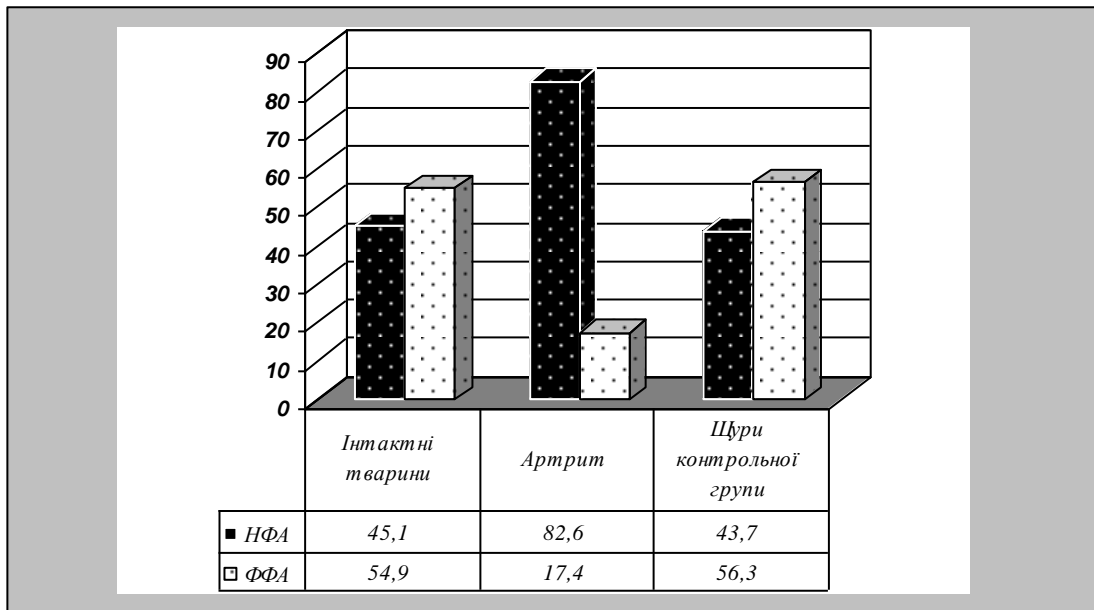


Рис. 4.1. Зміни структури сумарної фібринолітичної активності у кортикальній тканині нирок щурів через 2 міс. після індукції ад'ювантного артриту Пірсона (у % від загальної інтенсивності фібринолізу).

Примітки: НФА – неферментативна фібринолітична активність; ФФА – ферментативна фібринолітична активність.

Одночасно з підвищенням локального протеолізу і фібринолізу в кортикальній речовині нирок спостерігалась активація пероксидного окислення ліпідів, про що свідчило збільшення тканинного вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду, який перевищував відповідні показники у інтактних і контрольних щурів у 5,3 і 4,3 та 4,3 і 4,0 рази.

Через 4 міс. у щурів з артритом Пірсона інтенсивність деградації низькомолекулярних білків в кортикальній тканині нирок була у 4,9 разу більшою, ніж у інтактних тварин, та у 4,4 разу перевищувала таку у щурів контрольної групи. Колагенолітична активність кортикальної тканини нирок тварин дослідної групи виявилась вищою за контрольні величини відповідно у 7,3 і 6,9 разу. Сумарна інтенсивність фібринолізу в кірковій речовині нирок щурів з артритом збільшувалась на 72,0 і 62,8%, причому виключно за рахунок підвищення неферментативного фібринолізу (відповідно у 2,5 і 2,4 разу), оскільки ензиматичний лізис фібрину не відрізнявся від такого у інтактних і контрольних тварин. Структура тканинного фібринолізу наближалась до контрольної: частка неферментативної фібринолітичної активності зменшувалась і становила 65,4%,

частка ферментативного фібринолізу зростала до 34,6% (рис. 4.2). Уміст дієнових кон'югатів у кортикальній тканині нирок виявився у 2,3 разу більшим, аніж у інтактних щурів та зростав на 84,1% відносно показників у тварин контрольної групи. Тканинний рівень малонового діальдегіду підвищувався відповідно у 2,3 і 2,1 разу.

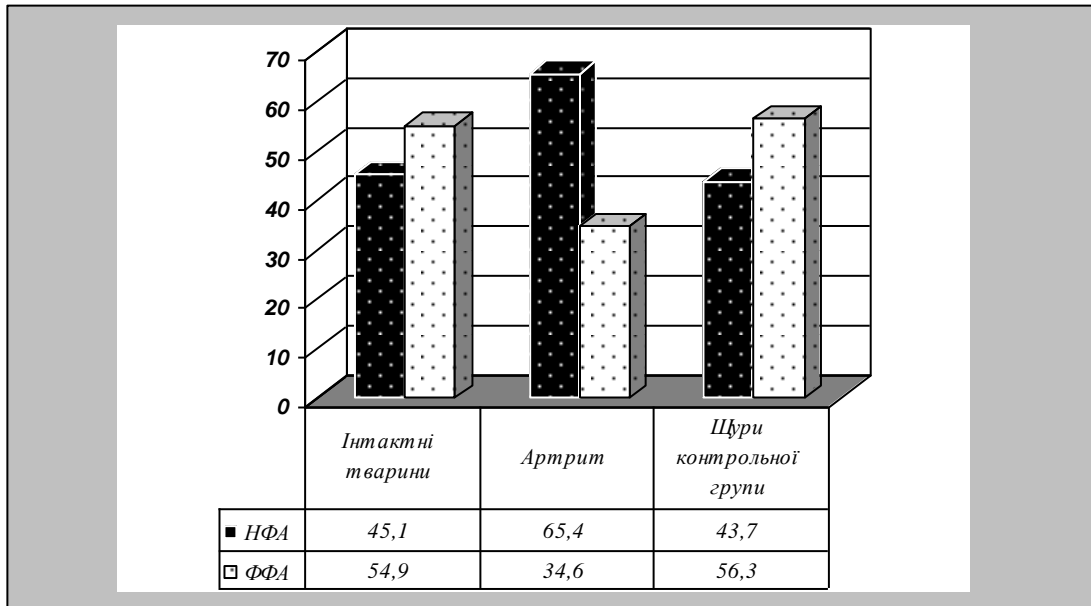


Рис. 4.2. Зміни структури сумарної фібринолітичної активності у кортикальній тканині нирок щурів через 4 міс. після індукції ад'ювантного артриту Пірсона (у % від загальної інтенсивності фібринолізу).

Примітки: НФА – неферментативна фібринолітична активність; ФФА – ферментативна фібринолітична активність.

Через 6 міс. протеолітична активність кортикальної тканини нирок у щурів з артритом Пірсона була значно більшою, ніж у інтактних тварин і щурів контрольної групи: інтенсивність розпаду низькомолекулярних білків зростала відповідно у 8,1 і 7,3 разу, високомолекулярних білків – у 8,0 і 7,6 разу. Водночас колагенолітична активність кіркової речовини нирок різко знижувалась і була меншою за таку у інтактних і контрольних тварин відповідно на 39,7 і 43,0%. У цей період спостереження сумарна фібринолітична активність кортикальної тканини нирок у щурів з артритом перевищувала контрольні величини у 2,2 і 2,1 разу, неферментативний фібриноліз був більшим за відповідні показники у інтактних щурів і тварин контрольної групи відповідно у 4,1 і 4,0 рази, неферментативна фібринолітична активність, навпаки, зменшувалась на

36,5 і 41,3%, що призводило до глибокого порушення структури ниркового фібринолізу (рис. 4.3). Уміст у кірковій речовині нирок дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду значно підвищувався і був більшим за такий у інтактних тварин і щурів контрольної групи відповідно у 5,3 і 4,3 та 4,5 і 4,3 разу.

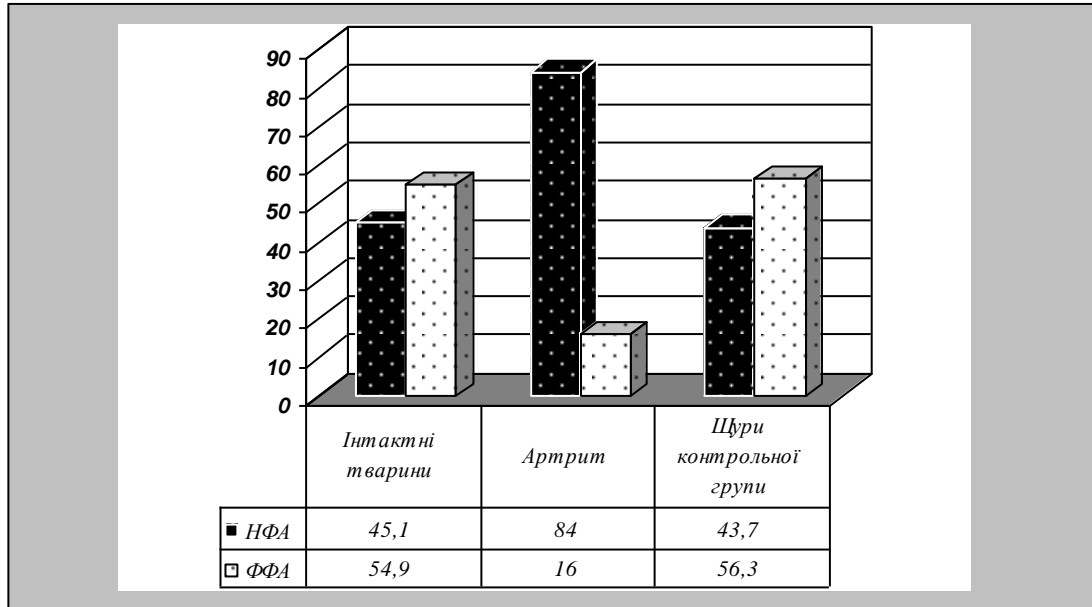


Рис. 4.3. Зміни структури сумарної фібринолітичної активності у кортикальній тканині нирок щурів через 6 міс. після індукції ад'ювантного артриту Пірсона (у % від загальної інтенсивності фібринолізу).

Примітки: НФА – неферментативна фібринолітична активність; ФФА – ферментативна фібринолітична активність.

Наприкінці дванадцятимісячного періоду спостереження інтенсивність тканинного протеолізу в кірковій речовині нирок щурів з артритом Пірсона виявилась дуже високою: лізис азоальбуміну був більшим, аніж у інтактних і контрольних щурів відповідно у 16,3 і 14,7 разу, лізис азоколу – у 17,2 і 16,3 разу, тоді як колагенолітична активність, навпаки, різко знижувалась і була у 3,1 і 3,4 разу меншою за контрольні величини. Сумарна фібринолітична активність значно зростала і перевищувала відповідні показники у інтактних і контрольних тварин у 2,6 і 2,5 разу, що було обумовлено виключно підвищенням у кірковій речовині нирок неензиматичного лізису фібрину (відповідно у 5,2 і 5,1 разу), в той час як ферментативний фібриноліз зменшувався відносно такого у інтактних щурів на 50,4% та був у 2,2 разу нижчим, аніж у тварин контрольної групи. Порушення структури сумарної фібринолітичної активності

в кортикальній тканині нирок щурів з артритом у цей період дослідження набувало максимального ступеня (рис. 4.4). Рівень дієнових кон'югатів у кірковій речовині нирок тварин дослідної групи підвищувався в порівнянні з таким у інтактних і контрольних щурів відповідно у 5,8 і 4,8 рази, малонового діальдегіду – у 5,2 і 4,9 рази.

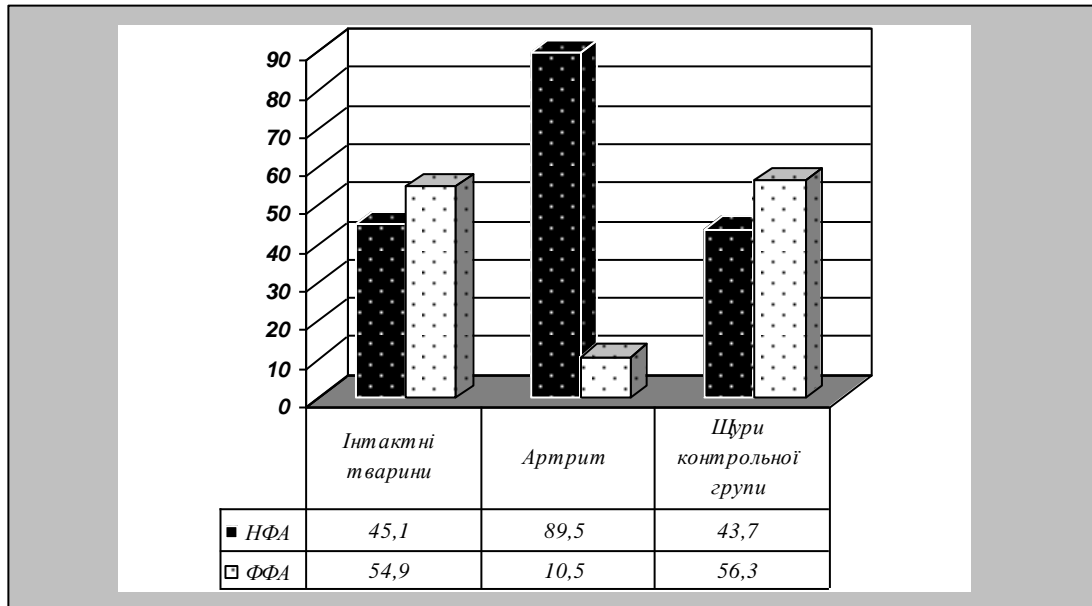


Рис. 4.4. Зміни структури сумарної фібринолітичної активності у кортикальній тканині нирок щурів через 12 міс. після індукції ад'ювантного артриту Пірсона (у % від загальної інтенсивності фібринолізу).

Примітки: НФА – неферментативна фібринолітична активність; ФФА – ферментативна фібринолітична активність.

Динаміка змін протеолітичної деструкції низькомолекулярних білків у кортикальній тканині нирок характеризувалась синусоїдальним коливанням: лізис азоальбуміну, який на початку дослідження суттєво перевищував контрольні показники, через 4 міс. зменшувався на 45,3%, через 6 міс. збільшувався на 65,6%, через 12 міс. зазнавав додаткового підвищення у 2 рази та набував максимальних величин (див. табл. 4.1, рис. 4.5). Подібні зміни спостерігались й з боку інтенсивності розпаду високомолекулярних білків: через 2 міс. експерименту лізис азоказеїну був значно вищим за контроль, через 4 міс. знижувався відносно показників попереднього періоду дослідження на 46,8% та надалі знову зростав на 66,8% через 6 міс. та у 2,2 рази через 12 міс. спостереження (див. табл. 4.1, рис. 4.6). Зовсім інша динаміка була характерною для

змін в кірковій речовині нирок щурів з артритом колагенолітичної активності: лізис азоколу, який через 2 міс. був суттєво вищим за контрольні величини, через 4 міс. зменшувався на 39,8%, через 6 міс. різко знижувався (у 12,1 разу) та зменшувався ще на 48,0% наприкінці експерименту, коли інтенсивність колагенолізу набувала мінімальних величин (див. табл. 4.1, рис. 4.7).

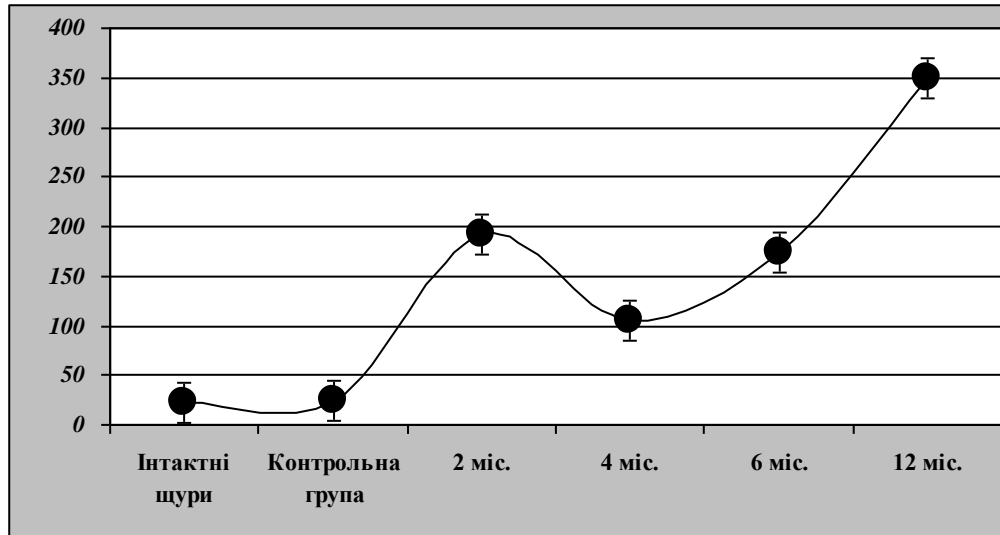


Рис. 4.5. Динаміка змін інтенсивності лізису низькомолекулярних білків у кортикальній тканині нирок щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мкг азоальбуміну/1 г білка за 1 год.).

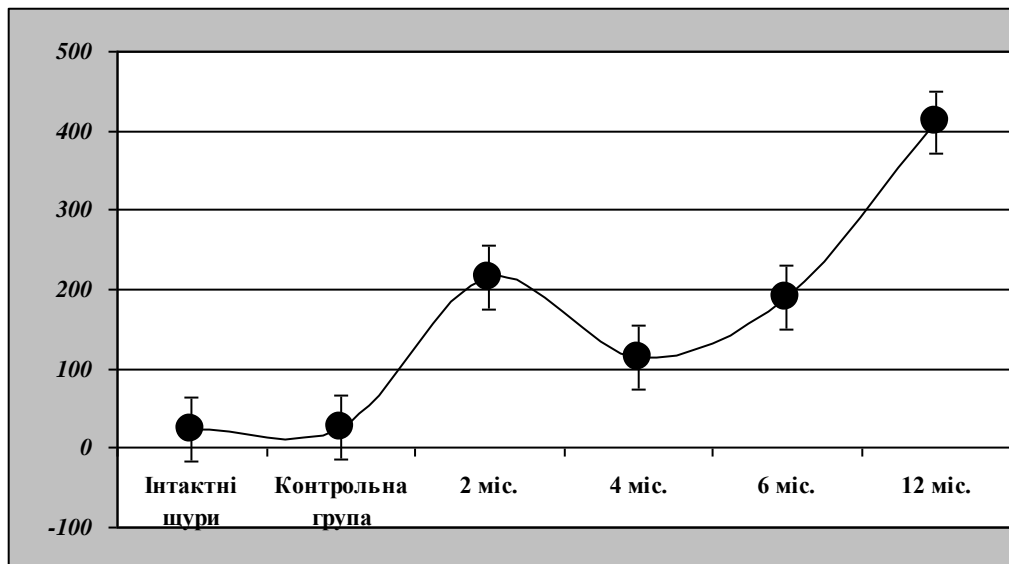


Рис. 4.6. Динаміка змін інтенсивності лізису високомолекулярних білків у кортикальній тканині нирок щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мкг азоказеїну/1 г білка за 1 год.).

Сумарна фібринолітична активність кортикальної тканини нирок щурів з артритом Пірсона впродовж всього періоду дослідження залишалась підвищеною і достовірних коливань не зазнавала.

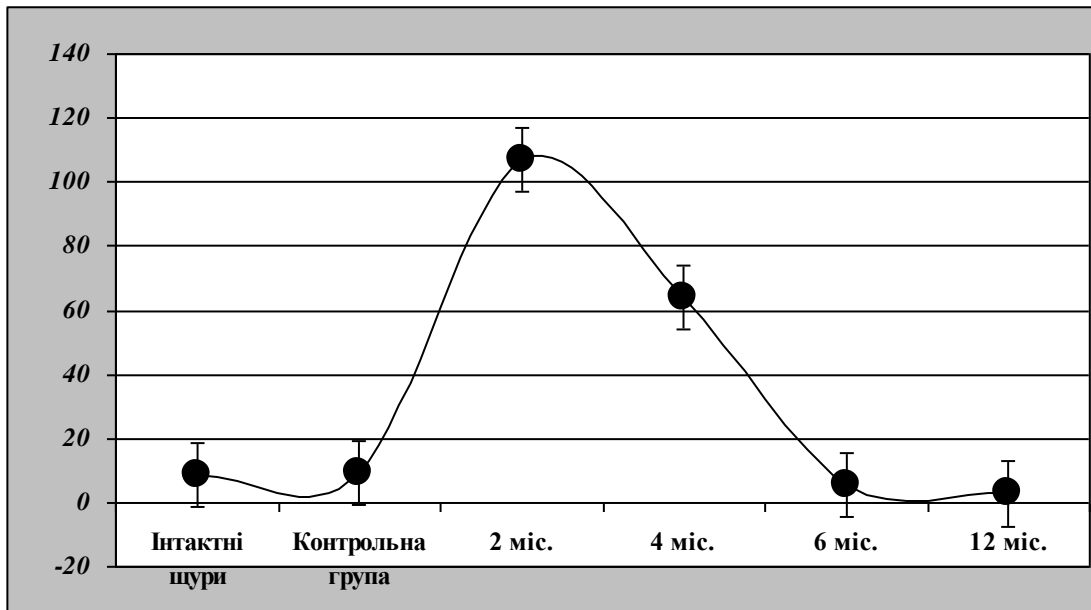


Рис. 4.7. Динаміка змін інтенсивності лізису колагену у кортикальній тканині нирок щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мкг азоколу/1 г білка за 1 год.).

Неферментативна фібринолітична активність, яка в кортикальній тканині нирок щурів з експериментальним артритом була високою вже через 2 міс., через 4 міс. зменшувалась на 37,2 %, через 6 міс. зростала порівняно з показниками попереднього періоду експерименту на 63,4% та через 12 міс. підвищувалась і досягала найбільшого рівня. Інтенсивність ферментативного фібринолізу на початку спостереження знижувалась, підвищувалась на 58,1% через 4 міс., зменшувалась на 41,4% через 6 міс. та знижувалась ще на 22,0% наприкінці дослідження, набуваючи при цьому найменших величин (див. табл. 4.1, рис. 4.8).

Рівень дієнових кон'югатів у кірковій речовині нирок тварин з ад'ювантним артритом, який значно збільшувався через 2 міс. експерименту, через 4 міс. зазнавав суттєвого (у 2,4 разу) зменшення, проте надалі, через 6 міс., знову зростав - у 2,3 разу відносно даних попереднього періоду дослідження та через 12 міс. досягав максимальних величин. Уміст малонового діальдегіду в кортикальній тканині нирок щурів з артритом Пірсона на початку експерименту значно перевищував контрольні показники, через 4 міс. зменшувався на 46,7%, через 6 міс. зазнавав повторного підвищення – у 2,0 разу відносно результатів попереднього періоду дослідження, через 12 міс. додатково збільшувався на 15,3% і досягав максимального рівня (див. табл. 4.1, рис. 4.9).

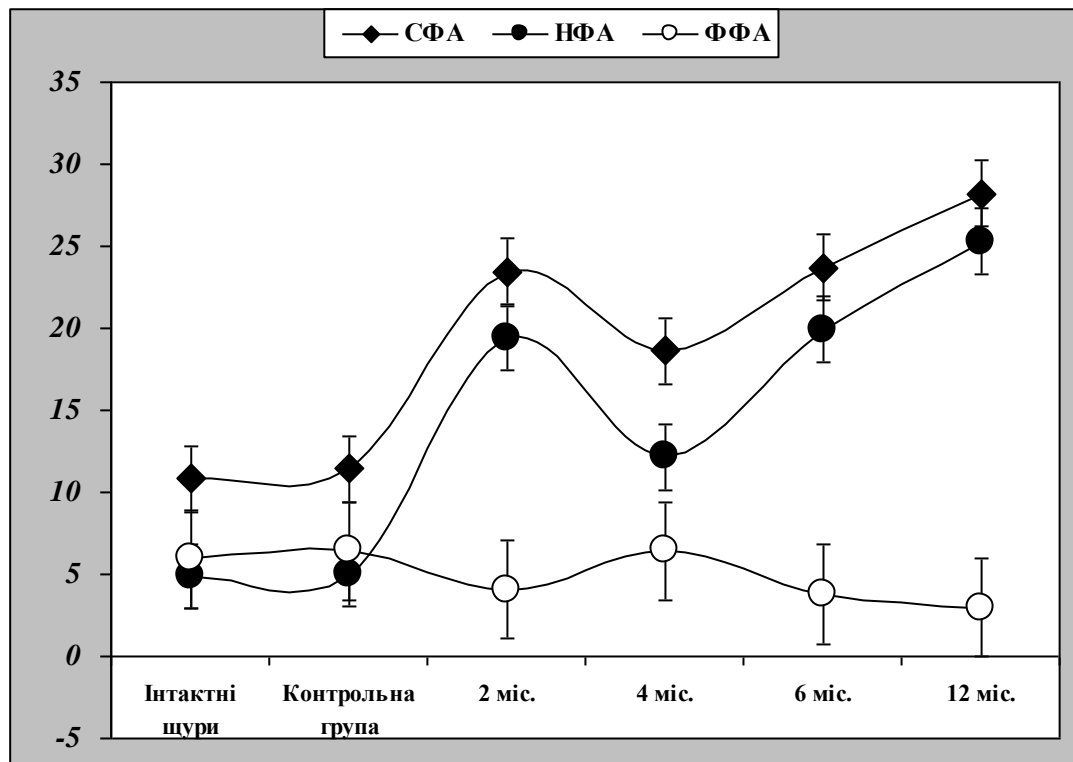


Рис. 4.8. Динаміка змін інтенсивності сумарної (СФА), неферментативної (НФА) і ферментативної (ФФА) фібринолітичної активності у кортикальній тканині нирок щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (мкг азофібрину/1 г білка за 1 год.).

Таким чином, у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона в кортикальній тканині нирок впродовж 1 року спостереження відбувається інтенсифікація процесів протеолітичної деградації низько- і високомолекулярних білків та пероксидного окислення ліпідів, підвищення неферментативного фібринолізу і суттєве зниження ензиматичного лізису фібрину.

Динаміка змін вмісту цитокінів у нирках щурів з ад'ювантним артритом наведена у табл. 4.2. Через 2 міс від початку дослідження у щурів з артритом Пірсона в кірковій речовині нирок вміст інтерлейкіну-2 перевищував відповідні показники у інтактних тварин і щурів контрольної групи відповідно у 5,2 і 4,4 рази. Рівень інтерлейкіну-12 зростав у 4,6 і 4,0 рази, інтерферону- γ – у 3,9 і 3,8 рази, фактора некрозу пухлин α – у 5,1 і 4,6 рази. Водночас з боку вмісту у кортикальній тканині нирок таких цитокінів, як інтерлейкін-4, інтерлейкін-6 та інтерлейкін-10 достовірних змін не спостерігалось, тоді як кількість трансформувального фактора росту β_1 збільшувалась у 2,5 і 2,1 рази.

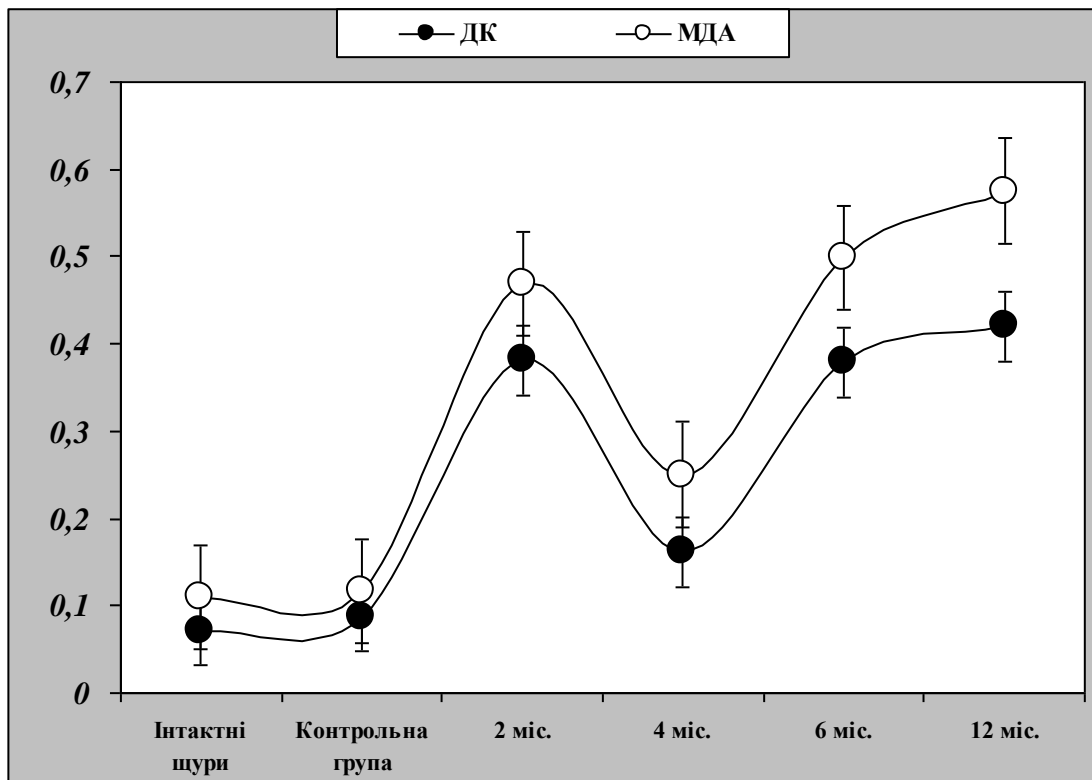


Рис. 4.9. Динаміка змін вмісту дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) у кортикальній тканині нирок щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (нмоль/1 г білка).

Через 4 міс. вміст у нирковій тканині інтерлейкіну-2 та інтерлейкіну-12 зменшувався до контрольних показників. Кількість у кірковій речовині нирок інтерферону- γ достовірно від такої у інтактних тварин не відрізнялась, проте була у 2,3 разу більшою, ніж у щурів контрольної групи. Рівень фактора некрозу пухлин α перевищував контрольні показники відповідно у 2,5 і 2,3 разу, інтерлейкіну-4 – у 2,5 і 2,3 разу, інтерлейкіну-6 – у 2,8 і 2,9 разу, інтерлейкіну-10 – у 2,0 і 1,8 разу, трансформувального фактора росту β_1 – у 3,7 і 3,1 разу.

Через 6 міс. у кортикальній тканині нирок відбувалось значне збільшення вмісту цитокінів: рівень інтерлейкіну-2 зростав відносно такого у інтактних і контрольних щурів відповідно у 5,9 і 4,9 разу, інтерлейкіну-12 – у 6,0 і 5,1 разу, інтерферону- γ – у 4,6 і 4,4 разу, фактора некрозу пухлин α – у 6,0 і 5,4 разу, трансформувального фактора росту β_1 – у 3,0 і 2,5 разу. Однак кількість у кірковій речовині нирок інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10 не відрізнялась від контролю.

Таблиця 4.2

Динаміка змін вмісту цитокінів у нирках щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини, n=11	Контрольна група, n=15	Артрит Пірсона 2 місяці, n=11 <i>1 група</i>	Артрит Пірсона 4 місяці, n=11 <i>2 група</i>	Артрит Пірсона 6 місяців, n=20 <i>3 група</i>	Артрит Пірсона 12 місяців, n=20 <i>4 група</i>
1	2	3	4	5	6	7
Інтерлейкін-2, нг /1 мг білка	0,109±0,022	0,131±0,021 p>0,4	0,572±0,166 p<0,02 p _к <0,01	0,218±0,087 p>0,2 p _к >0,2 p ₁ >0,07	0,638±0,119 p<0,01 p _к <0,001 p ₁ >0,7 p ₂ <0,05	0,759±0,154 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ >0,4 p ₂ <0,02 p ₃ >0,5
Інтерлейкін-12, нг /1 мг білка	0,073±0,015	0,085±0,013 p>0,5	0,339±0,089 p<0,01 p _к <0,01	0,141±0,042 p>0,1 p _к >0,1 p ₁ >0,05	0,436±0,088 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ >0,4 p ₂ <0,05	0,612±0,181 p<0,05 p _к <0,02 p ₁ >0,2 p ₂ >0,06 p ₃ >0,3
Інтерферон-γ, нг /1 мг білка	0,157±0,026	0,164±0,025 p>0,8	0,615±0,135 p<0,01 p _к <0,001	0,380±0,112 p>0,06 p _к <0,05 p ₁ >0,1	0,727±0,137 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ >0,5 p ₂ >0,09	0,893±0,220 p<0,05 p _к <0,01 p ₁ >0,3 p ₂ >0,1 p ₃ >0,5
Фактор некрозу пухлин α, нг /1 мг білка	0,216±0,037	0,239±0,041 p>0,6	1,108±0,202 p<0,001 p _к <0,001	0,543±0,130 p<0,05 p _к <0,02 p ₁ <0,05	1,291±0,317 p<0,02 p _к <0,01 p ₁ >0,6 p ₂ >0,1	1,548±0,338 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,05 p ₃ >0,5

Продовження табл. 4.2

1	2	3	4	5	6	7
Інтерлейкін-4, нг /1 мг білка	0,386±0,072	0,406±0,079 p>0,8	0,512±0,095 p>0,3 p _к >0,3	0,949±0,165 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ <0,05	0,424±0,089 p>0,7 p _к >0,8 p ₁ >0,5 p ₂ <0,01	0,408±0,060 p>0,8 p _к >0,9 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001 p ₃ >0,8
Інтерлейкін-6, нг /1 мг білка	0,152±0,029	0,147±0,025 p>0,8	0,239±0,041 p>0,09 p _к >0,3	0,419±0,077 p<0,01 p _к <0,001 p ₁ >0,05	0,196±0,055 p>0,5 p _к >0,4 p ₁ >0,5 p ₂ <0,05	0,172±0,043 p>0,7 p _к >0,6 p ₁ >0,3 p ₂ <0,01 p ₃ >0,7
Інтерлейкін-10, нг /1 мг білка	0,419±0,073	0,456±0,080 p>0,7	0,576±0,099 p>0,2 p _к >0,3	0,830±0,131 p<0,02 p _к <0,02 p ₁ >0,1	0,515±0,096 p>0,5 p _к >0,6 p ₁ >0,6 p ₂ >0,06	0,490±0,104 p>0,6 p _к >0,8 p ₁ >0,5 p ₂ >0,05 p ₃ >0,8
Трансформувальний фактор росту β ₁ , нг /1 мг білка	0,063±0,011	0,075±0,013 p>0,5	0,156±0,024 p<0,01 p _к <0,01	0,230±0,043 p<0,01 p _к <0,001 p ₁ >0,1	0,188±0,032 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ >0,4 p ₂ >0,4	0,171±0,035 p<0,05 p _к <0,05 p ₁ >0,7 p ₂ >0,3 p ₃ >0,7

Примітки:

p – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин;

p_к – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у щурів контрольної групи;

p_{1,2,3} – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у відповідній дослідній групі;

n – кількість тварин у групі.

Через 12 міс. спостереження вміст у кортикальній тканині нирок інтерлейкіну-2 перевищував такий у інтактних і контрольних тварин відповідно у 7,0 і 5,8 разу, інтерлейкіну-12 – у 8,4 і 7,2 разу, інтерферону- γ – у 5,7 і 5,4 разу, фактора некрозу пухлин α – у 7,2 і 6,5 разу, трансформувального фактора росту β_1 – у 2,7 і 2,3 разу. Кількість у нирковій тканині нирок інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10 відповідала контрольним показникам.

Динаміка змін рівня у кірковій речовині нирок інтерлейкіну-2 характеризувалась різким підвищенням через 2 міс. дослідження, зниженням практично до контрольних величин через 4 міс., повторним збільшенням у 2,9 разу відносно показників попереднього періоду спостереження через 6 міс. та зростанням ще на 19,0% наприкінці досліду. Подібна динаміка відмічалась з боку вмісту в кортикальній тканині нирок інтерлейкіну-12.

Кількість у нирковій тканині інтерферону- γ зазнавала майже чотирьохразового збільшення через 2 міс., зменшувалась і не відрізнялась від такої у інтактних тварин через 4 міс., знову різко підвищувалась через 6 міс. і залишалась на такому високому рівні до кінця дослідження. Рівень фактора некрозу пухлин α у кірковій речовині нирок щурів з артритом Пірсона через 2 міс. спостереження суттєво перевищував контрольні величини, через 4 міс. зменшувався вдвічі відносно попередніх показників, зазнавав повторного збільшення через 6 міс. та через 12 міс. був значно більшим за такий у інтактних і контрольних тварин (див. табл. 4.2, рис. 4.10).

Уміст у кортикальній тканині нирок інтерлейкіну-4, який через 2 міс. не відрізнявся від контролю, через 4 міс. збільшувався на 85,4% і надалі, через 6 міс., зазнавав більш ніж дворазового зменшення, відповідаючи контрольним показникам через 12 міс. спостереження. Подібні зміни спостерігались з боку рівня у тканині нирок інтерлейкіну-6.

Кількість інтерлейкіну-10 у кірковій речовині нирок щурів з артритом Пірсона через 2 міс. дорівнювала контролю, через 4 міс. підвищувалась на 44,1% та поступово зменшувалась до контрольних величин через 6 і 12 міс. експерименту. Уміст у тканині нирок трансформувального фактора росту β_1 на

початку спостереження був суттєво більшим за контрольні показники, через 4 міс. зазнавав додаткового підвищення на 47,4% і залишався на такому рівні через 6 і 12 міс. дослідження (див. табл. 4.2, рис. 4.11).

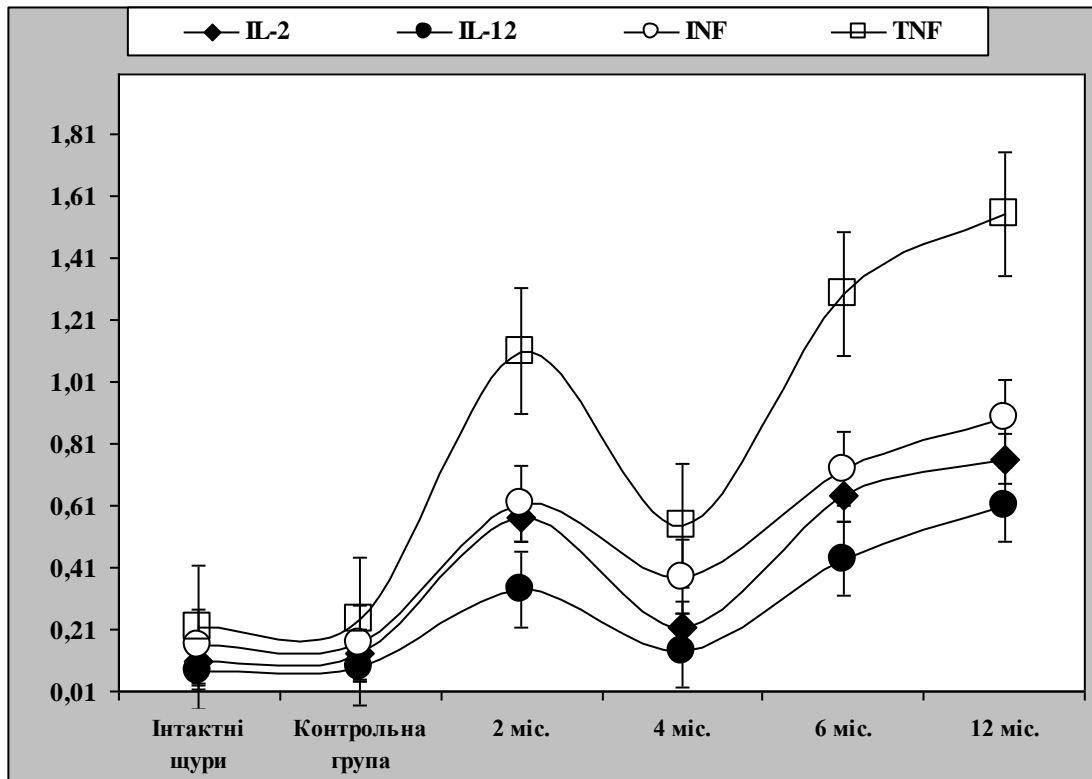


Рис. 4.10. Динаміка змін вмісту інтерлейкіну-2 (IL-2), інтерлейкіну-12 (IL-12), інтерферону- γ (INF) і фактора некрозу пухлин α (TNF) у кортикальній тканині нирок щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (нг /1 мг білка).

Таким чином, у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона через 2 міс. від початку експерименту в кортикальній тканині нирок різко зростає вміст таких цитокінів інтерлейкін-2, інтерлейкін-12, інтерферон- γ , фактор некрозу пухлин α і трансформувальний фактор росту β_1 , тоді як кількість у тканині нирок інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10 відповідає контрольним показникам. Через 4 міс. відбувається зниження рівня інтерлейкіну-2 та інтерлейкіну-12 практично до контрольних величин, проте вміст у нирках інтерферону- γ , фактора некрозу пухлин α і трансформувального фактора росту β_1 залишається підвищеним на тлі різкого збільшення кількості у кірковій речовині нирок інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10. Через 6 міс. спостерігається друга хвиля підвищення вмісту в нирках інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-12, інтерферону- γ , фактора некрозу пухлин α і трансформувального фактора росту β_1 , що

триває до кінця дослідження. Водночас рівень у нирковій тканині інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10 зменшується до контрольних показників.

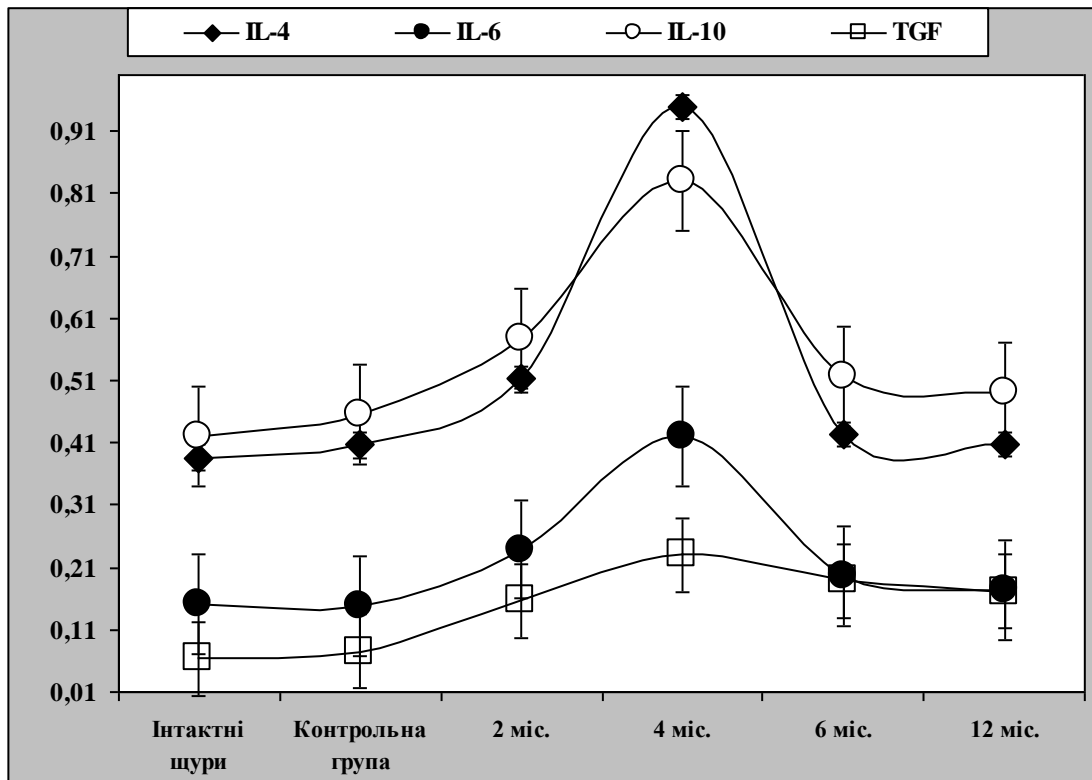


Рис. 4.11. Динаміка змін вмісту інтерлейкіну-4 (IL-4), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-10 (IL-10) і трансформувального фактора росту β 1 (ТГФ) у кортикальній тканині нирок щурів з ад'ювантним артритом Пірсона (нг /1 мг білка).

У підсумку результатів даного розділу дослідження зазначимо, що:

1. У щурів з артритом Пірсона динаміка змін протеолітичної деструкції низькомолекулярних білків у кортикальній тканині нирок характеризується синусоїдальним коливанням: лізис азоальбуміну на початку досліду суттєво перевищує контрольні показники, через 4 міс. зменшується на 45 %, через 6 міс. збільшується на 66 %, через 12 міс. зазнає додаткового підвищення у 2 рази та набуває максимальних величин. Подібні зміни спостерігаються з боку інтенсивності розпаду високомолекулярних білків: через 2 міс. експерименту лізис азоказеїну є значно вищим за контроль, через 4 міс. знижується відносно показників попереднього періоду досліду на 47 % та знову зростає: на 67 % - через 6 міс. та у 2,2 рази – через 12 міс. Водночас лізис азоколу, який через 2 міс. є суттєво вищим за контрольні величини, через 4 міс. зменшується на 40 %, через 6 міс. збільшується на 66 %, а через 12 міс. зростає у 2,2 рази.

через 6 міс. знижується у 12,1 разу та зменшується ще на 48 % наприкінці експерименту, коли інтенсивність колагенолізу набувала мінімальних величин.

2. Сумарна фібринолітична активність кортикальної тканини нирок щурів з артритом Пірсона впродовж всього періоду дослідження залишається підвищеною і достовірних коливань не зазнає. Неферментативна фібринолітична активність є високою через 2 міс., через 4 міс. зменшується на 37 %, через 6 міс. зростає у порівнянні з показниками попереднього періоду експерименту на 63 % та через 12 міс. підвищується і досягає найбільшого рівня. Інтенсивність ферментативного фібринолізу на початку спостереження знижується, підвищується на 58 % через 4 міс., зменшується на 41 % через 6 міс. та знижується ще на 22% наприкінці дослідження, набуваючи при цьому найменших величин.

3. Рівень дієвих кон'югатів у кірковій речовині нирок тварин з ад'ювантним артритом, який значно збільшується через 2 міс. експерименту, через 4 міс. зазнає зменшення у 2,4 разу, проте надалі, через 6 міс., знову зростає – у 2,3 разу відносно даних попереднього періоду дослідження та через 12 міс. досягає максимальних величин. Уміст малонового діальдегіду в кортикальній тканині нирок щурів з артритом Пірсона на початку експерименту значно перевищує контрольні показники, через 4 міс. зменшується на 47 %, через 6 міс. зазнає повторного підвищення – у 2,0 рази відносно результатів попереднього періоду дослідження, через 12 міс. додатково збільшується на 15 % і досягає максимального рівня.

4. Динаміка змін рівня у кірковій речовині нирок інтерлейкіну-2 характеризується різким підвищенням через 2 міс. дослідження, зниженням практично до контрольних величин через 4 міс., повторним збільшенням у 2,9 разу відносно показників попереднього періоду спостереження через 6 міс. та зростанням ще на 19 % наприкінці дослідження. Подібна динаміка відмічається й з боку вмісту в кортикальній тканині нирок інтерлейкіну-12. Кількість у нирковій тканині інтерферону- γ зазнає майже чотирьохразового збільшення через 2 міс., зменшується і не відрізняється від такої у інтактних тварин через 4 міс., знову різко підвищується через 6 міс. і залишається на такому високому рівні до кінця

дослідження. Рівень фактора некрозу пухлин α через 2 міс. суттєво перевищує контрольні величини, через 4 міс. зменшується вдвічі відносно попередніх показників, зазнає повторного збільшення через 6 міс. та через 12 міс. є значно більшим за такий у інтактних і контрольних тварин. Уміст інтерлейкіну-4 через 2 міс. не відрізняється від контролю, через 4 міс. збільшується на 85 %, через 6 міс. зазнає більш ніж дворазового зменшення, відповідаючи контрольним показникам через 12 міс. спостереження. Подібні зміни спостерігаються й з боку рівня у тканині нирок інтерлейкіну-6. Кількість інтерлейкіну-10 у кірковій речовині нирок щурів з артритом Пірсона через 2 міс. дорівнює контролю, через 4 міс. підвищується на 44% та поступово зменшується до контрольних величин через 6 і 12 міс. експерименту. Уміст у тканині нирок трансформувального фактора росту β_1 на початку спостереження є суттєво більшим за контрольні показники, через 4 міс. зазнає додаткового підвищення на 47 % і залишається на такому рівні через 6 і 12 міс. досліду.

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМІКИ ЗМІН ФУНКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ З АРТРИТОМ ПІРСОНА, ЯКИМ ТРАНСПЛАНТУВАЛИ ЕМБРІОНАЛЬНІ ПРОГЕНІТОРНІ КЛІТИНИ

Результати дослідження впливу трансплантації ембріональних прогеніторних клітин на динаміку змін екскреторної функції нирок у щурів з артритом Пірсона наведені у табл. 5.1.

У щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, рівень індукованого водного діурезу через 2 міс. дослідження виявився меншим за такий у інтактних тварин і щурів контрольної групи відповідно на 28,9 і 29,8 %.

Швидкість клубочкової фільтрації також знижувалась – відповідно на 51,6 і 47,6 %, тоді як реабсорбція води достовірних змін не зазнавала. Концентрація креатиніну в плазмі крові перевищувала показники у інтактних і контрольних тварин відповідно на 67,3 і 57,3 %.

Уміст креатиніну в сечі не змінювався. Концентраційний індекс ендogenous креатиніну зменшувався відповідно на 32,2 і 25,2 %. Спостерігалось різке збільшення концентрації в сечі білка, яка була вищою за контрольні величини відповідно у 6,8 і 8,5 разу, що призводило до підвищення екскреції білка у 4,9 і 5,9 разу, а стандартизованої за одиницею швидкості клубочкової фільтрації екскреції білка – у 9,7 і 11,4 разу.

Через 4 міс. діурез у щурів з артритом, які отримували трансплантацію ембріональних прогеніторних клітин, був меншим за такий у інтактних тварин і щурів контрольної групи відповідно на 14,2 і 15,3 %. Швидкість клубочкової фільтрації знижувалась відносно показників у інтактних щурів на 22,3 %, проте не відрізнялась від такої у тварин контрольної групи.

Таблиця 5.1

Вплив трансплантації ембріональних прогеніторних клітин (ЕПК) на динаміку змін екскреторної функції нирок у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини n=11	Контрольна група n=20	Артрит Пірсона+ЕПК 2 місяці, n=15 <i>1 група</i>	Артрит Пірсона+ЕПК 4 місяці, n=11 <i>2 група</i>	Артрит Пірсона+ЕПК 6 місяців, n=30 <i>3 група</i>	Артрит Пірсона+ЕПК 12 місяців, n=30 <i>4 група</i>
1	2	3	4	5	6	7
Діурез, мл/100 г маси тіла за 2 год.	3,67±0,09	3,72±0,11 p>0,7	2,61±0,11 p<0,001 p _к <0,001	3,15±0,19 p<0,05 p _к <0,01 p ₁ <0,02	2,98±0,13 p<0,01 p _к <0,001 p ₁ >0,07 p ₂ >0,4	3,39±0,10 p>0,1 p _к <0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,2 p ₃ <0,02
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв.	949,50±49,43	876,30±41,25 p>0,2	459,10±21,67 p<0,001 p _к <0,001	738,10±54,42 p<0,01 p _к >0,05 p ₁ <0,001	685,40±20,93 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,2	792,66±28,11 p<0,01 p _к >0,08 p ₁ <0,001 p ₂ >0,3 p ₃ <0,01
Реабсорбція води, %	96,71±0,16	96,44±0,21 p>0,3	95,26±0,75 p>0,1 p _к >0,09	96,24±0,36 p>0,05 p _к >0,6 p ₁ >0,3	96,38±0,43 p>0,6 p _к >0,9 p ₁ >0,1 p ₂ >0,8	96,44±0,50 p>0,7 p _к >0,9 p ₁ >0,1 p ₂ >0,8 p ₃ >0,9
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	49,58±2,47	52,71±2,64 p>0,4	82,93±3,80 p<0,001 p _к <0,001	60,09±3,32 p<0,02 p _к >0,09 p ₁ <0,001	75,91±3,25 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,1 p ₂ <0,01	54,27±2,76 p>0,3 p _к >0,6 p ₁ <0,001 p ₂ >0,2 p ₃ <0,001

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4	5	6	7
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1,54±0,09	1,49±0,07 p>0,6	1,75±0,13 p>0,2 p _к >0,06	1,69±0,11 p>0,05 p _к >0,1 p ₁ >0,7	2,10±0,12 p<0,02 p _к <0,001 p ₁ >0,07 p ₂ >0,05	1,52±0,08 p>0,8 p _к >0,7 p ₁ >0,1 p ₂ >0,2 p ₃ <0,001
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	31,11±1,55	28,22±1,39 p>0,1	21,10±1,22 p<0,001 p _к <0,001	28,80±2,16 p>0,05 p _к >0,8 p ₁ <0,01	27,66±1,49 p>0,1 p _к >0,7 p ₁ <0,01 p ₂ >0,6	28,01±1,83 p>0,3 p _к >0,9 p ₁ <0,02 p ₂ >0,8 p ₃ >0,8
Концентрація білка в сечі, г/л	0,0036±0,000 4	0,0029±0,000 3 p>0,1	0,0246±0,0012 p<0,001 p _к <0,001	0,0183±0,0014 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,01	0,0217±0,0011 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,1 p ₂ >0,09	0,0096±0,0005 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Екскреція білка, мг/2 год.	0,0131±0,001 2	0,0108±0,001 0 p>0,1	0,0642±0,0025 p<0,001 p _к <0,001	0,0573±0,0057 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,2	0,0647±0,0027 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,9 p ₂ >0,1	0,0325±0,0019 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Екскреція білка, мкг/100 мкл клубочкового фільтрату	1,44±0,18	1,23±0,08 p>0,2	13,98±1,52 p<0,001 p _к <0,001	8,25±1,09 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,01	9,44±1,08 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,02 p ₂ >0,5	4,10±0,76 p<0,05 p _к <0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,001

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин; p_к – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у щурів контрольної групи; p_{1,2,3} – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у відповідній дослідній групі; n – кількість тварин у групі.

Реабсорбція води відповідала контрольним величинам. Плазмова концентрація креатиніну підвищувалась на 21,2% у порівнянні з такою у інтактних тварин, однак не відрізнялась від даних щурів контрольної групи.

Концентрація креатиніну в сечі достовірних змін не зазнавала, так само, як і концентраційний індекс ендogenous креатиніну. Сечова концентрація білка перевищувала контрольні величини у 5,1 і 6,3 разу, екскреція білка – у 4,4 і 5,3 разу, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату екскреція білка – у 5,7 і 6,7 разу.

Через 6 міс. діурез у тварин з артритом Пірсона, яким проводили пересадку ембріональних прогеніторних клітин, був меншим, аніж у інтактних і контрольних щурів відповідно на 18,8 і 19,9%, швидкість клубочкової фільтрації – на 27,8 і 21,8%.

Реабсорбція води не змінювалась, а концентрація креатиніну в плазмі крові виявилась на 53,1 і 44,0% більшою, ніж відповідно у інтактних тварин і щурів контрольної групи. Концентрація креатиніну в сечі зростала відповідно на 36,4 і 40,9%.

Концентраційний індекс ендogenous креатиніну не відрізнявся від контрольних величин.

Концентрація білка в сечі перевищувала показники у інтактних і контрольних тварин відповідно у 6,0 і 7,5 разу, екскреція білка – у 4,9 і 6,0 разів, екскреція білка, стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації – у 6,6 і 7,7 разу.

Через 12 міс. індукований водний діурез у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, відповідав такому у інтактних тварин і був лише на 8,9% меншим, аніж у щурів контрольної групи.

Швидкість клубочкової фільтрації виявилась на 16,5% нижчою за дані інтактних тварин і не відрізнялась від рівня клубочкової фільтрації у щурів групи контролю. Реабсорбція води змін не зазнавала і відповідала контрольним величинам, так само, як і показники вмісту креатиніну в плазмі крові і сечі та концентраційного індексу ендogenous креатиніну. Концентрація білка в сечі

перевищувала таку у інтактних і контрольних щурів відповідно у 2,7 і 3,3 разу, показники екскреції та стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату екскреції білка перевищували контрольні величини відповідно у 2,5 і 3,0 та 2,8 і 3,3 разу.

Динаміка змін діурезу у щурів з артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, характеризувалась зменшенням об'єму кінцевої сечі на початку експерименту, підвищенням його рівня відносно попередніх даних на 20,7% через 4 міс., відсутністю змін через 6 міс. та додатковим збільшенням через 12 міс. спостереження на 13,8%, після чого діурез не відрізнявся від такого у інтактних тварин (див. табл. 5.1, рис. 5.1).

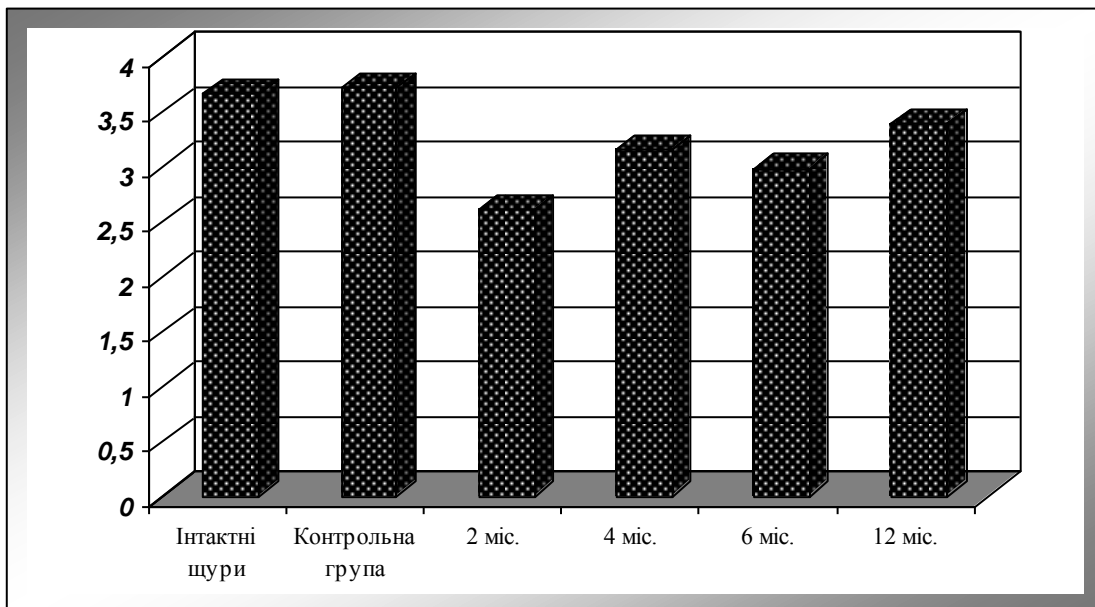


Рис. 5.1. Динаміка змін діурезу у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мл/100 г маси тіла за 2 год.).

Швидкість клубочкової фільтрації, яка у щурів з артритом, що отримували пересадку ембріональних прогеніторних клітин, через 2 міс. була суттєво меншою за контрольні показники, через 4 міс. збільшувалась відносно даних попереднього періоду дослідження на 60,8%, через 6 міс. не змінювалась та через 12 міс. зростала ще на 15,6% і набувала величин, лише на 16,5% менших за такі у інтактних тварин (див. табл. 5.1, рис. 5.2).

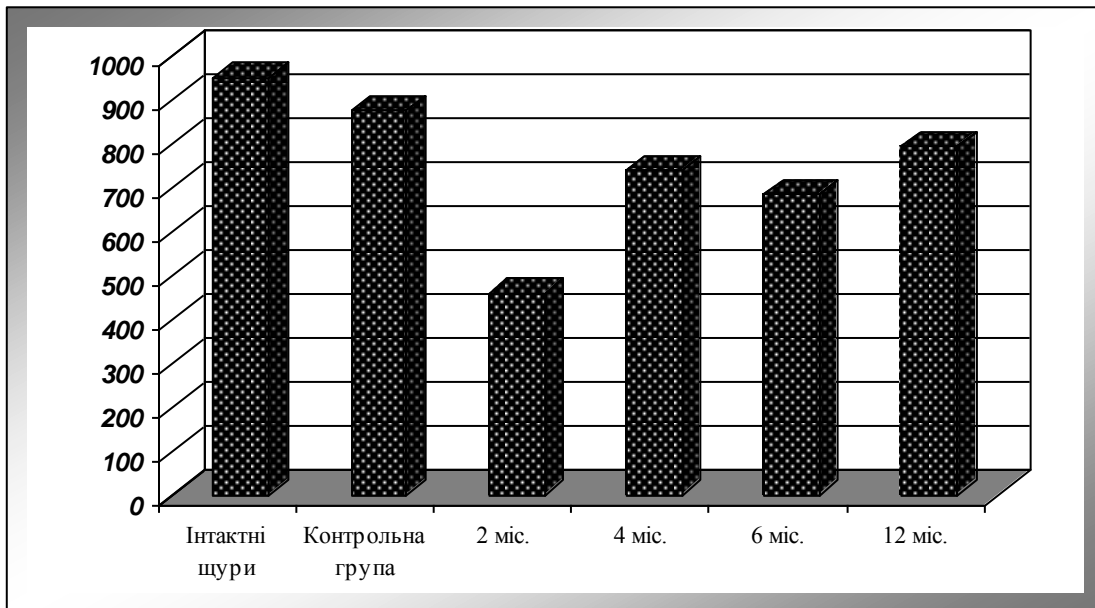


Рис. 5.2. Динаміка змін швидкості клубочкової фільтрації у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мкл/хв.)

Реабсорбція води впродовж всього періоду спостереження достовірних змін не зазнавала і не відрізнялась від контрольних показників (див. табл. 5.1, рис. 5.3).

Уміст креатиніну в плазмі крові значно зростав через 2 міс., проте надалі зменшувався відносно показників попередніх періодів досліджу: через 4 міс. – на 27,5%, через 6 міс. – на 26,7% та наприкінці експерименту відповідав такому у інтактних тварин і щурів контрольної групи (див. табл. 5.1, рис. 5.4).

Концентрація креатиніну в сечі протягом першої половини періоду спостереження суттєвих коливань не зазнавала, лише через 6 міс. відбувалось її підвищення на 24,3%, що 12 міс. змінювалось зменшенням зазначеного показника на 27,6% відносно даних попереднього періоду експерименту (див. табл. 5.1, рис. 5.5).

Концентраційний індекс ендogenous креатиніну на початку спостереження був на третину меншим за контрольні величини, підвищувався на 36,5% через 4 міс. і через 6 та 12 міс. не змінювався, відповідаючи при цьому контрольним показникам (див. табл. 5.1, рис. 5.6).

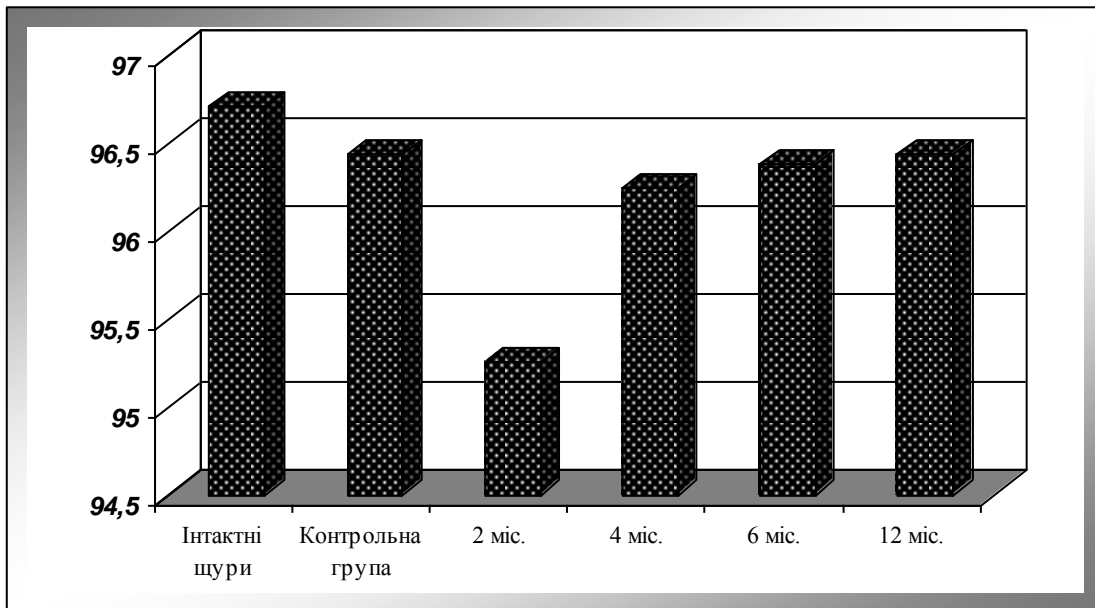


Рис. 5.3. Динаміка змін реабсорбції води у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (%).

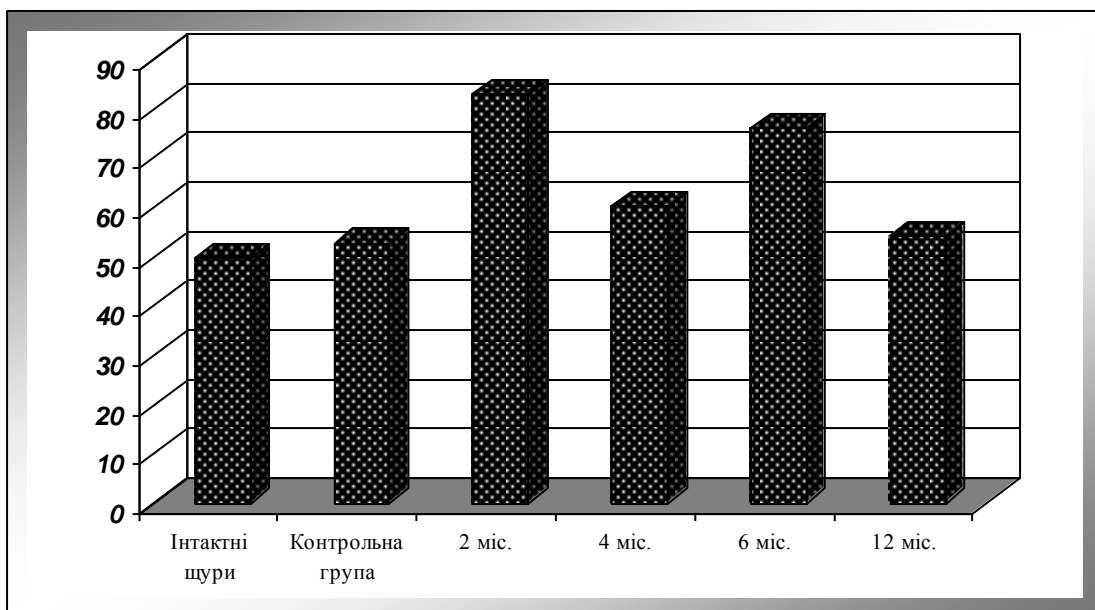


Рис. 5.4. Динаміка змін вмісту креатиніну в плазмі крові у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мкмоль/л).

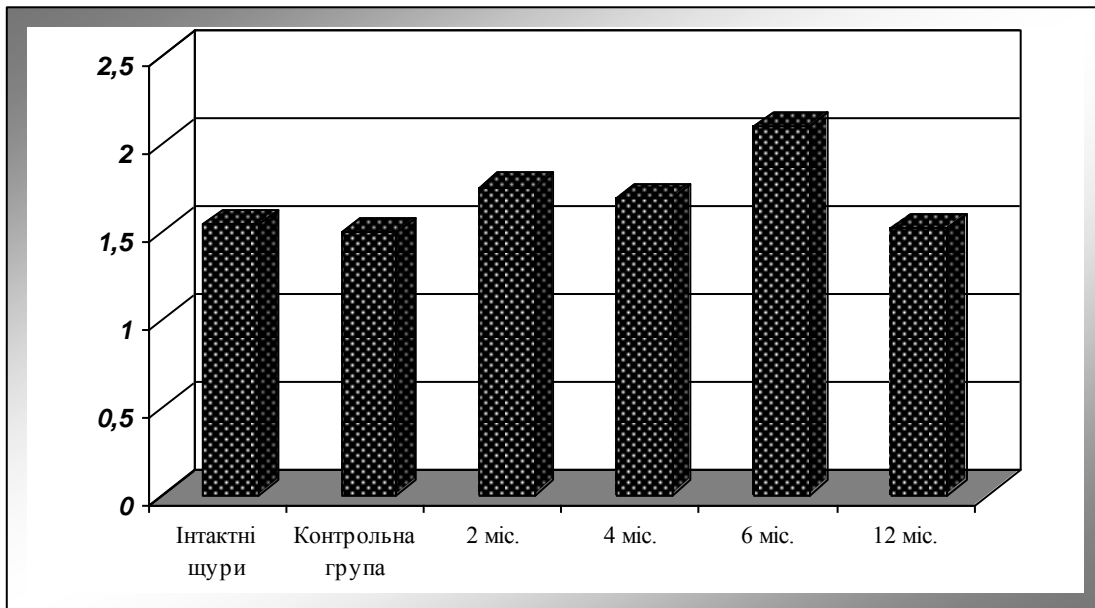


Рис. 5.5. Динаміка змін концентрації креатиніну в сечі у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (ммоль/л).

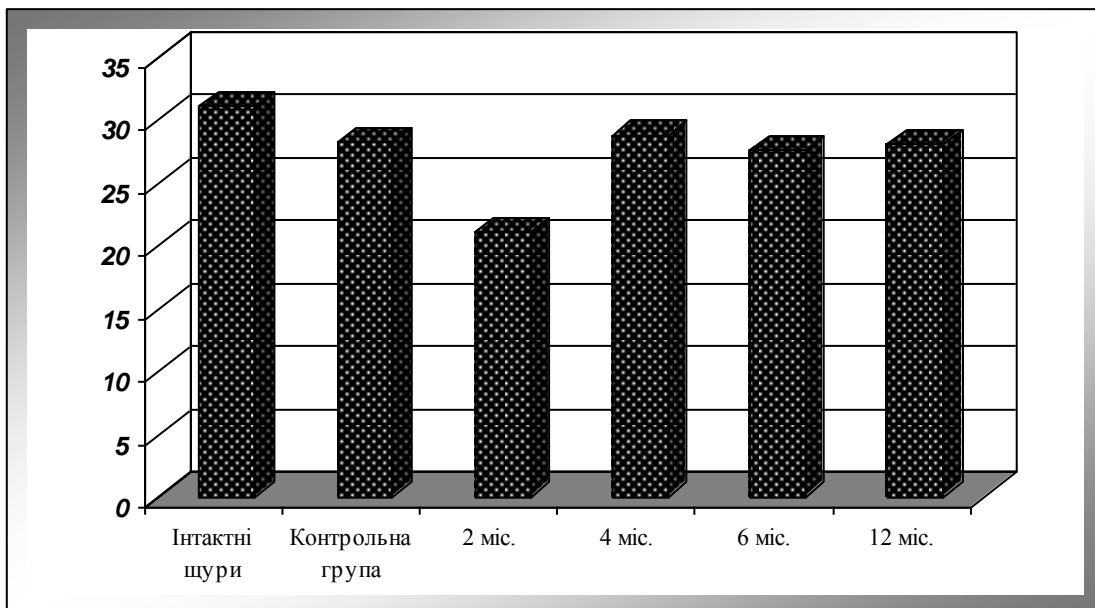


Рис. 5.6. Динаміка змін концентраційного індексу ендogenous креатиніну у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (од.).

Концентрація білка в сечі, яка через 2 міс. була значно більшою за дані інтактних щурів і тварин контрольної групи, через 4 міс. зменшувалась на 25,6%, через 6 міс. залишалась на попередньому рівні, через 12 міс. різко (у 2,3 разу) знижувалась (див. табл. 5.1, рис. 5.7).

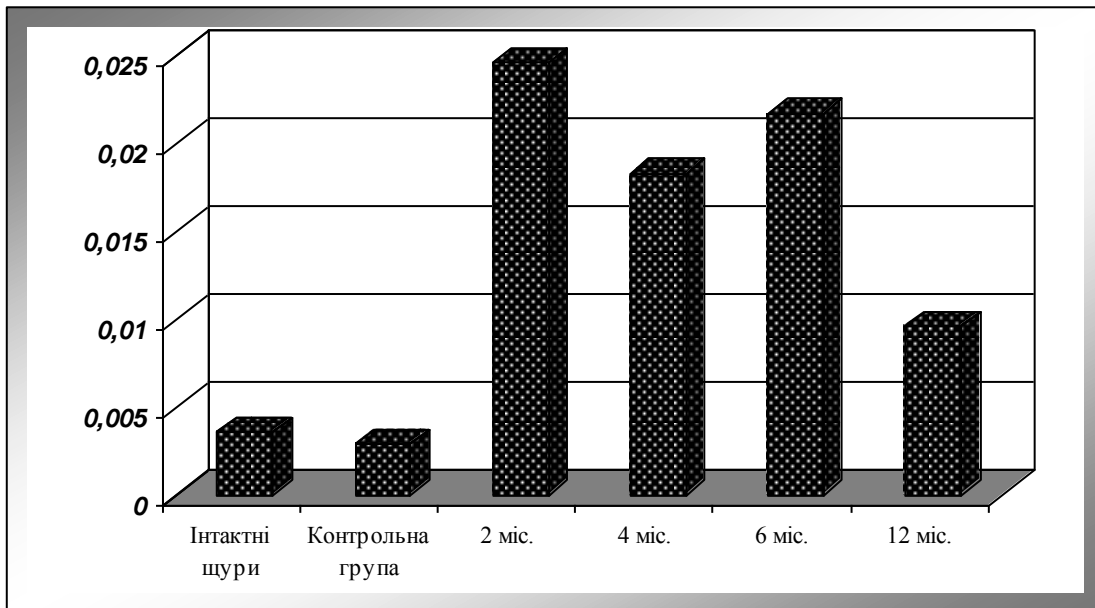


Рис. 5.7. Динаміка змін концентрації білка в сечі у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (г/л).

Екскреція білка зростала через 2 міс. та була стало високою аж до 12 міс. експерименту, коли відбувалось дворазове зменшення зазначеного показника (див. табл. 5.1, рис. 5.8).

Екскреція білка, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, різко збільшувалась через 2 міс., зменшувалась на 41,0% через 4 міс. і залишалась на такому рівні через 6 міс. та зазнавала зниження у 2,3 разу через 12 міс. дослідження (див. табл. 5.1, рис. 5.9).

Результати дослідження динаміки змін ниркового транспорту іонів натрію і калію у щурів з артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, наведені у табл. 5.2. Через 2 міс. спостереження у щурів з артритом концентрація іонів натрію в сечі перевищувала відповідні показники у інтактних і контрольних тварин у 2,1 і 2,3 разу, екскреція іонів натрію зростала на 52,5 і 59,6%, концентрація іонів калію в сечі не змінювалась, тоді як їхня екскреція зменшувалась на 18,5 і 16,5%, що було обумовлено зниженням об'єму кінцевої сечі.

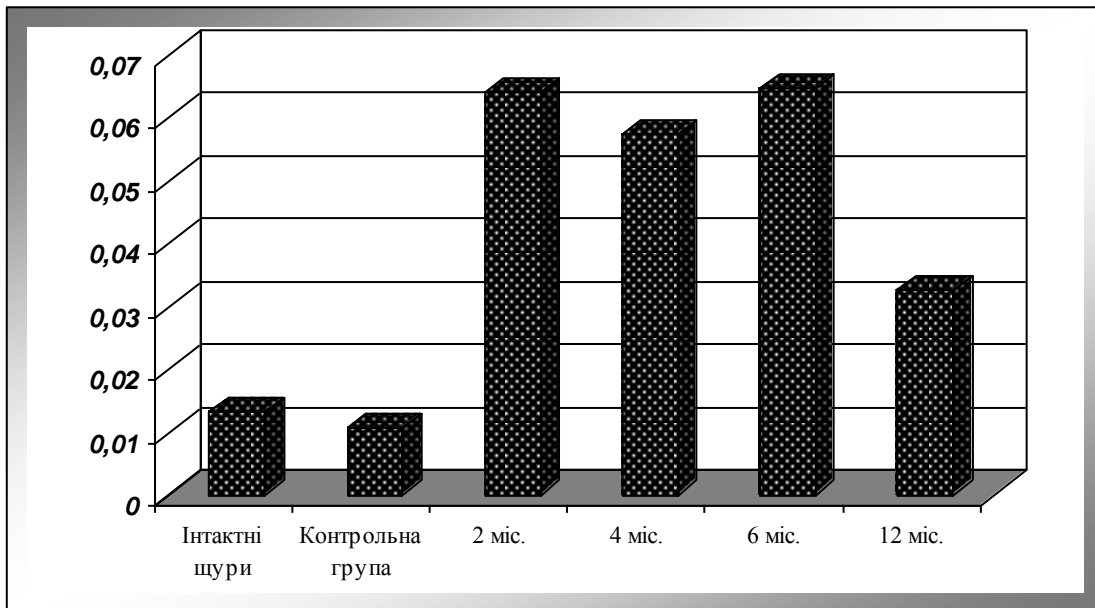


Рис. 5.8. Динаміка змін екскреції білка у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мг/2 год.).

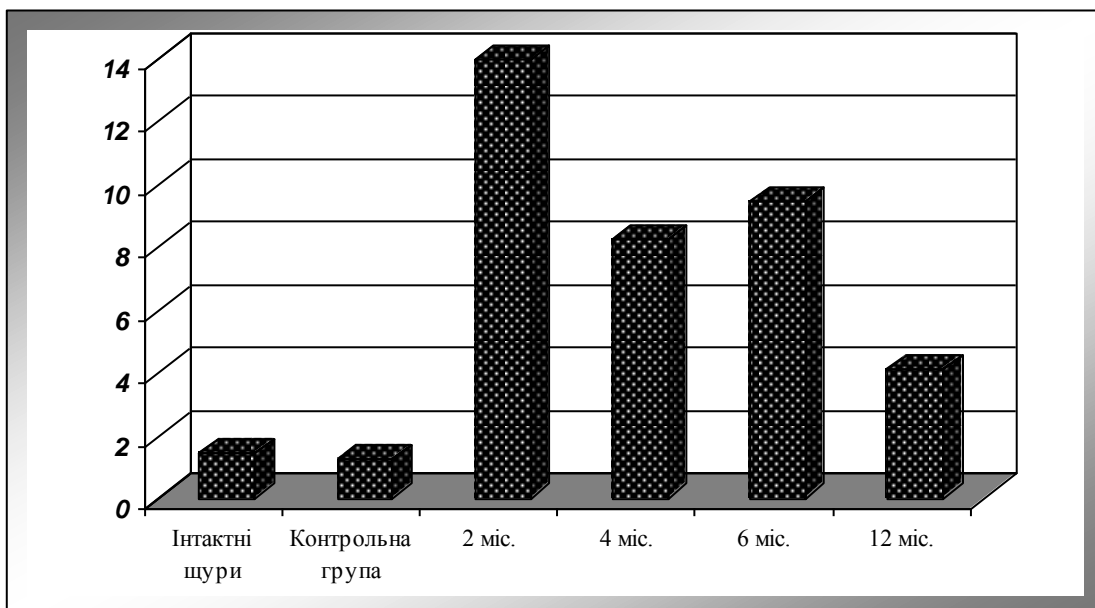


Рис. 5.9. Динаміка змін екскреції білка, стандартизованої за одиницею швидкості клубочкової фільтрації, у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мкг/100 мкл клубочкового фільтрату).

Таблиця 5.2

Вплив трансплантації ембріональних прогеніторних клітин (ЕПК) на динаміку змін ниркового транспорту іонів натрію і калію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник	Інтактні тварини n=11	Контрольна група n=20	Артрит Пірсона +ЕПК 2 місяці, n=15 <i>1 група</i>	Артрит Пірсона +ЕПК 4 місяці, n=11 <i>2 група</i>	Артрит Пірсона +ЕПК 6 місяців, n=30 <i>3 група</i>	Артрит Пірсона +ЕПК 12 місяців, n=30 <i>4 група</i>
1	2	3	4	5	6	7
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	5,84±0,46	5,43±0,32 p>0,4	12,35±0,83 p<0,001 p _K <0,001	6,62±0,92 p>0,4 p _K >0,1 p ₁ <0,001	9,74±0,66 p<0,01 p _K <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,02	7,92±0,74 p>0,1 p _K <0,02 p ₁ <0,001 p ₂ >0,3 p ₃ >0,07
Екскреція іонів натрію, мкмоль за 2 год.	21,13±1,32	20,20±1,27 p>0,6	32,23±2,57 p<0,01 p _K <0,001	20,13±2,48 p>0,8 p _K >0,9 p ₁ <0,01	29,03±2,12 p<0,05 p _K <0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,05	26,85±1,96 p>0,09 p _K <0,02 p ₁ >0,1 p ₂ >0,06 p ₃ >0,4
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	20,45±1,19	19,74±1,25 p>0,7	23,49±1,98 p>0,2 p _K >0,1	5,00±0,39 p<0,001 p _K <0,001 p ₁ <0,001	17,21±0,95 p>0,06 p _K >0,1 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	19,13±0,88 p>0,4 p _K >0,6 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ >0,1
Екскреція іонів калію, мкмоль за 2 год.	75,23±4,95	73,40±3,60 p>0,7	61,31±3,61 p<0,05 p _K <0,05	15,43±1,13 p<0,001 p _K <0,001 p ₁ <0,001	51,29±2,80 p<0,001 p _K <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	64,85±3,15 p>0,09 p _K >0,08 p ₁ >0,4 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01

Продовження табл. 5.2

1	2	3	4	5	6	7
Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі, од.	0,30±0,03	0,28±0,02 p>0,5	0,53±0,04 p<0,001 p _к <0,001	1,31±0,14 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	0,57±0,03 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,4 p ₂ <0,001	0,41±0,02 p<0,05 p _к <0,02 p ₁ >0,06 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
Концентрація іонів калію в плазмі крові, ммоль/л	4,86±0,09	4,90±0,10 p>0,7	4,27±0,08 p<0,001 p _к <0,001	4,02±0,10 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,05	4,72±0,11 p>0,4 p _к >0,2 p ₁ <0,02 p ₂ <0,001	4,85±0,09 p>0,9 p _к >0,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,3
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	148,60±0,54	147,51±0,49 p>0,1	141,57±0,79 p<0,001 p _к <0,001	145,60±0,82 p<0,01 p _к <0,05 p ₁ <0,01	147,30±0,62 p>0,2 p _к >0,8 p ₁ <0,001 p ₂ >0,1	147,86±0,59 p>0,4 p _к >0,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ >0,4
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,87±0,01	99,87±0,01 p>0,9	99,58±0,04 p<0,001 p _к <0,001	99,84±0,02 p>0,1 p _к >0,1 p ₁ <0,001	99,76±0,05 p>0,1 p _к >0,1 p ₁ <0,05 p ₂ >0,3	99,81±0,06 p>0,5 p _к >0,4 p ₁ <0,02 p ₂ >0,7 p ₃ >0,5

Примітки:

p – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин;

p_к – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у щурів контрольної групи;

p_{1,2,3} – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у відповідній дослідній групі;

n – кількість тварин у групі.

Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі підвищувався відповідно на 76,7 і 89,3%. Плазмозна концентрація іонів калію зменшувалась на 12,7 і 12,9%, концентрація іонів натрію в плазмі крові – на 4,7 і 4,0%, що відбувалось на тлі пригнічення їхньої каналцевої реабсорбції.

Через 4 міс. від початку експерименту у тварин з артритом Пірсона, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини, показники концентрації в сечі та екскреції іонів натрію відповідали контрольним величинам. Водночас концентрація в сечі іонів калію різко (відповідно у 4,1 і 3,9 разу) зменшувалась, так само, як і екскреція іонів калію, яка була у 4,9 і 4,8 разу меншою за таку відповідно у інтактних щурів і тварин контрольної групи. Уміст іонів калію в плазмі крові знижувався на 17,3 і 18,0 %, плазмозна концентрація іонів натрію – на 2,0 і 1,3 %. Проте відносна реабсорбція іонів натрію відповідала контрольним показникам.

Через 6 міс. у тварин з ад'ювантним артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, сечова концентрація іонів натрію була більшою за таку у інтактних і контрольних щурів відповідно на 66,8 і 79,4%, екскреція іонів натрію – на 37,4% і 43,7%, тоді як концентрація іонів калію в сечі не відрізнялась від контрольних показників, а екскреція іонів калію зменшувалась на 31,8 і 30,1%. Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію збільшувався в 1,9 і 2,0 рази. Водночас показники концентрацій в плазмі крові іонів калію і натрію та відносної реабсорбції іонів натрію відповідали контрольним величинам.

Через 12 міс. у тварин дослідної групи концентрація іонів натрію в сечі не відрізнялась від такої у інтактних тварин, однак була на 45,9% більшою, ніж у щурів контрольної групи. Подібні зміни спостерігались і з боку екскреції іонів натрію, яка була більшою за показники у тварин контрольної групи на 32,9%. Уміст іонів калію в сечі та їхня екскреція не відрізнялись від контрольних величин. Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі зростав на 33,3 і 46,4%. Водночас концентрації в плазмі крові іонів калію і натрію, а також відносна реабсорбція іонів натрію відповідали таким у

інтактних і контрольних щурів.

Динаміка змін концентрації іонів натрію в сечі у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, характеризувалась збільшенням зазначеного показника через 2 міс. від початку експерименту, нормалізацією через 4 міс., через 6 міс. – повторним підвищенням на 66,8% відносно даних попереднього періоду дослідження та повторним зниженням до контрольного рівня через 12 міс. спостереження (див. табл. 5.2, рис. 5.10).

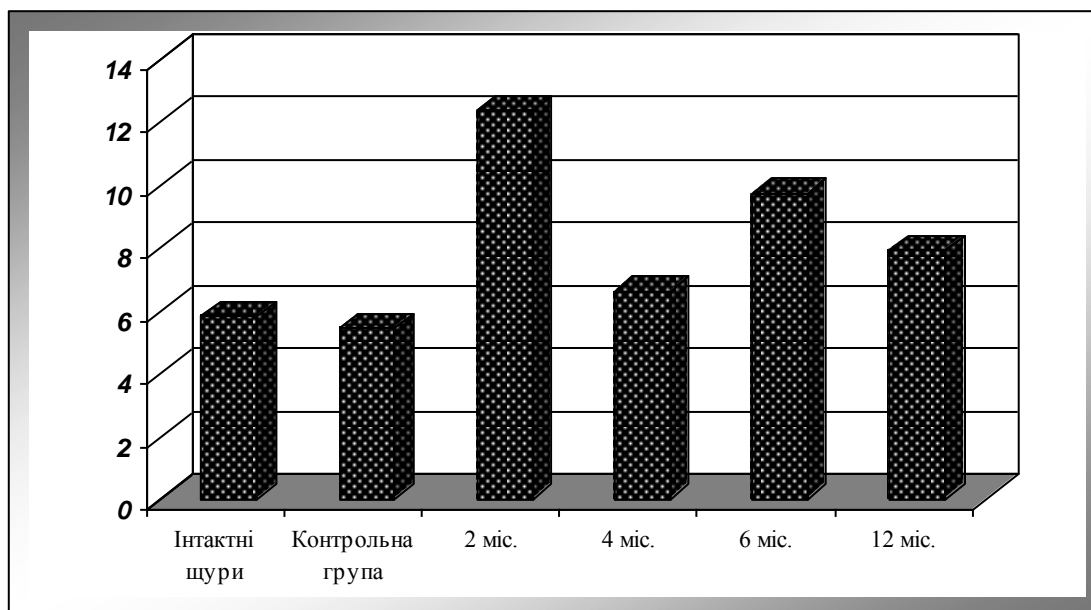


Рис. 5.10. Динаміка змін концентрації іонів натрію в сечі у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (ммоль/л).

Подібних змін зазнавала й екскреція іонів натрію, яка на початку дослідження суттєво перевищувала контрольні величини, знижувалась на 37,5% і досягала контрольних показників через 4 міс, знову підвищувалась на 44,2% через 6 міс. та не відрізнялась від такої у інтактних тварин наприкінці дослідження (див. табл. 5.2, рис. 5.11). Концентрація в сечі іонів калію через 2 міс. відповідала контрольному рівню, через 4 міс. зменшувалась відносно показників попереднього періоду спостереження у 4,7 разу, через 6 міс, навпаки, підвищувалась у 3,4 разу та через 12 міс. не змінювалась і відрізнялась від контрольних величин (див. табл. 5.2, рис. 5.12).

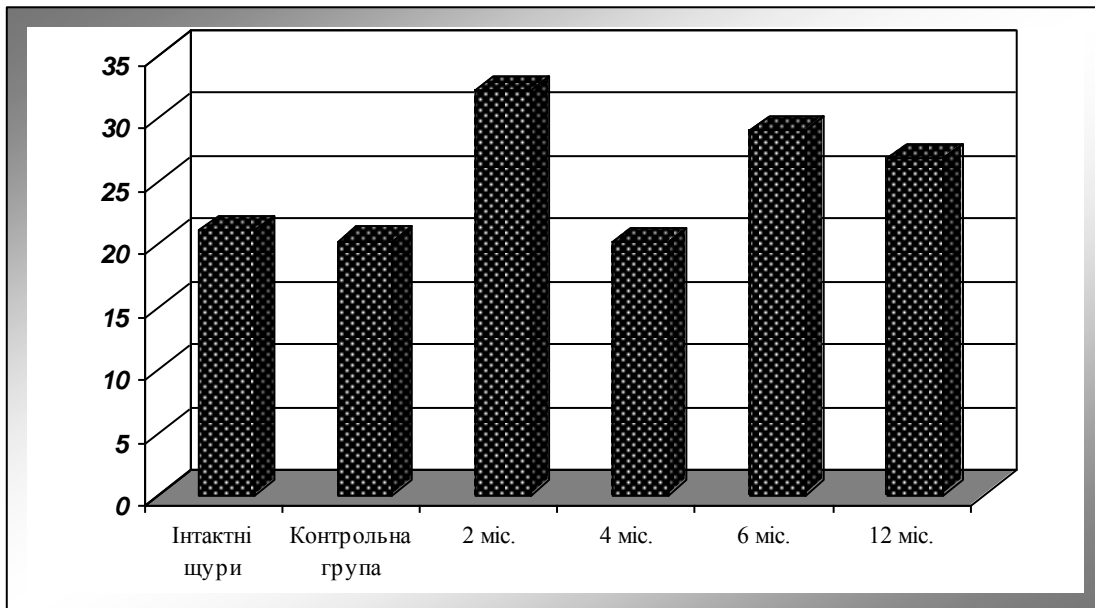


Рис. 5.11. Динаміка змін екскреції іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мкмоль/2 год.).

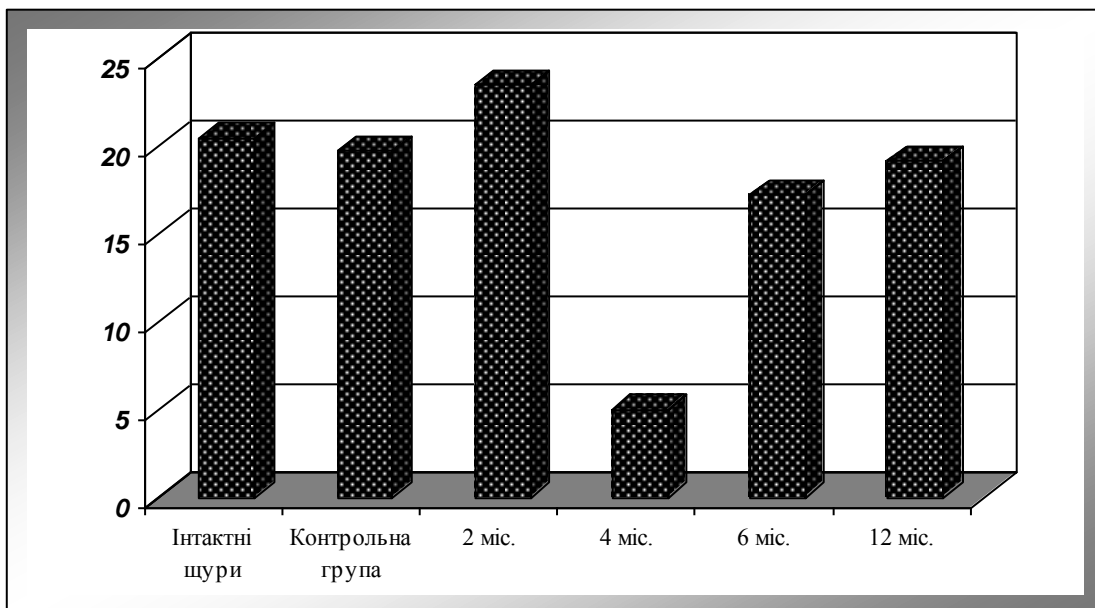


Рис. 5.12. Динаміка змін концентрації іонів калію в сечі у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (ммоль/л).

Екскреція іонів калію, яка була меншою, ніж у інтактних і контрольних щурів через 2 міс. дослідження, через 4 міс. зазнавала чотириразового зниження, збільшувалась у 3,3 разу через 6 міс. і підвищувались ще на 26,4% через 12 міс., дорівнюючи при цьому контролю (див. табл. 5.2, рис. 5.13).

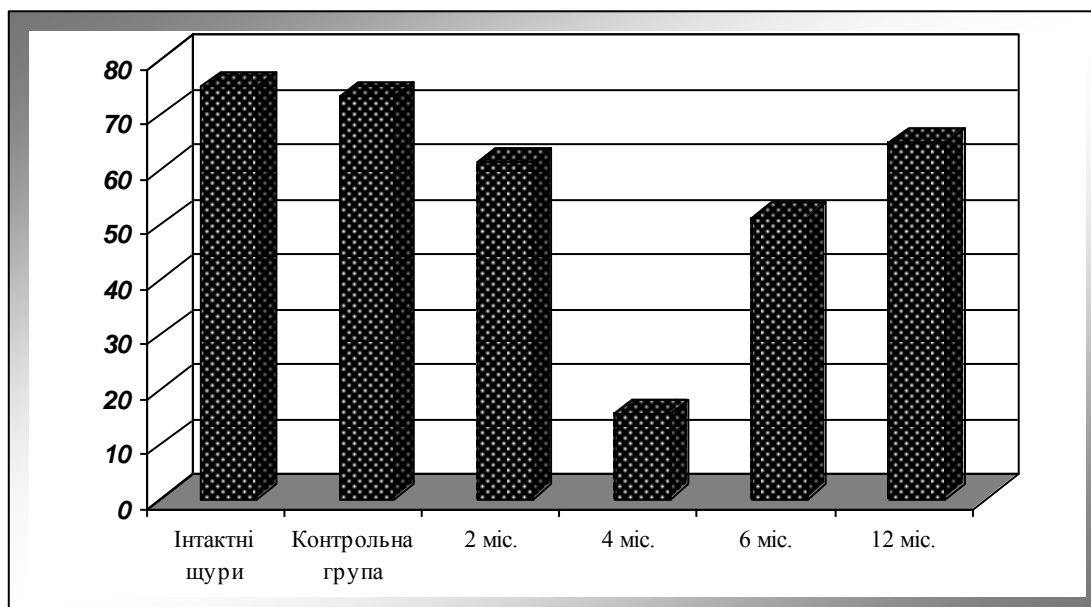


Рис. 5.13. Динаміка змін екскреції іонів калію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мкмоль/2 год.).

Коефіцієнт співвідношення концентрацій натрію і калію в сечі підвищувався на початку експерименту, через 4 міс. збільшувався відносно попередніх показників у 2,5 разу, проте надалі знижувався: через 6 міс. – на 56,5%, через 12 міс. – на 28,1% (див. табл. 5.2, рис. 5.14). Концентрація іонів калію в плазмі крові впродовж першої половини дослідження не змінювалась і не відрізнялась від контрольних величин, через 6 міс. збільшувалась на 17,4%, залишаючись на такому рівні до кінця періоду спостереження (див. табл. 5.2, рис. 5.15). Концентрація іонів натрію в плазмі крові протягом всього експерименту суттєвих коливань не зазнавала і у другій половині спостереження відповідала контролю (див. табл. 5.2, рис. 5.16), так само, як й відносна реабсорбція іонів натрію (див. табл. 5.2, рис. 5.17).

Результати дослідження впливу трансплантації ембріональних прогеніторних клітин на каналцевий транспорт іонів натрію у щурів з артритом Пірсона наведені у табл. 5.3.

Через 2 міс. спостереження концентраційний індекс іонів натрію у щурів дослідної групи перевищував відповідні показники у інтактних і контрольних тварин у 2,2 і 2,4 разу. Кліренс іонів натрію зростав відповідно на 60,6 і 67,6%. Кліренс безнатрієвої води, навпаки, зменшувався на 32,6 і 33,5%.

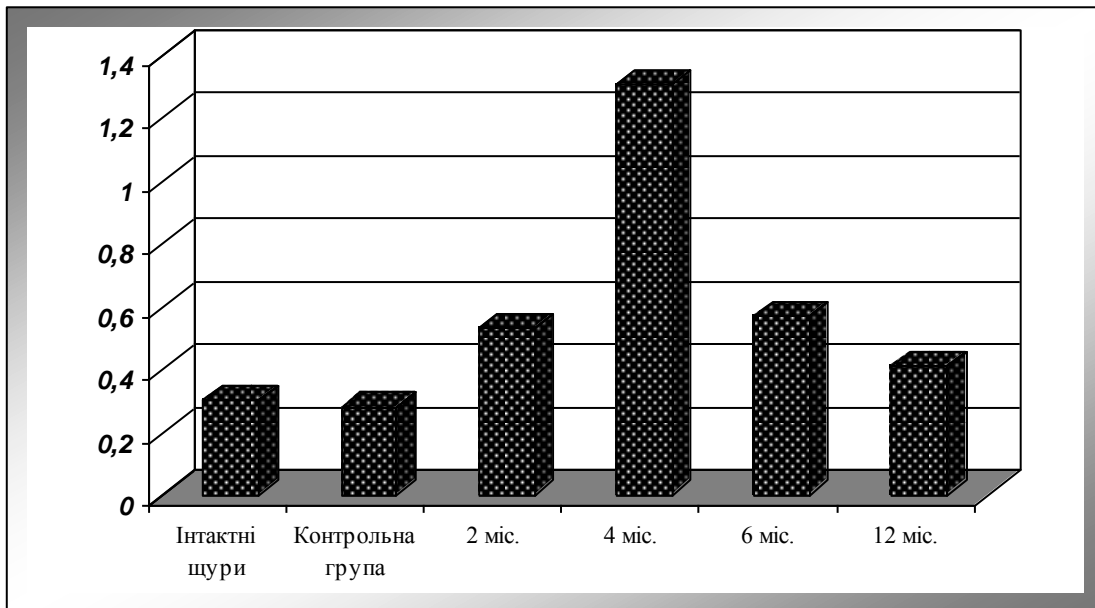


Рис. 5.14. Динаміка змін коефіцієнту співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (од.).

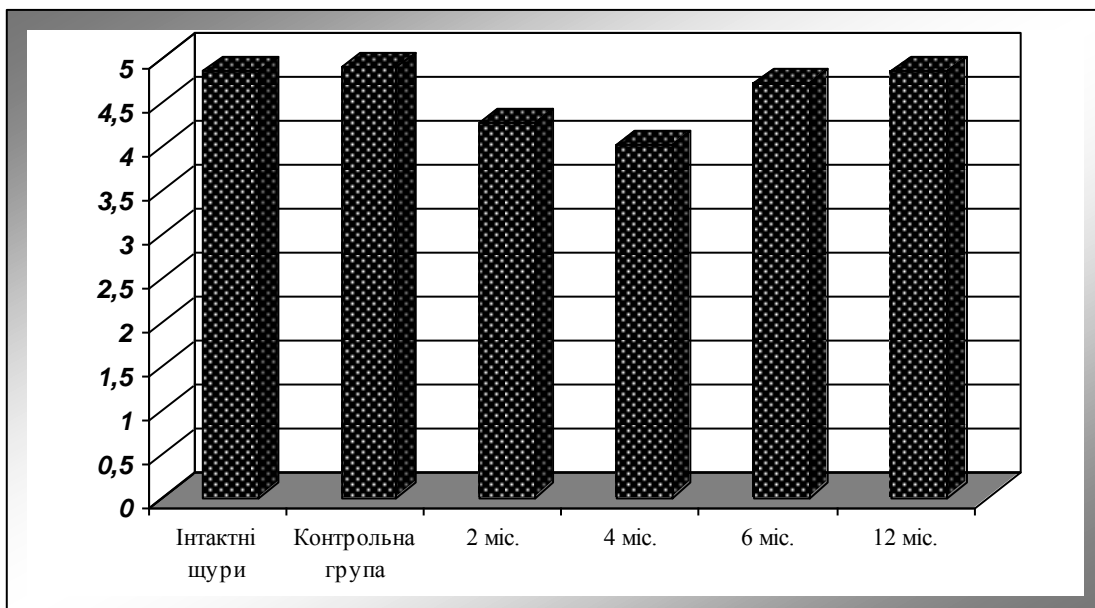


Рис. 5.15. Динаміка змін концентрації іонів калію в плазмі крові у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (ммоль/л).

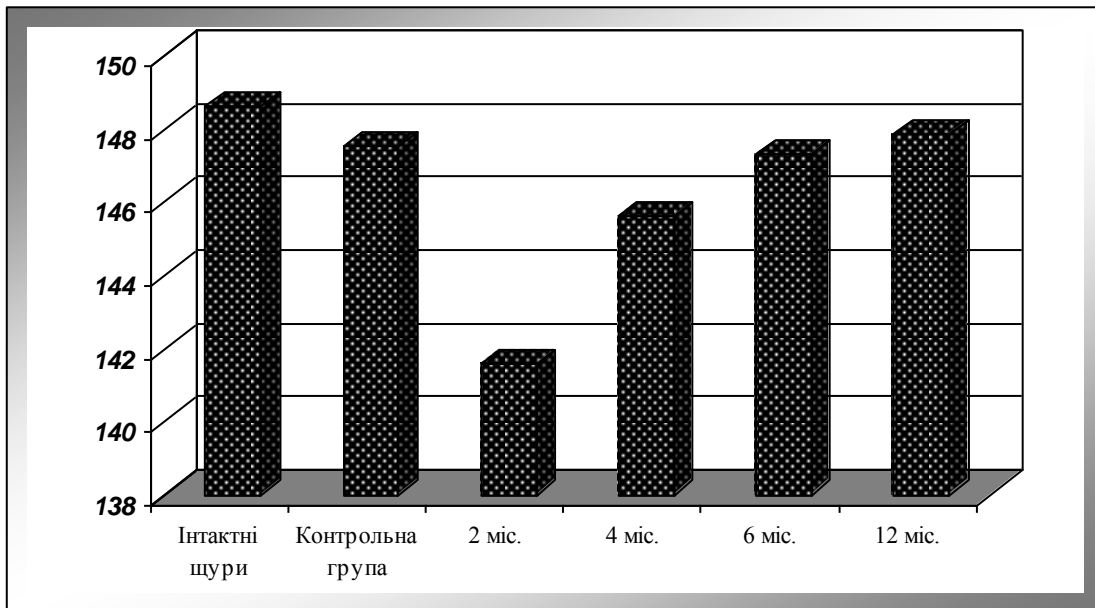


Рис. 5.15. Динаміка змін концентрації іонів натрію в плазмі крові у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (ммоль/л).

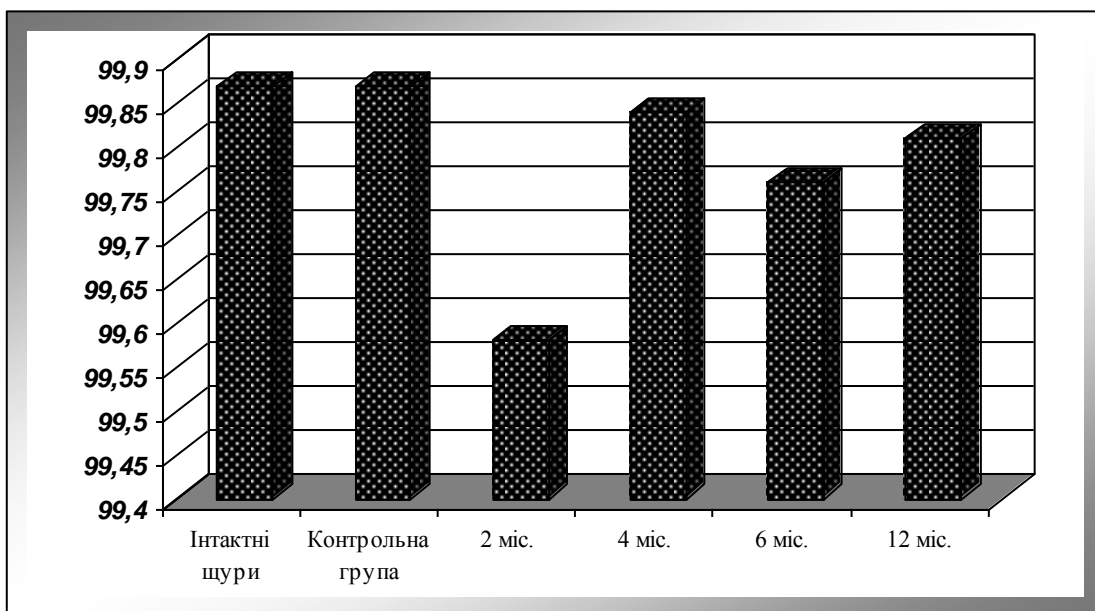


Рис. 5.17. Динаміка змін відносної реабсорбції іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (%).

Таблиця 5.3

Вплив трансплантації ембріональних прогеніторних клітин (ЕПК) на динаміку транспорту іонів натрію в проксимальних і дистальних каналцях нирок у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник	Інтактні тварини n=11	Контрольна група n=20	Артрит Пірсона +ЕПК 2 місяці, n=15 <i>1 група</i>	Артрит Пірсона + ЕПК 4 місяці, n=11 <i>2 група</i>	Артрит Пірсона +ЕПК 6 місяців, n=30 <i>3 група</i>	Артрит Пірсона + ЕПК 12 місяців, n=30 <i>4 група</i>
1	2	3	4	5	6	7
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	0,039±0,003	0,037±0,002 p>0,5	0,087±0,005 p<0,001 p _к <0,001	0,045±0,006 p>0,3 p _к >0,1 p ₁ <0,001	0,066±0,004 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	0,054±0,003 p<0,01 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,1 p ₃ <0,05
Кліренс іонів натрію, мл за 2 год.	0,142±0,009	0,136±0,007 p>0,6	0,228±0,010 p<0,001 p _к <0,001	0,139±0,017 p>0,8 p _к >0,8 p ₁ <0,001	0,197±0,011 p<0,01 p _к <0,001 p ₁ >0,07 p ₂ <0,01	0,182±0,008 p<0,01 p _к <0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,02 p ₃ >0,2
Кліренс безнатрієвої води, мл за 2 год.	3,53±0,09	3,58±0,10 p>0,7	2,38±0,10 p<0,001 p _к <0,001	3,01±0,19 p<0,05 p _к <0,01 p ₁ <0,01	2,78±0,13 p<0,01 p _к <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ >0,3	3,21±0,09 p>0,05 p _к <0,02 p ₁ <0,001 p ₂ >0,2 p ₃ <0,01
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год. на 100 мкл клубочкового фільтрату	2,29±0,20	2,31±0,15 p>0,9	7,02±0,35 p<0,001 p _к <0,001	2,80±0,33 p>0,2 p _к >0,1 p ₁ <0,001	4,24±0,26 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	3,39±0,19 p<0,01 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,1 p ₃ <0,02

Продовження табл. 5.3

1	2	3	4	5	6	7
Фільтраційний заряд іонів натрію, мкмоль/хв.	141,00±7,10	129,26±5,30 p>0,1	64,99±3,14 p<0,001 p _к <0,001	107,50±7,97 p<0,01 p _к <0,05 p ₁ <0,001	100,96±6,56 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ <0,001 p ₂ >0,5	117,20±5,28 p<0,02 p _к >0,1 p ₁ <0,001 p ₂ >0,3 p ₃ >0,05
Екскретуєма фракція іонів натрію, мкмоль/хв.	0,176±0,011	0,168±0,009 p>0,5	0,269±0,018 p<0,001 p _к <0,001	0,168±0,021 p>0,7 p _к >0,9 p ₁ <0,01	0,242±0,015 p<0,02 p _к <0,001 p ₁ >0,2 p ₂ <0,02	0,224±0,010 p<0,02 p _к <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,02 p ₃ >0,3
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв.	140,80±7,10	129,09±5,30 p>0,1	64,72±3,13 p<0,001 p _к <0,001	107,30±7,95 p<0,01 p _к <0,05 p ₁ <0,001	100,72±6,52 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ <0,001 p ₂ >0,5	116,98±5,28 p<0,02 p _к >0,1 p ₁ <0,001 p ₂ >0,3 p ₃ >0,05
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/ 2 год.	16,39±0,85	14,96±0,73 p>0,2	7,43±0,37 p<0,001 p _к <0,001	12,45±0,95 p<0,01 p _к >0,07 p ₁ <0,001	11,68±0,65 p<0,001 p _к <0,01 p ₁ <0,001 p ₂ >0,5	13,56±0,91 p>0,08 p _к >0,2 p ₁ <0,001 p ₂ >0,4 p ₃ >0,09

Продовження табл. 5.3

1	2	3	4	5	6	7
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/ 2 год.	524,10±14,26	528,54±17,10 p>0,8	337,27±12,92 p<0,001 p _к <0,001	438,30±26,92 p<0,02 p _к <0,01 p ₁ <0,01	409,92±15,33 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,01 p ₂ >0,3	474,40±13,74 p<0,05 p _к <0,02 p ₁ <0,001 p ₂ >0,2 p ₃ <0,01
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв. на 100 мкл клубочкового фільтрату	14,39±0,04	14,23±0,06 p>0,07	13,49±0,96 p>0,4 p _к >0,3	14,03±0,10 p<0,01 p _к >0,07 p ₁ >0,6	14,20±0,35 p>0,7 p _к >0,9 p ₁ >0,4 p ₂ >0,7	14,26±0,40 p>0,8 p _к >0,9 p ₁ >0,3 p ₂ >0,7 p ₃ >0,9
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв. на 100 мкл клубочкового фільтрату	0,47±0,02	0,50±0,03 p>0,4	0,61±0,04 p<0,02 p _к >0,05	0,52±0,05 p>0,3 p _к >0,7 p ₁ >0,1	0,50±0,03 p>0,5 p _к >0,9 p ₁ <0,05 p ₂ >0,8	0,50±0,02 p>0,5 p _к >0,9 p ₁ <0,01 p ₂ >0,6 p ₃ >0,9

Примітки:

p – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин;

p_к – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у щурів контрольної групи;

p_{1,2,3} – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у відповідній дослідній групі;

n – кількість тварин у групі.

Екскреція іонів натрію, стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації, була у 3,1 разу більшою за таку у інтактних щурів і втричі перевищувала дані тварин контрольної групи. Фільтраційний заряд іонів натрію виявився меншим відповідно у 2,2 і 2,0 рази. Екскретуєма фракція іонів натрію перевищувала контрольні величини відповідно на 52,8 і 60,1%, що було обумовлено зменшенням абсолютної реабсорбції іонів натрію у 2,2 і 2,0 рази, переважно у проксимальному відділі нефрону, оскільки дистальний транспорт іонів натрію знижувався лише на 35,6 і 36,2%.

Водночас проксимальна реабсорбція іонів натрію, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, не відрізнялась від контрольних показників, а стандартизований дистальний транспорт іонів натрію перевищував такі цінності інтактних тварин на 29,8% та відповідав даним щурів контрольної групи.

Через 4 міс. від початку дослідження концентраційний індекс іонів натрію у тварин з ад'ювантним артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, не відрізнявся від контрольних величин, так само, як і кліренс іонів натрію. Кліренс безнатрієвої води зменшувався відносно такого у інтактних і контрольних тварин на 14,7 і 15,9%. Стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату екскреція іонів натрію та екскретуєма фракція іонів натрію відповідали контролю.

Фільтраційний заряд іонів натрію зменшувався відповідно на 23,8 і 16,8%, абсолютна реабсорбція іонів натрію – на 23,8 і 16,9%. Проксимальна реабсорбція іонів натрію була на 24,0% меншою за таку у інтактних щурів та не відрізнялась від показників у тварин контрольної групи. Дистальний транспорт іонів натрію знижувався відповідно на 16,4 і 17,1%. Стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації проксимальна реабсорбція іонів натрію зменшувалась на 2,5% у порівнянні з такою у інтактних щурів, проте відповідала показникам у тварин групи контролю. Стандартизований за об'ємом клубочкового фільтрату дистальний транспорт іонів натрію не відрізнявся від контрольних величин.

Через 6 міс. у щурів з експериментальним артритом, яким вводили

ембріональні прогеніторні клітини, концентраційний індекс іонів натрію перевищував показники у інтактних щурів на 69,2% та був на 78,4% більшим, аніж у тварин контрольної групи. Кліренс іонів натрію збільшувався відповідно на 38,7 і 44,9%, тоді як кліренс безнатрієвої води зменшувався на 21,2 і 22,3%. Екскреція іонів натрію, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, зростала відповідно на 85,2 і 83,5%. Фільтраційний заряд іонів натрію знижувався на 28,4 і 21,9%. Екскретуєма фракція іонів натрію підвищувалась відповідно на 37,5 і 44,0%, що відбувалось на тлі зменшення абсолютної реабсорбції іонів натрію на 28,5 і 22,0%. Проксимальна реабсорбція іонів натрію була нижчою за контрольні величини на 28,7 і 21,9%, дистальний транспорт іонів натрію – на 21,8 і 22,4%. Стандартизовані за одиницею швидкості клубочкової фільтрації показники проксимальної реабсорбції і дистального транспорту іонів натрію відповідали контролю.

Через 12 міс. концентраційний індекс іонів натрію у тварин з артритом, котрим проводили трансплантацію ембріональних прогеніторних клітин, на 38,5 і 46,0% перевищував відповідний показник у інтактних і контрольних щурів. Кліренс іонів натрію зростав на 28,2 і 33,8%. Кліренс безнатрієвої води відповідав такому у інтактних тварин і був на 10,3% меншим за такий у щурів групи контролю. Екскреція іонів натрію, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, збільшувалась відповідно на 48,0 і 46,8%. Фільтраційний заряд іонів натрію виявився на 16,9% меншим, аніж у інтактних щурів, проте не відрізнявся від даних тварин контрольної групи, так само, як й показник абсолютної реабсорбції іонів натрію. Екскретуєма фракція іонів натрію збільшувалась відповідно на 27,3 і 33,3%. Проксимальна реабсорбція іонів натрію не відрізнялась від контрольних величин, тоді як дистальний транспорт іонів натрію був меншим за такі відповідно на 9,5 і 10,2%. Водночас стандартизовані за одиницею швидкості клубочкової фільтрації показники проксимальної і дистальної реабсорбції іонів натрію відповідали контролю.

Динаміка змін концентраційного індексу іонів натрію у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, характеризувалась

значним підвищенням цього показника на початку експерименту, його зменшенням на 48,3% через 4 міс., повторним зростанням через 6 міс. на 46,7% та зниженням на 18,2% через 12 міс. досліджу (див. табл. 5.3, рис. 5.18).

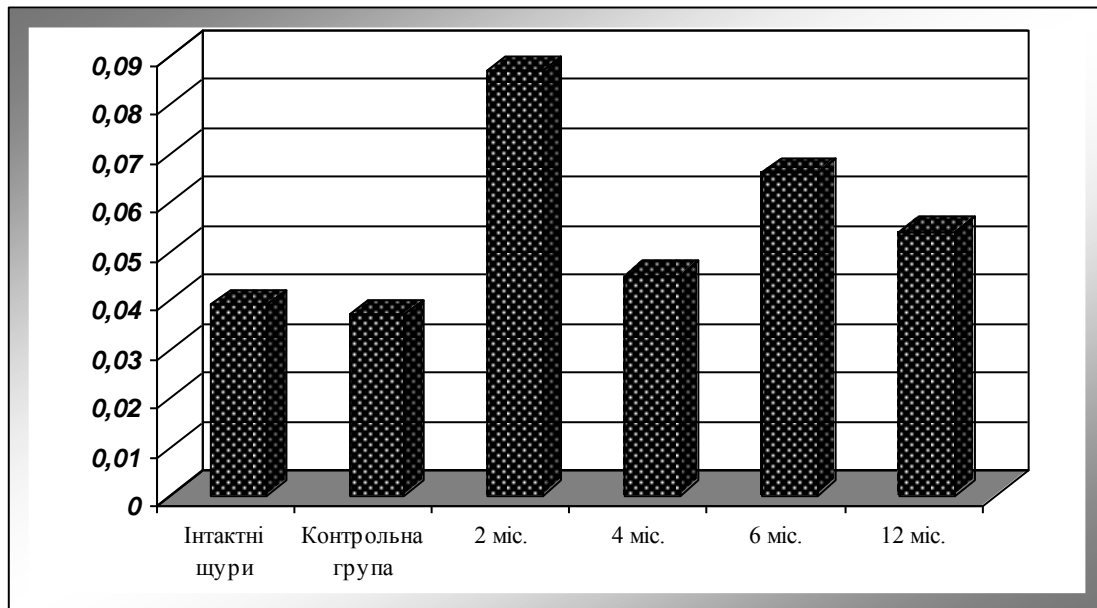


Рис. 5.18. Динаміка змін концентраційного індексу іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (од.).

Кліренс іонів натрію суттєво перевищував контрольні величини через 2 міс., через 4 міс. знижувався відносно показників попереднього періоду дослідження на 39,0%, через 6 міс. знову зростав на 41,7% і залишався на такому рівні наприкінці спостереження (див. табл. 5.3, рис. 5.19).

Кліренс безнатрієвої води був на третину меншим за контрольні величини через 2 міс., через 4 міс. збільшувався на 26,5%, не змінювався через 6 міс. та зазнавав додаткового підвищення на 15,5% через 12 міс., досягаючи при цьому контрольного рівня (див. табл. 5.3, рис. 5.20).

Екскреція іонів натрію, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, на початку спостереження зростала втричі, через 4 міс. знижувалась у 2,5 разу, через 6 міс. підвищувалась на 51,4% та через 12 міс. зазнавала повторного зменшення на 20,0% (див. табл. 5.3, рис. 5.21).

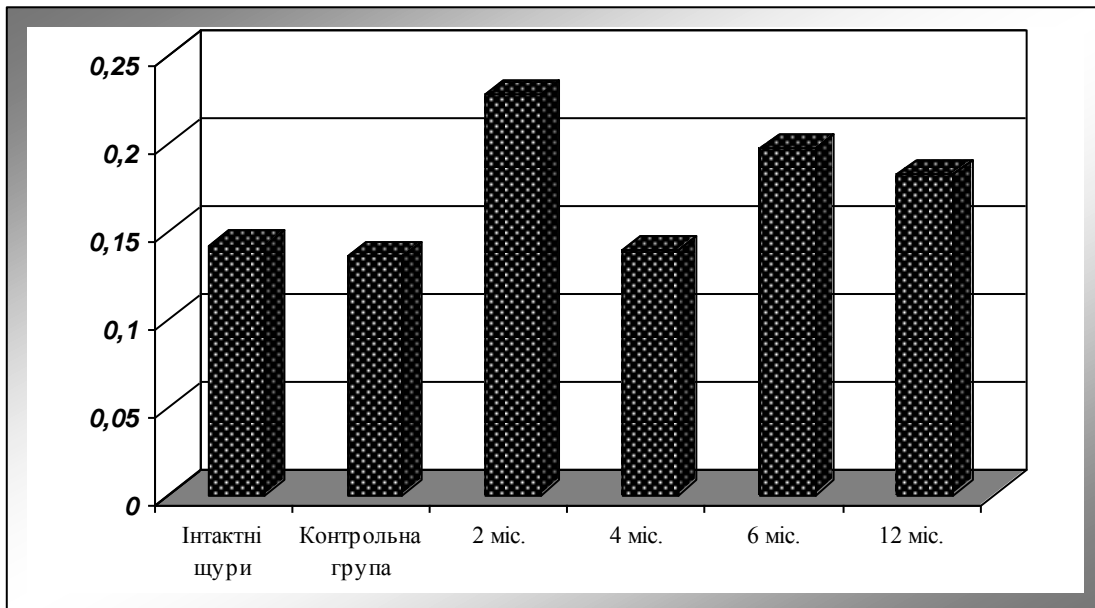


Рис. 5.19. Динаміка змін кліренсу іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мл/2 год.).

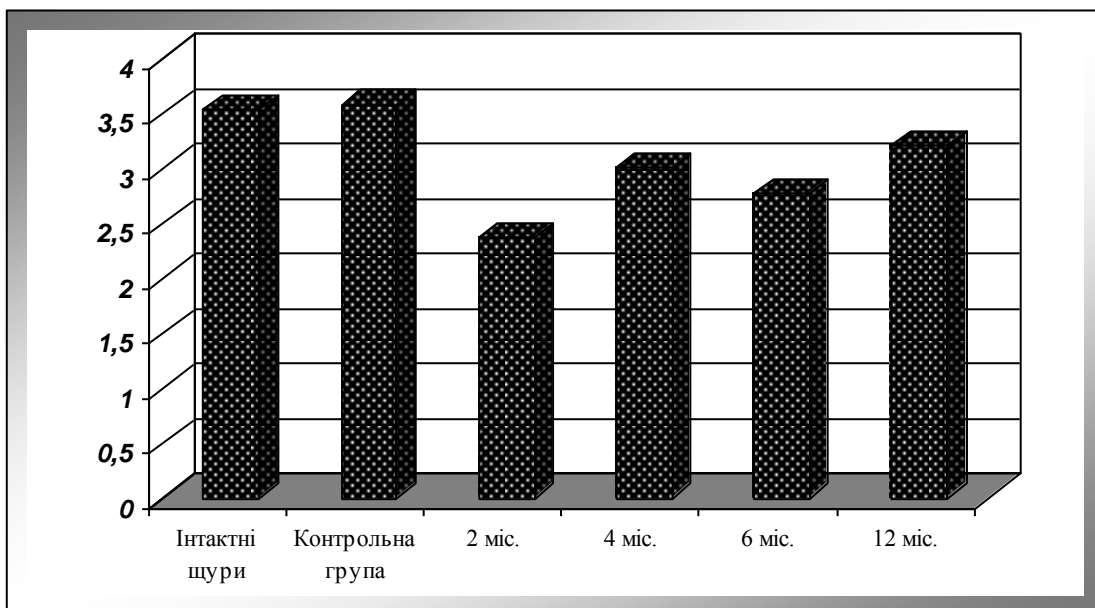


Рис. 5.20. Динаміка змін кліренсу безнатрієвої води у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мл/2 год.).

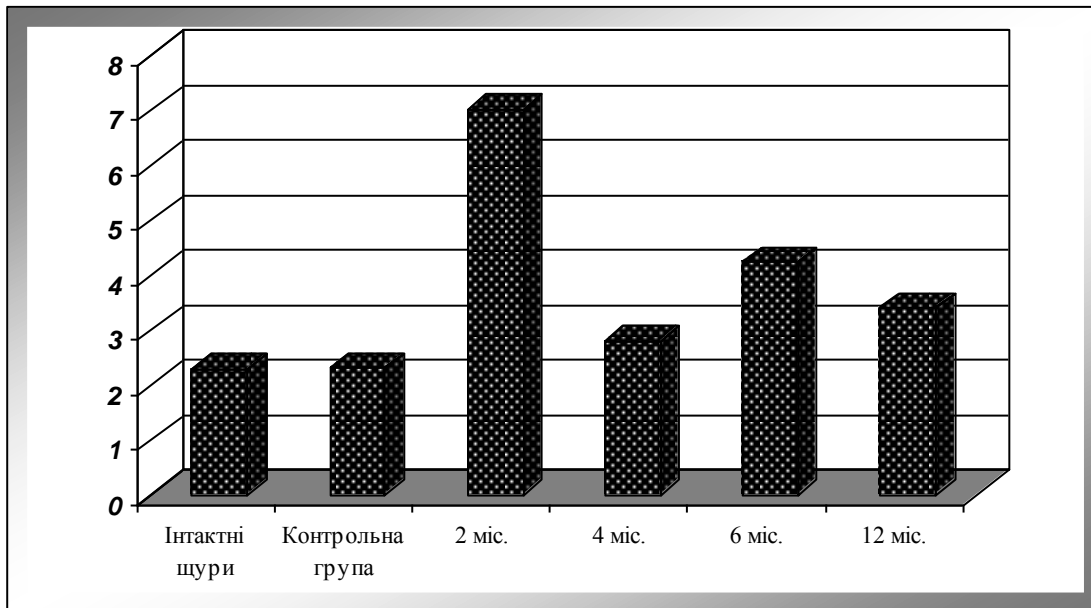


Рис. 5.21. Динаміка змін стандартизованої екскреції іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогениторні клітини (мкмоль/2 год. на 100 мкл клубочкового фільтрату).

Фільтраційний заряд іонів натрію, який через 2 міс. був значно меншим за контроль, через 4 міс. підвищувався на 65,4% і залишався на такому рівні до кінця експерименту (див. табл. 5.3, рис. 5.22). і

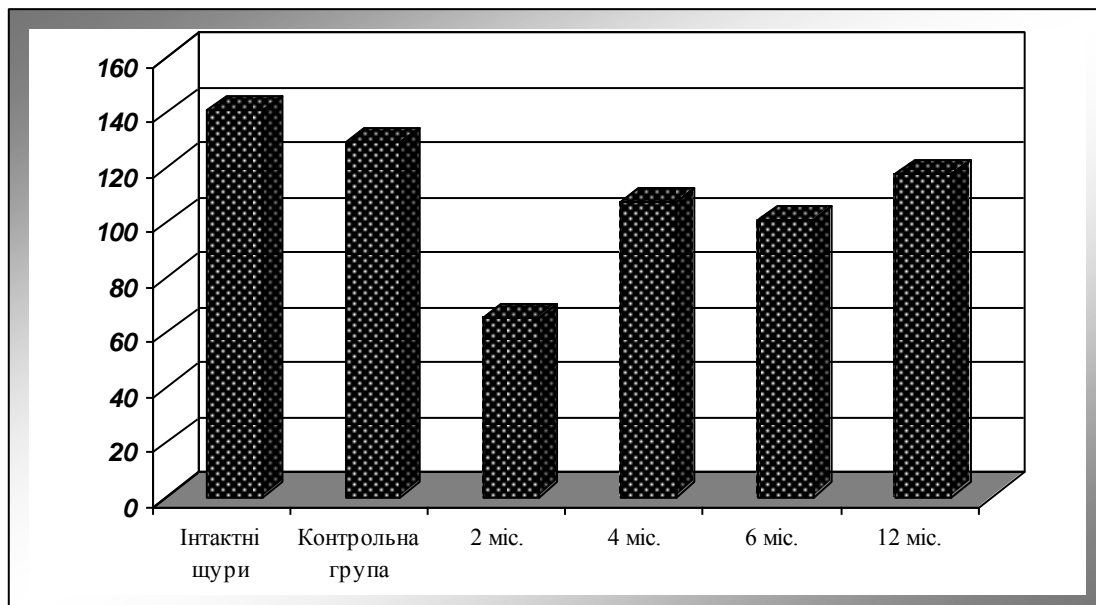


Рис. 5.22. Динаміка змін фільтраційного заряду іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогениторні клітини (мкмоль/2 хв.).

Екскретуєма фракція іонів натрію зростала через 2 міс., зазнавала зниження на 37,5% відносно показників попереднього періоду дослідження через 4 міс., підвищувалась через 6 міс. на 44,0% і надалі не змінювалась (див. табл. 5.3, рис. 5.23).

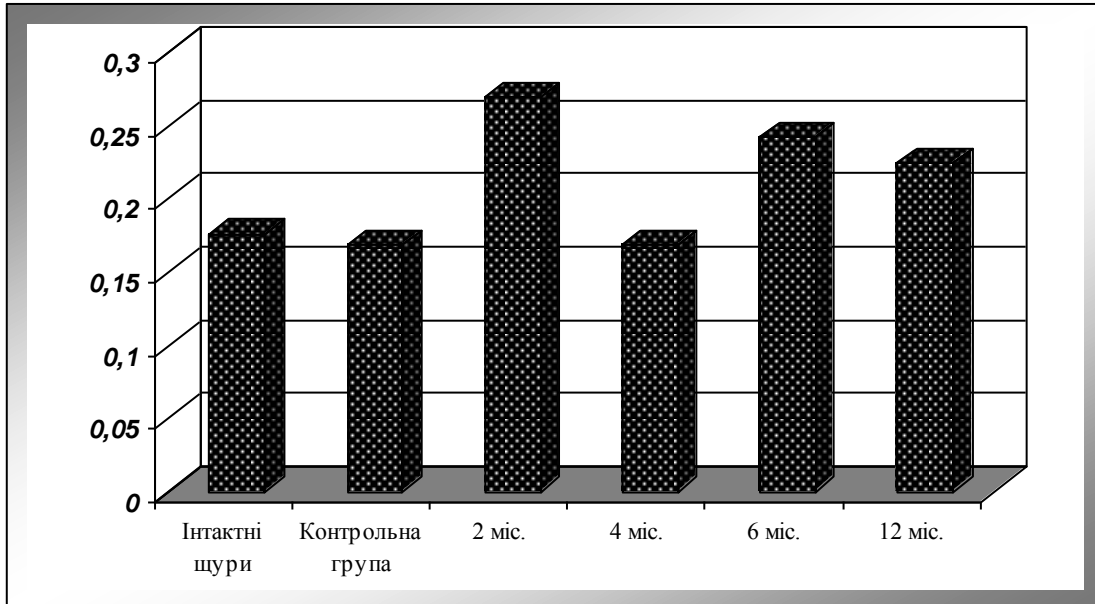


Рис. 5.23. Динаміка змін екскретуємої фракції іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мкмоль/хв.).

Абсолютна реабсорбція іонів натрію, яка була вдвічі меншою за контроль на початку дослідження, через 4 міс. зростала на 65,8% і залишалась на такому рівні через 6 і 12 міс. спостереження (див. табл. 5.3, рис. 5.24). Проксимальна реабсорбція іонів натрію через 2 міс. також була нижчою за контрольні величини у 2,0 рази, проте через 4 міс. підвищувалась на 67,6% і надалі не змінювалась (див. табл. 5.3, рис. 5.25). Дистальний транспорт іонів натрію через 2 міс. дослідження був меншим за контроль, підвищувався на 30,0% через 4 міс., залишався сталим через 6 міс. та зазнавав збільшення ще на 15,7% через 12 міс. (див. табл. 5.3, рис. 5.26).

Стандартизовані показники проксимального і дистального транспорту натрію впродовж всього періоду спостереження статистично значущих коливань не зазнавали та практично відповідали контролю (див. табл. 5.3, рис. 5.27, 5.28).

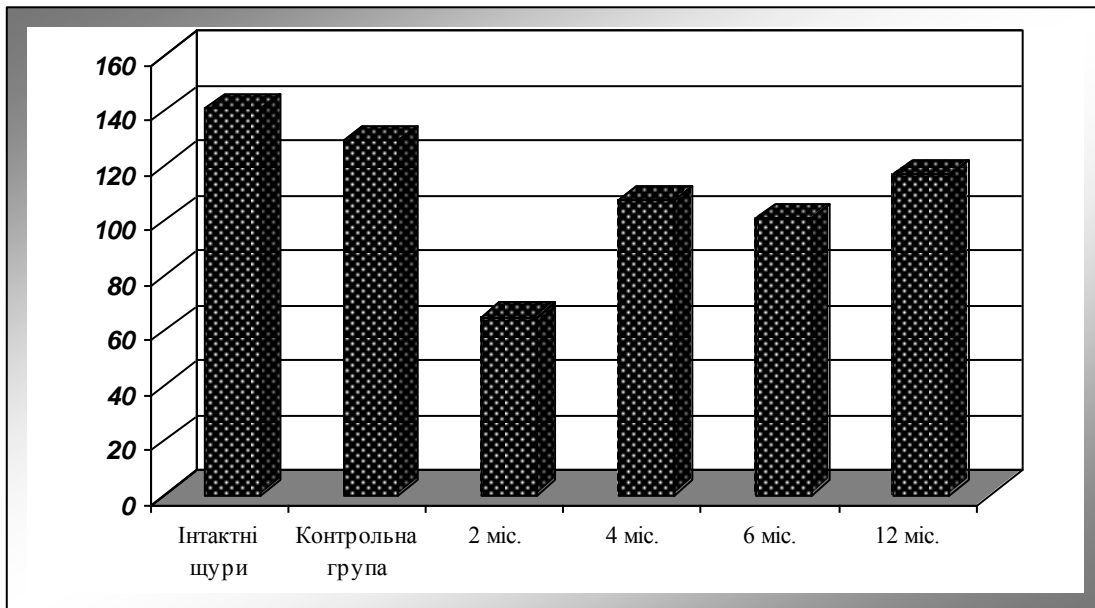


Рис. 5.24. Динаміка змін абсолютної реабсорбції іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мкмоль/хв.).

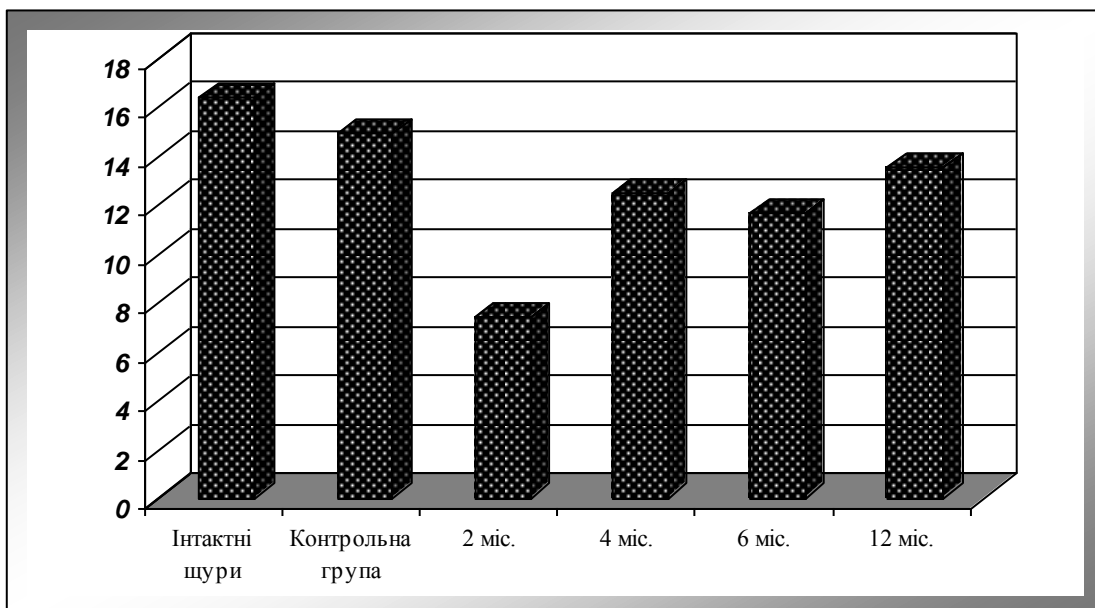


Рис. 5.25. Динаміка змін проксимальної реабсорбції іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (ммоль/2 год.).

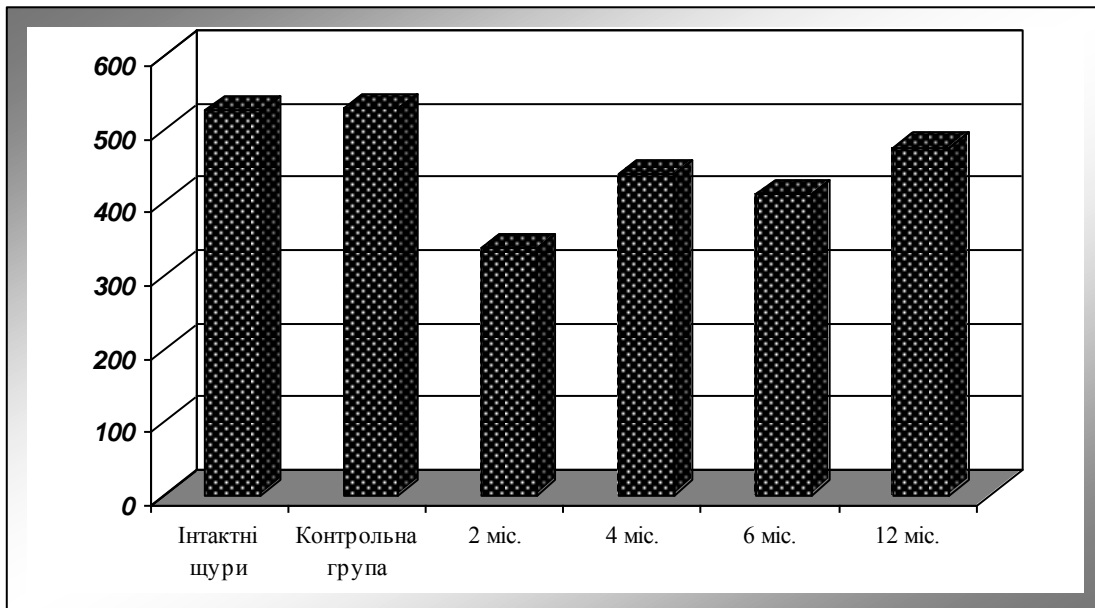


Рис. 5.25. Динаміка змін дистального транспорту іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мкмоль/2 год.).

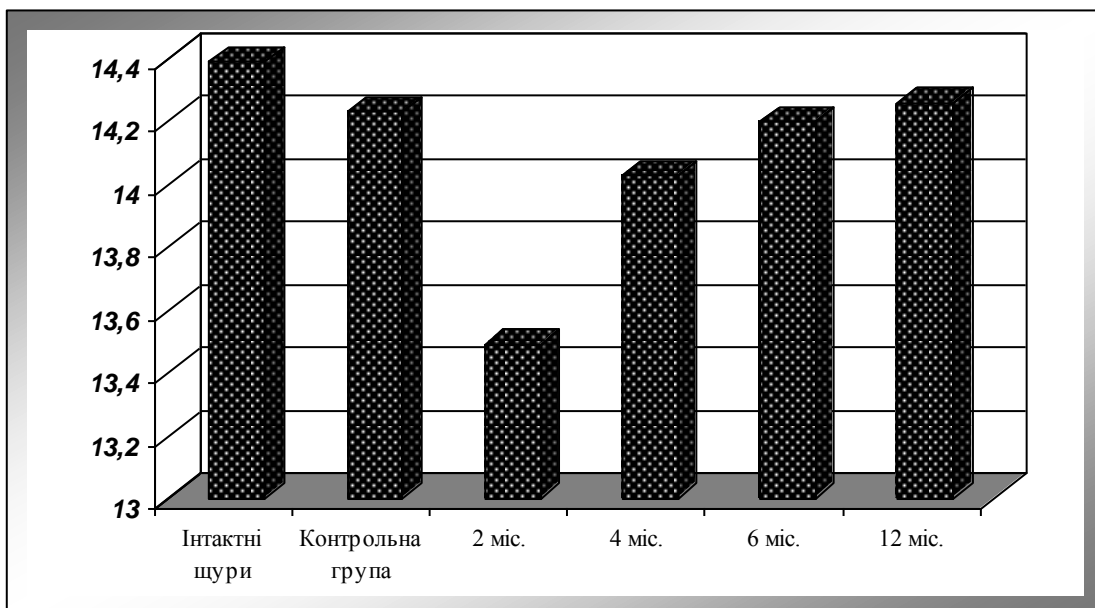


Рис. 5.27. Динаміка змін стандартизованої проксимальної реабсорбції іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мкмоль/хв. на 100 мкл клубочкового фільтрату).

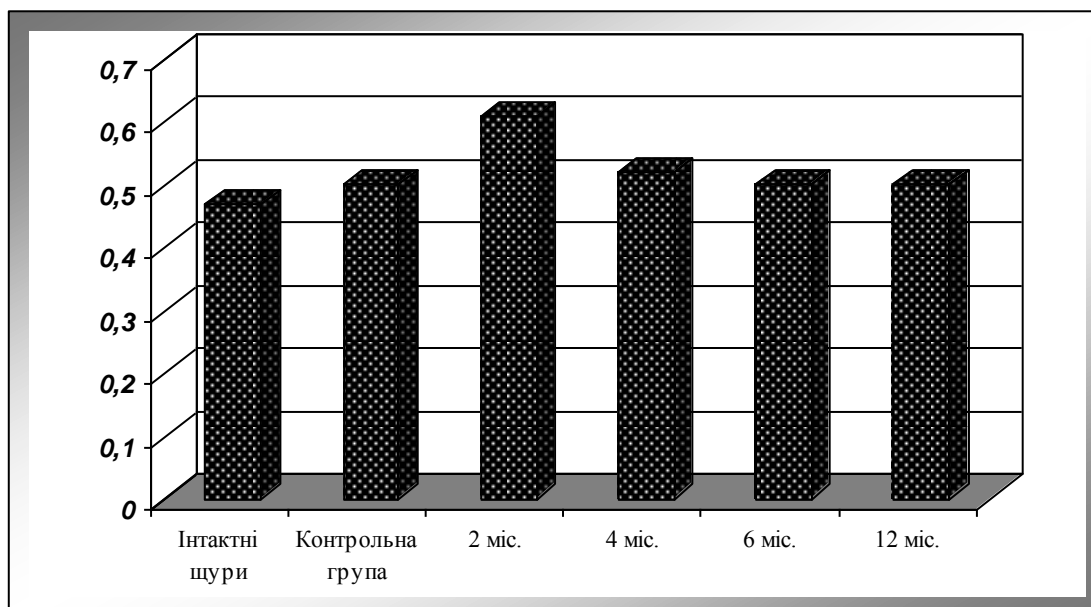


Рис. 5.28. Динаміка змін стандартизованого дистального транспорту іонів натрію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мкмоль/хв. на 100 мкл клубочкового фільтрату).

Таким чином, у щурів з артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, зміни екскреторної функції нирок характеризуються помірним зменшенням діурезу, зменшенням швидкості клубочкової фільтрації та збільшенням вмісту креатиніну в плазмі крові, через 2 міс. спостереження. Надалі відбувається поступове підвищення об'єму кінцевої сечі, швидкості клубочкової фільтрації з нормалізацією плазмової концентрації креатиніну через 12 міс. дослідження. Проте в цей період екскреція білка залишається більшою за контрольні величини. Подібні зміни спостерігаються і з боку ниркового транспорту іонів натрію: показники концентрації в сечі і екскреції іонів натрію суттєво підвищуються через 2 міс. і надалі зазнають поступового зменшення, досягаючи контролю наприкінці експерименту. Динаміка змін каналцевого транспорту іонів натрію характеризується початковим різким пригніченням їхньої проксимальної реабсорбції, що через 4 міс. змінюється підвищенням активного транспорту іонів натрію в початкових відділах нефрону, який через 12 міс. практично не відрізняється від контрольних величин на тлі збільшення фільтраційного заряду іонів натрію. Екскретуєма фракція іонів натрію наприкінці дослідження

залишається дещо підвищеною, що обумовлено незначним зменшенням дистального транспорту іонів натрію.

Результати порівняльного аналізу, наведені у табл. 5.4, свідчать, що у щурів з артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, діурез впродовж всього періоду спостереження був суттєво більшим, аніж у контрольних тварин з артритом: через 2 міс. – на 60,5%, через 4 міс. – на 21,6%, через 6 міс. – на 72,3%, через 12 міс. – у 2,8 разу (рис. 5.29). Швидкість клубочкової фільтрації впродовж всього періоду спостереження також була вищою у щурів дослідної групи – відповідно до строків експерименту в 1,5, 2,1, 2,2 і 3,2 разу (рис. 5.30). Достовірні міжгрупові відмінності реабсорбції води виявлялись лише через 4 міс., коли цей показник був на 2,5% більшим у щурів, які отримували ембріональні прогеніторні клітини. Концентрація креатиніну в плазмі крові, навпаки, у тварин дослідної групи була меншою: через 2 міс. – на 20,8%, через 4 міс. – на 27,6%, через 6 міс. – на 24,4%, через 12 міс. – у 2,1 разу (рис. 5.31). Рівень креатиніну в сечі протягом дослідження коливався і був більшим через 2 і 12 міс. у контрольних щурів з артритом, через 4 міс. – у тварин, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини, та через 6 міс. в досліджуваних групах був практично однаковим. У тварин дослідної групи концентраційний індекс ендogenous креатиніну через 4, 6 і 12 міс. перевищував такий у групі порівняння відповідно на 71,7, 26,8 і 27,1%. Концентрація білка в сечі була значно меншою у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини: через 2 міс. – на 37,9%, через 4 міс. – у 2,1 разу, через 6 міс. – у 2,0 рази, через 12 міс. – у 5,9 разу (рис. 5.32). Екскреція білка виявилась більшою у контрольних щурів з артритом через 4 і 12 міс., проте не відрізнялась від такої у тварин дослідної групи через 2 і 6 міс. Однак екскреція білка, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, протягом всього періоду спостереження була значно нижчою у щурів з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини: через 2 міс. – на 33,1%, через 4 міс. – у 3,5 разу, через 6 міс. – у 2,5 разу, через 12 міс. – у 7,7 разу (рис. 5.33).

Таблиця 5.4

Порівняльний аналіз динаміки змін екскреторної функції нирок у досліджуваних групах щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Досліджувані групи	Термін від початку моделювання артриту Пірсона			
		2 місяці	4 місяці	6 місяців	12 місяців
1	2	3	4	5	6
Діурез, мл/100 г маси тіла за 2 год.	Артрит	1,62±0,11 n=11	2,59±0,12 n=11	1,73±0,13 n=25	1,36±0,10 n=25
	Артрит + ЕПК	2,61±0,11 n=15 p<0,001	3,15±0,19 n=11 p<0,05	2,98±0,13 n=30 p<0,001	3,39±0,10 n=30 p<0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв.	Артрит	304,80±18,06 n=11	355,40±16,88 n=11	310,00±14,38 n=25	246,08±13,95 n=25
	Артрит + ЕПК	459,10±21,67 n=15 p<0,001	738,10±54,42 n=11 p<0,001	685,40±20,93 n=30 p<0,001	792,66±28,11 n=30 p<0,001
Реабсорбція води, %	Артрит	95,57±0,14 n=11	93,79±0,40 n=11	95,35±0,42 n=25	95,30±0,49 n=25
	Артрит + ЕПК	95,26±0,75 n=15 p>0,7	96,24±0,36 n=11 p<0,001	96,38±0,43 n=30 p>0,09	96,44±0,50 n=30 p>0,1
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	Артрит	104,70±4,09 n=11	82,99±3,11 n=11	100,45±4,71 n=25	115,60±5,14 n=25
	Артрит + ЕПК	82,93±3,80 n=15 p<0,001	60,09±3,32 n=11 p<0,001	75,91±3,25 n=30 p<0,001	54,27±2,76 n=30 p<0,001

Продовження табл. 5.4

1	2	3	4	5	6
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	Артрит	2,40±0,14 n=11	1,37±0,07 n=11	2,16±0,09 n=25	2,51±0,12 n=25
	Артрит + ЕПК	1,75±0,13 n=15 p<0,01	1,69±0,11 n=11 p<0,05	2,10±0,12 n=30 p>0,7	1,52±0,08 n=30 p<0,001
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	Артрит	22,80±0,75 n=11	16,77±1,08 n=11	21,82±1,45 n=25	22,04±1,70 n=25
	Артрит + ЕПК	21,10±1,22 n=15 p>0,2	28,80±2,16 n=11 p<0,001	27,66±1,49 n=30 p<0,01	28,01±1,83 n=30 p<0,05
Концентрація білка в сечі, г/л	Артрит	0,0396±0,0023 n=11	0,0386±0,0018 n=11	0,0423±0,0039 n=25	0,0571±0,0048 n=25
	Артрит + ЕПК	0,0246±0,0012 n=15 p<0,001	0,0183±0,0014 n=11 p<0,001	0,0217±0,0011 n=30 p<0,001	0,0096±0,0005 n=30 p<0,001
Екскреція білка, мг/2 год.	Артрит	0,0626±0,0033 n=11	0,1000±0,0070 n=11	0,0732±0,0036 n=25	0,0780±0,0041 n=25
	Артрит + ЕПК	0,0642±0,0025 n=15 p>0,6	0,0573±0,0057 n=11 p<0,001	0,0647±0,0027 n=30 p>0,05	0,0325±0,0019 n=30 p<0,001
Екскреція білка, мкг/100 мкл клубочкового фільтрату	Артрит	20,90±1,38 n=11	28,76±2,22 n=11	23,61±1,79 n=25	31,69±1,92 n=25
	Артрит + ЕПК	13,98±1,52 n=15 p<0,01	8,25±1,09 n=11 p<0,001	9,44±1,08 n=30 p<0,001	4,10±0,76 n=30 p<0,001

Примітки:

ЕПК – ембріональні прогеніторні клітини;

р – ступінь достовірності різниць показників у досліджуваних групах тварин;

n – кількість тварин у групі.

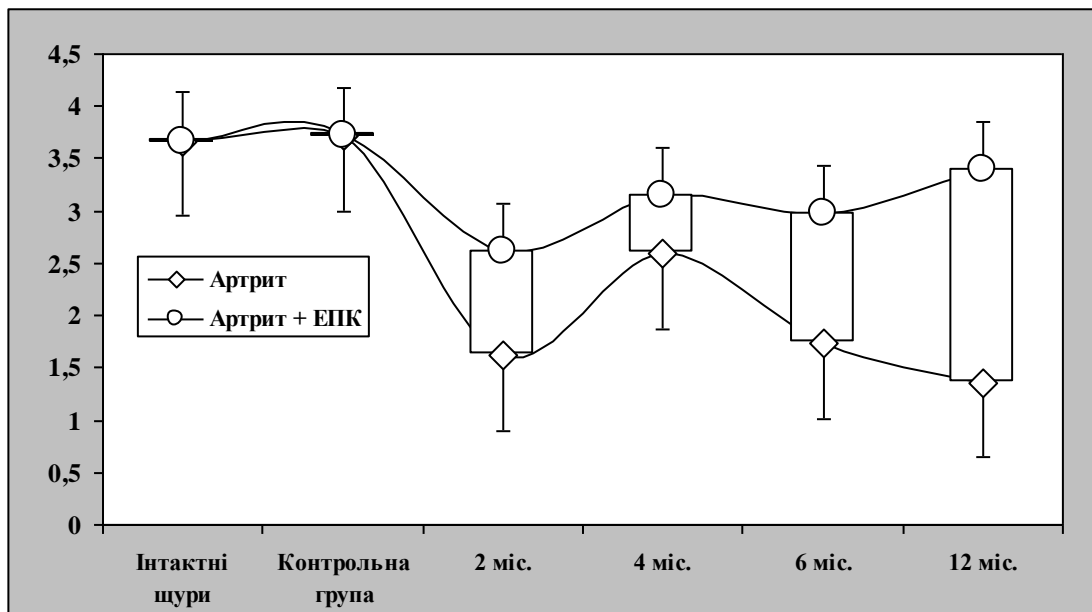


Рис. 5.29. Динаміка змін водного діурезу у досліджуваних групах щурів (мл/100 г маси тіла за 2 год.).

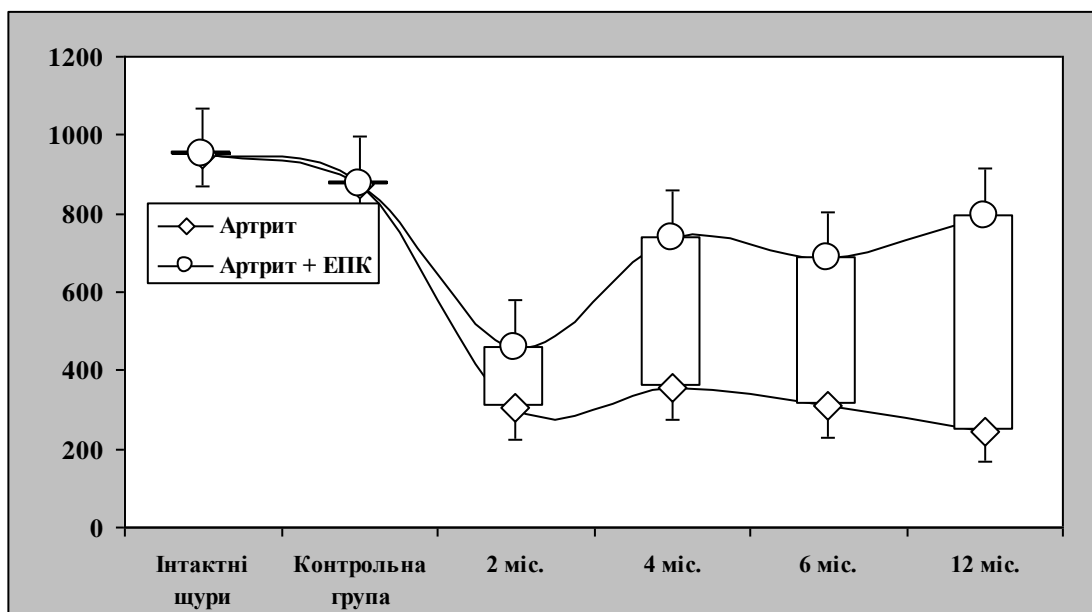


Рис. 5.30. Динаміка змін швидкості клібочкової фільтрації у досліджуваних групах щурів (мкл/хв.).

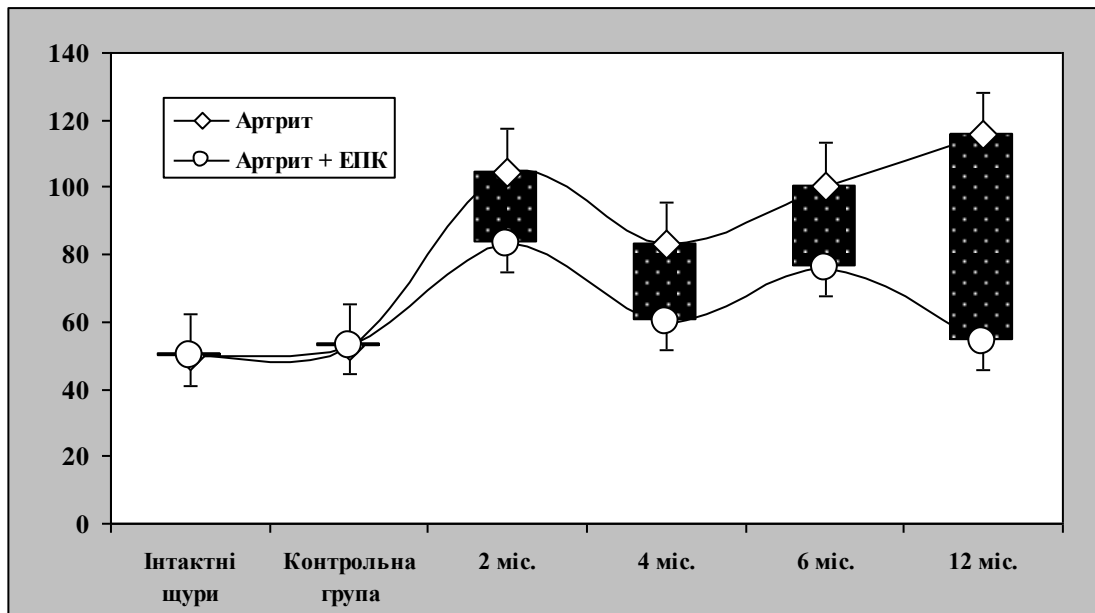


Рис. 5.31. Динаміка змін концентрації креатиніну в плазмі крові у щурів досліджуваних груп (мкмоль/л).

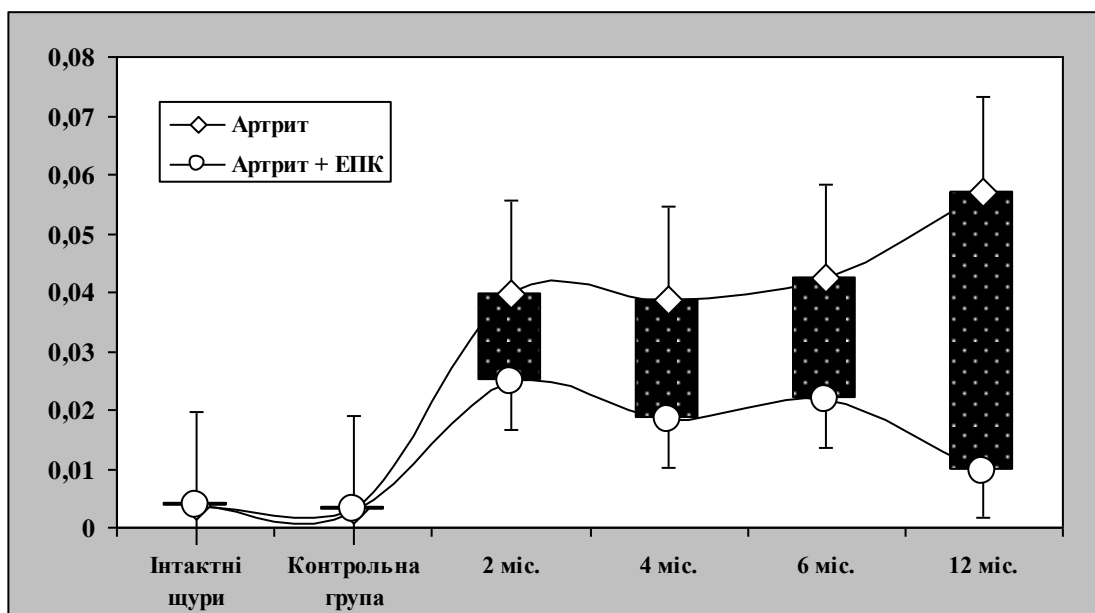


Рис. 5.32. Динаміка змін концентрації білка в сечі у щурів досліджуваних груп (г/л).

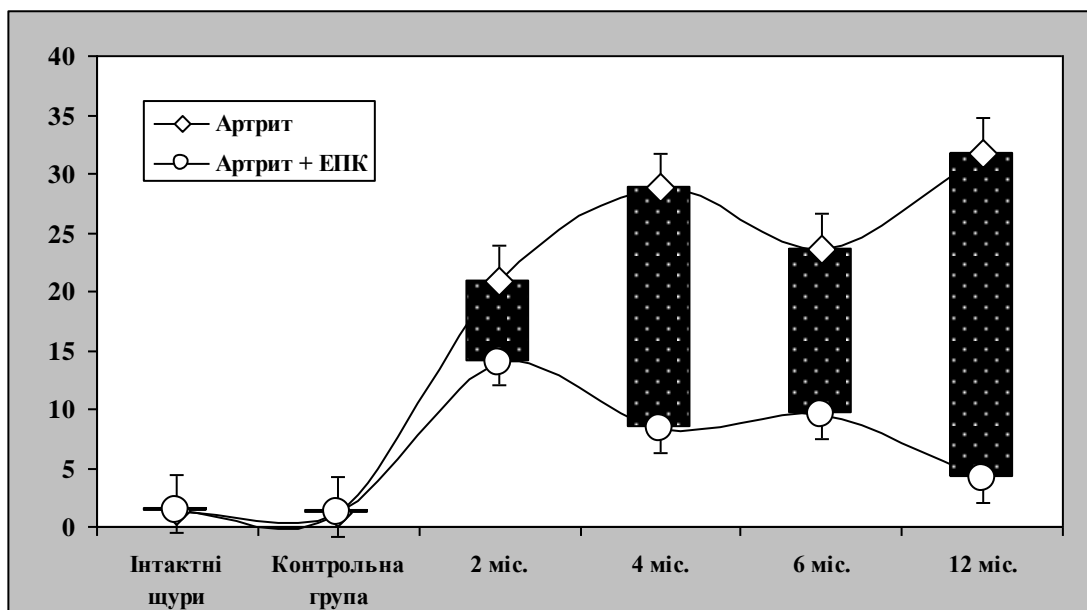


Рис. 5.33. Динаміка змін екскреції білка, стандартизованої за одиницею швидкості клубочкової фільтрації, у щурів досліджуваних груп (мкг/100 мкл клубочкового фільтрату).

Результати порівняльного аналізу динаміки змін ниркового транспорту іонів натрію у тварин досліджуваних груп наведені у табл. 5.5. Концентрація іонів натрію в сечі через 2 міс. була у 2,1 разу меншою у тварин дослідної групи, через 4 міс. у досліджуваних групах практично не відрізнялась, через 6 і 12 міс. була відповідно у 2,2 і 4,2 разу нижчою у щурів з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини (рис. 5.34).

Упродовж першої половини експерименту екскреція іонів натрію у тварин досліджуваних груп була практично однаковою, проте через 6 і 8 міс. спостереження втрати іонів натрію з сечею були відповідно на 21,6 і 40,1% меншими у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (рис. 5.35).

Концентрація іонів калію в сечі через 4 і 12 міс. також була нижчою у тварин з артритом, які отримували ембріональні прогеніторні клітини – відповідно на 41,5 і 17,0%, хоча через 2 і 6 міс. суттєвих міжгрупових розбіжностей не виявлялось.

Таблиця 5.5

Порівняльний аналіз динаміки змін ниркового транспорту іонів натрію і калію у досліджуваних групах щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Досліджувані групи	Термін від початку моделювання артриту Пірсона			
		2 місяці	4 місяці	6 місяців	12 місяців
1	2	3	4	5	6
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	Артрит	25,57±3,99 n=11	9,30±1,05 n=11	21,41±1,88 n=25	32,95±2,14 n=25
	Артрит + ЕПК	12,35±0,83 n=15 p<0,001	6,62±0,92 n=11 p>0,06	9,74±0,66 n=30 p<0,001	7,92±0,74 n=30 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль за 2 год.	Артрит	39,76±5,95 n=11	23,22±1,89 n=11	37,05±1,92 n=25	44,80±2,03 n=25
	Артрит + ЕПК	32,23±2,57 n=15 p>0,2	20,13±2,48 n=11 p>0,3	29,03±2,12 n=30 p<0,01	26,85±1,96 n=30 p<0,001
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	Артрит	19,32±3,83 n=11	8,55±1,14 n=11	15,72±1,10 n=25	23,06±1,77 n=25
	Артрит + ЕПК	23,49±1,98 n=15 p>0,3	5,00±0,39 n=11 p<0,01	17,21±0,95 n=30 p>0,3	19,13±0,88 n=30 p<0,05
Екскреція іонів калію, мкмоль за 2 год.	Артрит	28,82±3,84 n=11	20,79±2,20 n=11	27,19±2,34 n=25	31,30±2,60 n=25
	Артрит + ЕПК	61,31±3,61 n=15 p<0,001	15,43±1,13 n=11 p<0,05	51,29±2,80 n=30 p<0,001	64,85±3,15 n=30 p<0,001

Продовження табл. 5.5

1	2	3	4	5	6
Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі, од.	Артрит	1,49±0,19 n=11	1,24±0,22 n=11	1,36±0,10 n=25	1,43±0,15 n=25
	Артрит + ЕПК	0,53±0,04 n=15 p<0,001	1,31±0,14 n=11 p>0,7	0,57±0,03 n=30 p<0,001	0,41±0,02 n=30 p<0,001
Концентрація іонів калію в плазмі крові, ммоль/л	Артрит	4,53±0,18 n=11	4,23±0,06 n=11	4,40±0,09 n=25	4,11±0,12 n=25
	Артрит + ЕПК	4,27±0,08 n=15 p>0,1	4,02±0,10 n=11 p>0,08	4,72±0,11 n=30 p<0,05	4,85±0,09 n=30 p<0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	Артрит	143,70±1,24 n=11	147,50±0,88 n=11	139,62±0,93 n=25	135,75±0,68 n=25
	Артрит + ЕПК	141,57±0,79 n=15 p>0,1	145,60±0,82 n=11 p>0,1	147,30±0,62 n=30 p<0,001	147,86±0,59 n=30 p<0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	Артрит	99,10±0,15 n=11	99,62±0,04 n=11	99,82±0,13 n=25	98,89±0,19 n=25
	Артрит + ЕПК	99,58±0,04 n=15 p<0,01	99,84±0,02 n=11 p<0,001	99,76±0,05 n=30 p>0,6	99,81±0,06 n=30 p<0,001

Примітки:

ЕПК – ембріональні прогеніторні клітини;

p – ступінь достовірності різниць показників у досліджуваних групах тварин;

n – кількість тварин у групі.

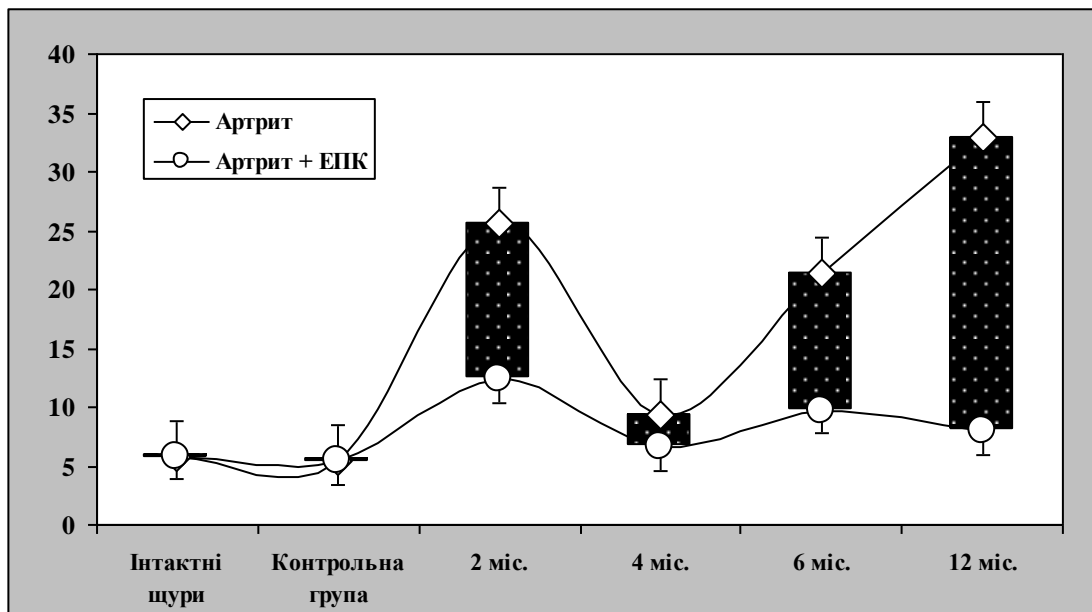


Рис. 5.34. Динаміка змін концентрації іонів натрію в сечі у щурів досліджуваних груп (ммоль/л).

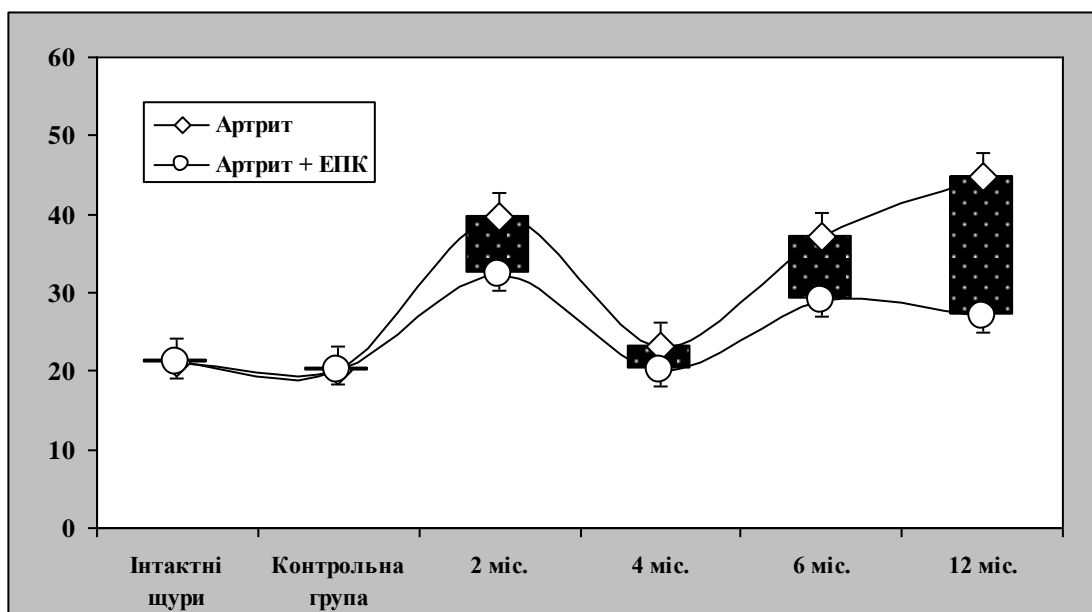


Рис. 5.35. Динаміка змін екскреції іонів натрію у щурів досліджуваних груп (μкмоль за 2 год.).

Екскреція іонів калію на початку дослідження була вдвічі більшою у щурів дослідної групи, через 4 міс., навпаки, меншою на 25,8%, та надалі, через 6 і 12 міс. знову перевищувала таку у контрольних тварин з артритом відповідно в 1,9 і 2,1 разу.

Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі через

2, 6 і 12 міс. дослідження був значно меншим у щурів з артритом Пірсона, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини. Плазмова концентрація іонів калію, навпаки, через 6 і 12 міс. виявлялась більшою у щурів дослідної групи. Концентрація в плазмі крові іонів натрію через 2 і 4 міс. у досліджуваних групах тварин була практично однаковою, проте через 6 і 12 міс. виявилась на 5,5 і 8,9% більшою у щурів, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (див. табл. 5.5, рис. 5.36).

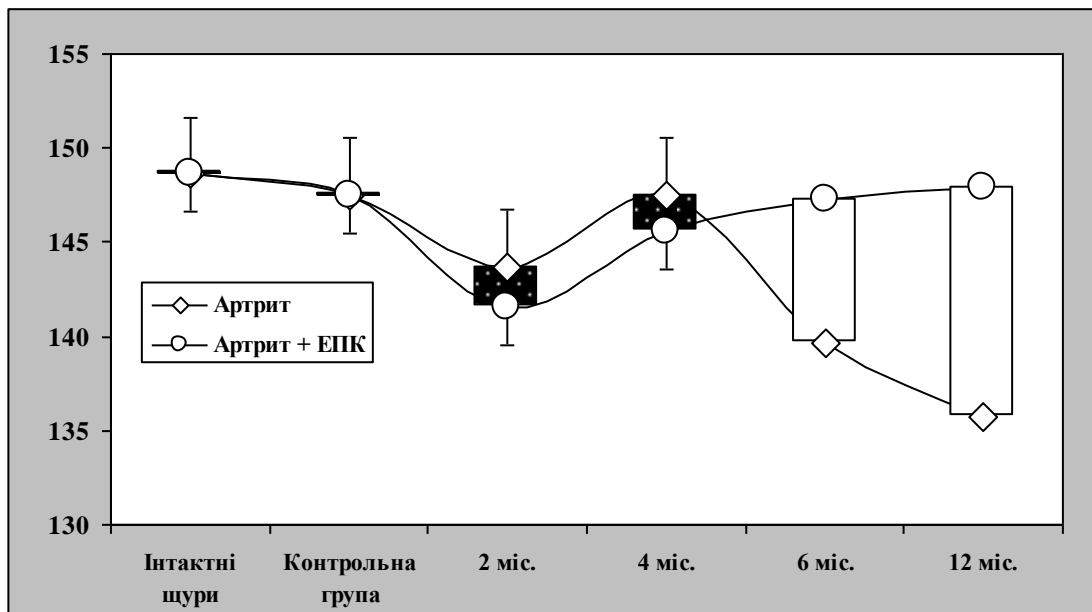


Рис. 5.36. Динаміка змін концентрації іонів натрію в плазмі крові у щурів досліджуваних груп (мкмоль за 2 год.).

Відносна реабсорбція іонів натрію через 2, 4 і 12 міс. спостереження була вищою у тварин дослідної групи.

Результати порівняльного аналізу динаміки змін транспорту іонів натрію в проксимальних і дистальних каналцях у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні клітини (дослідна група), й у псевдолікованих тварин з артритом Пірсона (група порівняння) наведені у табл. 5.6. Концентраційний індекс іонів натрію через 2, 6 і 12 міс. був значно нижчим у щурів з артритом Пірсона, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини.

Кліренс іонів натрію не мав суттєвих міжгрупових розбіжностей аж до кінця дослідження, коли цей показник виявився на 44,8 % меншим у тварин дослідної групи. Водночас кліренс безнатрієвої води впродовж всього

спостереження перевищував такий у псевдолікованих щурів групи порівняння: через 2 міс. – на 76,3 %, через 4 міс. – на 23,4 %, через 6 міс. – на 87,8 %, через 12 міс. – у 3,1 разу (рис. 5.37).

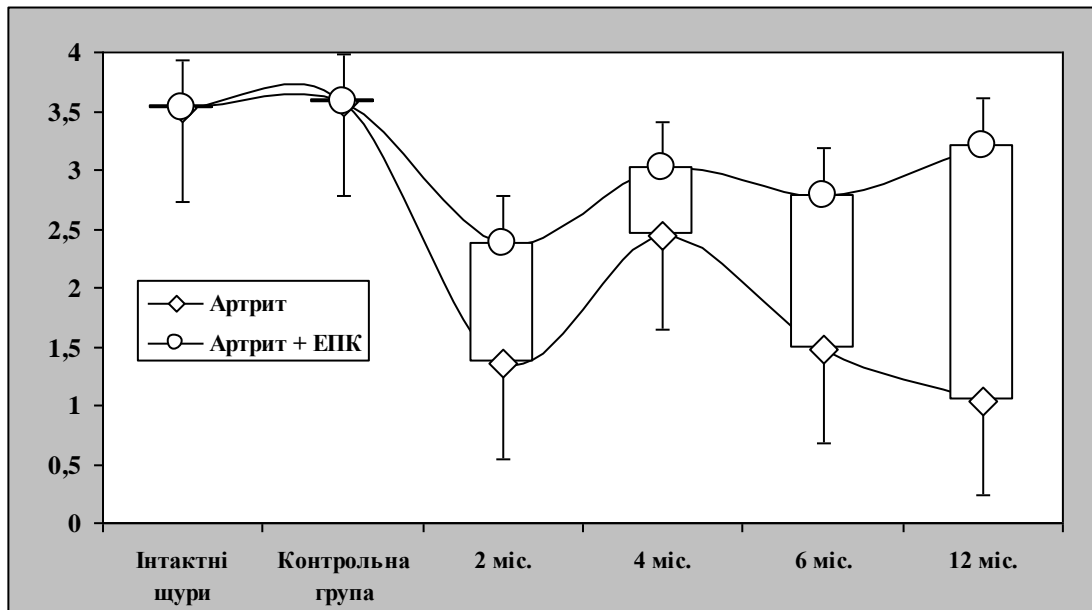


Рис. 5.37. Динаміка змін кліренсу безнатрієвої води у щурів досліджуваних груп (мл за 2 год.).

Екскреція іонів натрію, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, у щурів з артритом Пірсона, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини, була значно меншою, ніж у псевдолікованих тварин: через 2 міс. – у 2,0 рази, через 4 міс. – у 2,4 разу, через 6 міс. – у 2,8 разу, через 12 міс. – у 5,4 разу (рис. 5.38). Протилежні зміни спостерігались з боку фільтраційного заряду іонів натрію, який виявився більшим у тварин дослідної групи відповідно до строків експерименту в 1,5, 2,0, 2,3 і 3,5 разу (рис. 5.39).

Екскретуєма фракція іонів натрію через 6 і 12 міс. була відповідно на 21,7 і 39,9% меншою у щурів з ад'ювантним артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини.

Абсолютна реабсорбція іонів натрію була суттєво більшою у тварин дослідної групи: через 2 міс. – на 48,4%, через 4 міс. – у 2,1 разу, через 6 міс. – у 2,3 разу, через 12 міс. – у 3,5 разу (рис. 5.40).

Таблиця 5.6

Порівняльний аналіз динаміки транспорту іонів натрію в проксимальних і дистальних каналцях нирок досліджуваних груп щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Досліджувані групи	Термін від початку моделювання артриту Пірсона			
		2 місяці	4 місяці	6 місяців	12 місяців
1	2	3	4	5	6
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	Артрит	0,178±0,028 n=11	0,063±0,007 n=11	0,153±0,009 n=25	0,243±0,015 n=25
	Артрит + ЕПК	0,087±0,005 n=15 p<0,01	0,045±0,006 n=11 p>0,06	0,066±0,004 n=30 p<0,001	0,054±0,003 n=30 p<0,001
Кліренс іонів натрію, мл за 2 год.	Артрит	0,277±0,041 n=11	0,158±0,013 n=11	0,265±0,036 n=25	0,330±0,018 n=25
	Артрит + ЕПК	0,228±0,010 n=15 p>0,1	0,139±0,017 n=11 p>0,3	0,197±0,011 n=30 p>0,05	0,182±0,008 n=30 p<0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл за 2 год.	Артрит	1,35±0,11 n=11	2,44±0,12 n=11	1,48±0,07 n=25	1,03±0,08 n=25
	Артрит + ЕПК	2,38±0,10 n=15 p<0,001	3,01±0,19 n=11 p<0,05	2,78±0,13 n=30 p<0,001	3,21±0,09 n=30 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год. на 100 мкл клубочкового фільтрату	Артрит	13,60±2,17 n=11	6,67±0,60 n=11	11,95±0,98 n=25	18,21±0,87 n=25
	Артрит + ЕПК	7,02±0,35 n=15 p<0,01	2,80±0,33 n=11 p<0,001	4,24±0,26 n=30 p<0,001	3,39±0,19 n=30 p<0,001

Продовження табл. 5.6

1	2	3	4	5	6
Фільтраційний заряд іонів натрію, мкмоль/хв.	Артрит	43,97±2,91 n=11	52,52±2,68 n=11	43,28±1,65 n=25	33,41±1,90 n=25
	Артрит + ЕПК	64,99±3,14 n=15 p<0,001	107,50±7,97 n=11 p<0,001	100,96±6,56 n=30 p<0,001	117,20±5,28 n=30 p<0,001
Екскретуема фракція іонів натрію, мкмоль/хв.	Артрит	0,331±0,050 n=11	0,194±0,016 n=11	0,309±0,018 n=25	0,373±0,024 n=25
	Артрит + ЕПК	0,269±0,018 n=15 p>0,2	0,168±0,021 n=11 p>0,3	0,242±0,015 n=30 p<0,01	0,224±0,010 n=30 p<0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв.	Артрит	43,61±2,93 n=11	53,33±2,68 n=11	42,97±1,69 n=25	33,04±1,88 n=25
	Артрит + ЕПК	64,72±3,13 n=15 p<0,001	107,30±7,95 n=11 p<0,001	100,72±6,52 n=30 p<0,001	116,98±5,28 n=30 p<0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/ 2 год.	Артрит	5,05±0,34 n=11	5,93±0,32 n=11	4,95±0,41 n=25	3,82±0,39 n=25
	Артрит + ЕПК	7,43±0,37 n=15 p<0,001	12,45±0,95 n=11 p<0,001	11,68±0,65 n=30 p<0,001	13,56±0,91 n=30 p<0,001

Продовження табл. 5.6

1	2	3	4	5	6
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/ 2 год.	Артрит	194,50±17,70 n=11	359,80±19,66 n=11	204,49±9,75 n=25	139,82±7,46 n=25
	Артрит + ЕПК	337,27±12,92 n=15 p<0,001	438,30±26,92 n=11 p<0,05	409,92±15,33 n=30 p<0,001	474,40±13,74 n=30 p<0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв. на 100 мкл клубочкового фільтрату	Артрит	13,75±0,13 n=11	13,86±0,10 n=11	13,31±0,21 n=25	12,94±0,06 n=25
	Артрит + ЕПК	13,49±0,96 n=15 p>0,8	14,03±0,10 n=11 p>0,2	14,20±0,35 n=30 p<0,05	14,26±0,40 n=30 p<0,01
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв. на 100 мкл клубочкового фільтрату	Артрит	0,52±0,02 n=11	0,87±0,06 n=11	0,55±0,04 n=25	0,47±0,08 n=25
	Артрит + ЕПК	0,61±0,04 n=15 p>0,08	0,52±0,05 n=11 p<0,001	0,50±0,03 n=30 p>0,3	0,50±0,02 n=30 p>0,6

Примітки:

ЕПК – ембріональні прогеніторні клітини;

р – ступінь достовірності різниць показників у досліджуваних групах тварин;

n – кількість тварин у групі.

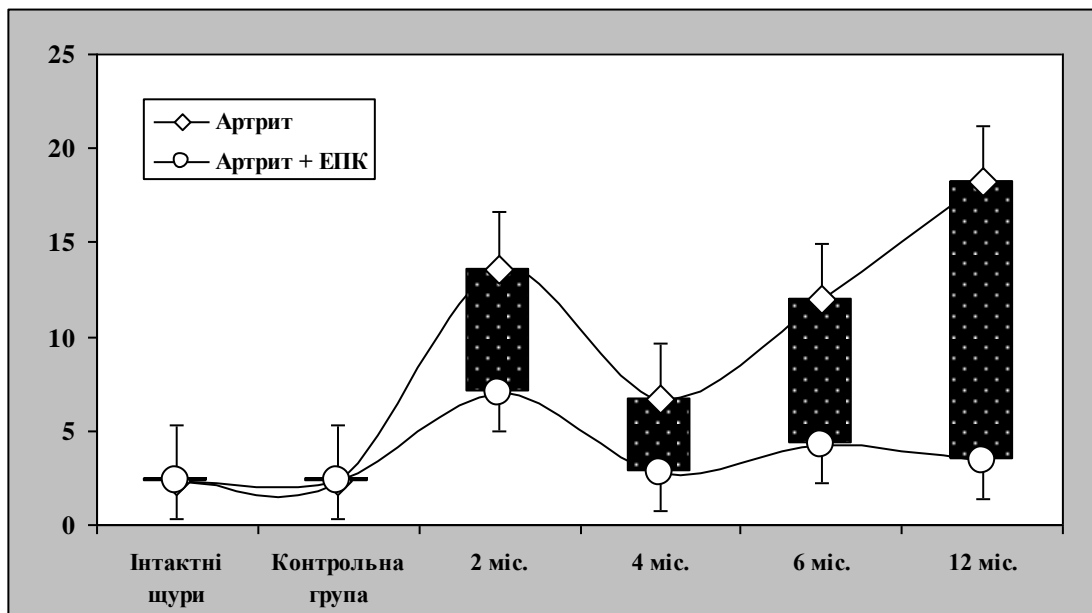


Рис. 5.38. Динаміка змін стандартизованої за одиницею швидкості клубочкової фільтрації екскреції іонів натрію у щурів досліджуваних груп (кмоль/ 2 год. на 100 мкл клубочкового фільтрату).

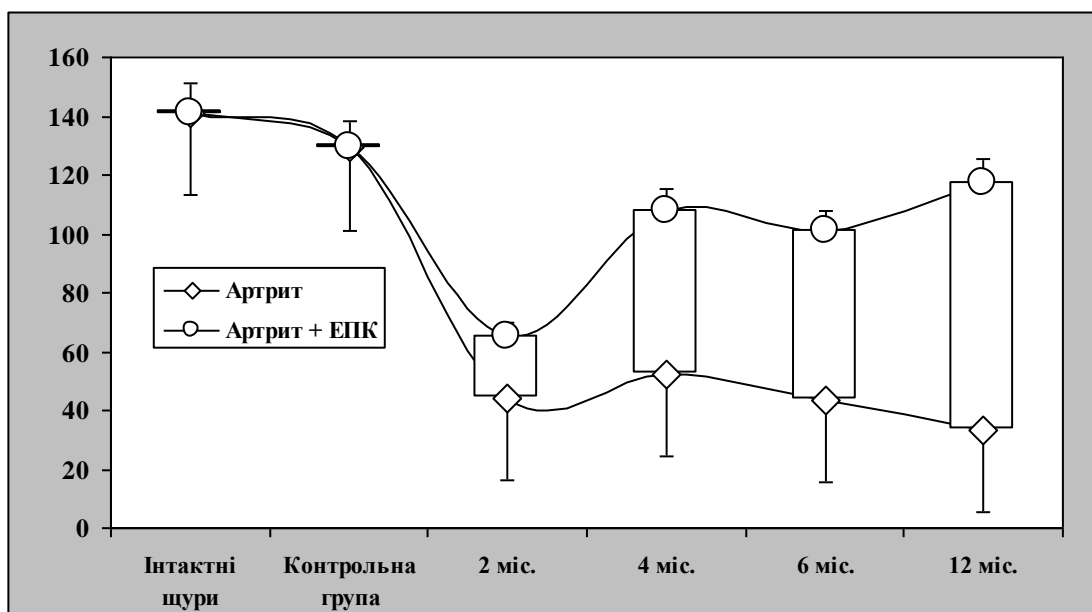


Рис. 5.39. Динаміка змін фільтраційного заряду іонів натрію у щурів досліджуваних груп (кмоль/хв.).

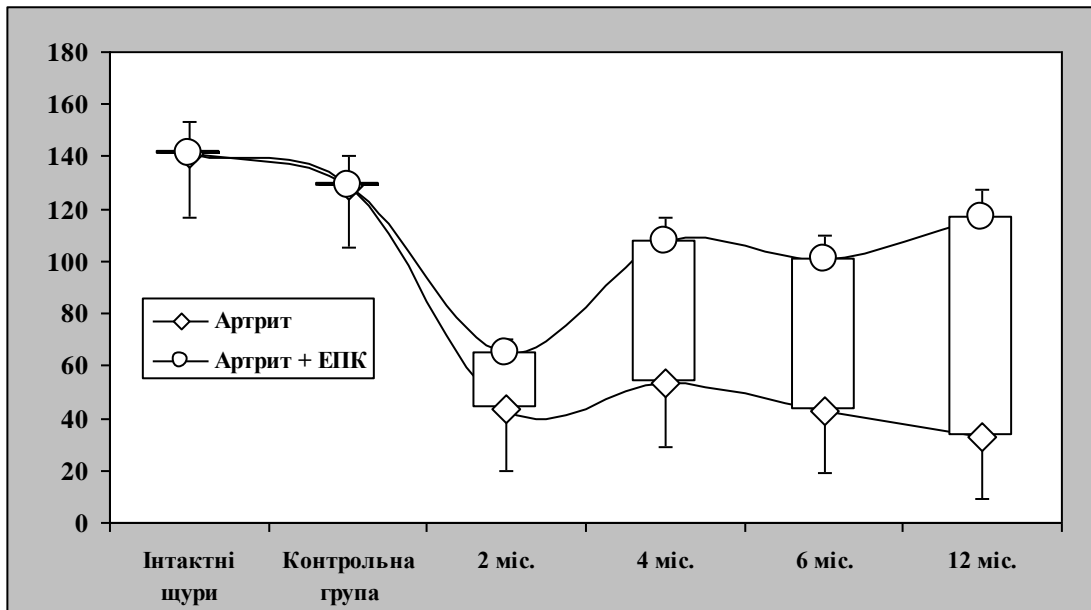


Рис. 5.40. Динаміка змін абсолютної реабсорбції іонів натрію у щурів досліджуваних груп (мкмоль/хв.).

Відповідної динаміки зазнавала й проксимальна реабсорбція іонів натрію, яка перевищувала показники у щурів групи порівняння в 1,5, 2,1, 2,4 і 3,5 разу (рис. 5.41).

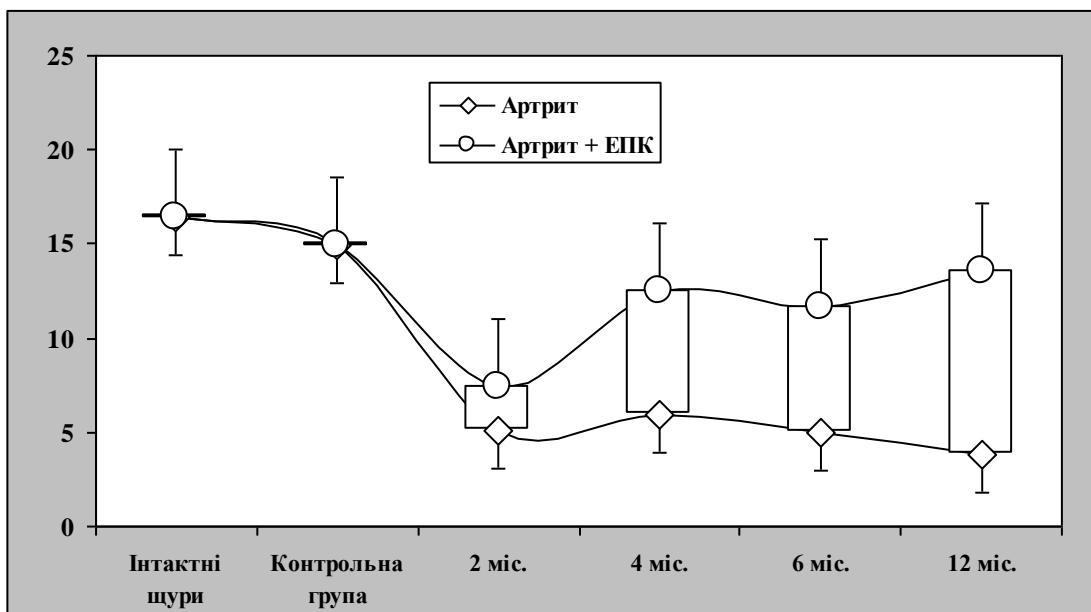


Рис. 5.41. Динаміка змін проксимальної реабсорбції іонів натрію у щурів досліджуваних груп (ммоль/ 2 год.).

Окрім того, дистальний транспорт іонів натрію також виявився більшим у тварин з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини: через 2 міс. – на 73,4%, через 4 міс. – на 21,8%, через 6 міс. – у 2,0 рази, через 12 міс. – у 3,4 разу (рис. 5.42).

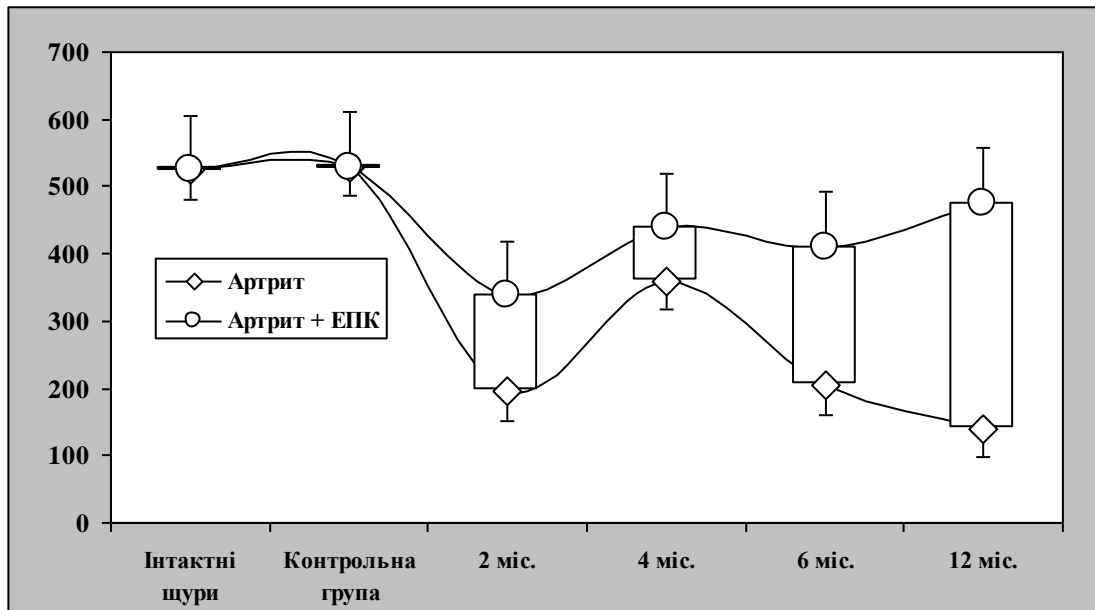


Рис. 5.42. Динаміка змін дистального транспорту іонів натрію у щурів досліджуваних груп (мкмоль/ 2 год.).

Проксимальна реабсорбція іонів натрію, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, через 6 і 12 міс. експерименту у щурів дослідної групи перевищувала таку у псевдолікованих тварин з артритом Пірсона відповідно на 6,7 і 10,2% (рис. 5.43).

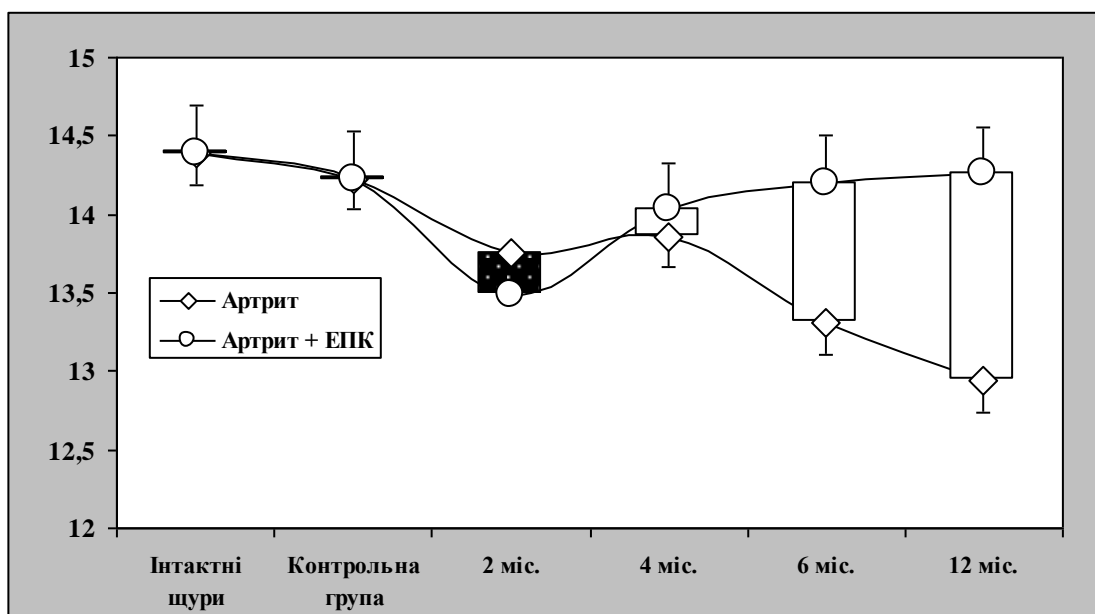


Рис. 5.43. Динаміка змін стандартизованої за одиницею швидкості клубочкової фільтрації проксимальної реабсорбції іонів натрію у щурів досліджуваних груп (мкмоль/хв. на 100 мкл клубочкового фільтрату)

Стандартизований дистальний транспорт іонів натрію в досліджуваних групах тварин відрізнявся лише через 4 міс. спостереження, коли дистальна реабсорбція іонів натрію була на 40,2 % меншою у щурів з артритом Пірсона, які отримували ембріональні прогеніторні клітини.

Таким чином, результати порівняльного аналізу свідчать, що коридор розбіжностей показників функціонального стану нирок у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, та у псевдолікованих тварин перманентно розширюється через 4 міс. від початку експерименту.

У підсумку результатів даного розділу дослідження зазначимо, що:

1. У щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, діурез впродовж всього періоду спостереження є суттєво більшим, аніж у псевдолікованих тварин: через 2 міс. – на 61 %, через 4 міс. – на 22%, через 6 міс. – на 72 %, через 12 міс. – у 2,8 разу. Швидкість клубочкової фільтрації упродовж всього періоду спостереження також є вищою у щурів дослідної групи – відповідно строкам експерименту в 1,5, 2,1, 2,2 і 3,2 разу. Концентрація креатиніну в плазмі крові у тварин дослідної групи, навпаки, є меншою: через 2 міс. – на 21%, через 4 міс. – на 28 %, через 6 міс. – на 24 %, через 12 міс. – у 2,1 разу. Концентрація білка в сечі є значно меншою у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини: через 2 міс. – на 38 %, через 4 міс. – у 2,1 разу, через 6 міс. – у 2,0 рази, через 12 міс. – у 5,9 разу. Екскреція білка виявляється більшою у псевдолікованих щурів через 4 і 12 міс., проте не відрізняється від такої у тварин дослідної групи через 2 і 6 міс. Однак екскреція білка, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, протягом всього періоду спостереження є значно нижчою у щурів з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини: через 2 міс. – на 33 %, через 4 міс. – у 3,5 разу, через 6 міс. – у 2,5 разу, через 12 міс. – у 7,7 разу.

2. Концентрація іонів натрію в сечі через 2 міс. є у 2,1 разу меншою у тварин дослідної групи, через 4 міс. цей показник у досліджуваних групах практично не відрізняється, через 6 і 12 міс. є відповідно у 2,2 і 4,2 разу нижчою у щурів з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини.

Упродовж першої половини експерименту екскреція іонів натрію у тварин досліджуваних груп є практично однаковою, проте через 6 і 8 міс. спостереження втрати іонів натрію з сечею є відповідно на 22 і 40 % меншими у щурів дослідної групи. Концентрація іонів калію в сечі через 4 і 12 міс. також є нижчою у тварин з артритом, які отримували ембріональні прогеніторні клітини – відповідно на 42 і 17 %, хоча через 2 і 6 міс. суттєвих міжгрупових розбіжностей не виявляється. Екскреція іонів калію на початку досліджу є вдвічі більшою у щурів дослідної групи, через 4 міс., навпаки, меншою на 26%, та надалі, через 6 і 12 міс. знову перевищує таку у псевдолікованих тварин відповідно в 1,9 і 2,1 разу. Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі через 2, 6 і 12 міс. дослідження є значно меншим у щурів з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини. Плазмова концентрація іонів калію, навпаки, через 6 і 12 міс. виявляється більшою у щурів дослідної групи. Концентрація в плазмі крові іонів натрію через 2 і 4 міс. у досліджуваних групах тварин є практично однаковою, проте через 6 і 12 міс. виявляється на 5,5 і 8,9 % більшою у щурів, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини. Відносна реабсорбція іонів натрію через 2, 4 і 12 міс. спостереження є вищою у тварин дослідної групи.

3. Концентраційний індекс іонів натрію через 2, 6 і 12 міс. є значно нижчим у щурів з артритом Пірсона, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини. Кліренс іонів натрію не має суттєвих міжгрупових розбіжностей аж до кінця досліджу, коли цей показник виявляється на 45% меншим у тварин дослідної групи. Водночас кліренс безнатрієвої води впродовж всього спостереження перевищує такий у псевдолікованих щурів: через 2 міс. – на 76 %, через 4 міс. – на 23 %, через 6 міс. – на 88 %, через 12 міс. – у 3,1 разу. Екскреція іонів натрію, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, у щурів з артритом Пірсона, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини, є значно меншою, ніж у псевдолікованих тварин: через 2 міс. – у 2,0 рази, через 4 міс. – у 2,4 разу, через 6 міс. – у 2,8 разу, через 12 міс. – у 5,4 разу. Протилежні зміни спостерігаються з боку фільтраційного заряду іонів натрію, який

виявляється більшим у тварин дослідної групи відповідно строкам експерименту в 1,5, 2,0, 2,3 і 3,5 разу. Екскретуема фракція іонів натрію через 6 і 12 міс. є відповідно на 22 і 40 % меншою у щурів з ад'ювантним артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини. Абсолютна реабсорбція іонів натрію є суттєво більшою у тварин дослідної групи: через 2 міс. – на 48 %, через 4 міс. – у 2,1 разу, через 6 міс. – у 2,3 разу, через 12 міс. – у 3,5 разу. Відповідної динаміки зазнає й проксимальна реабсорбція іонів натрію, яка перевищує показники у псевдолікованих щурів в 1,5, 2,1, 2,4 і 3,5 разу. Дистальний транспорт іонів натрію також виявляється більшим у тварин з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини: через 2 міс. – на 73 %, через 4 міс. – на 22 %, через 6 міс. – у 2,0 рази, через 12 міс. – у 3,4 разу. Проксимальна реабсорбція іонів натрію, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, через 6 і 12 міс. експерименту у щурів дослідної групи перевищує таку у псевдолікованих тварин з артритом відповідно на 6,7 і 10,2 %. Стандартизований дистальний транспорт іонів натрію в досліджуваних групах тварин відрізняється лише через 4 міс. спостереження, коли дистальна реабсорбція іонів натрію є на 40 % меншою у щурів з артритом, які отримували ембріональні прогеніторні клітини.

4. Результати порівняльного аналізу свідчать, що коридор розбіжностей показників функціонального стану нирок у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, та у псевдолікованих тварин перманентно розширюється через 4 міс. від початку експерименту.

РОЗДІЛ 6

ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМІКИ ЗМІН ВНУТРІШНЬОНИРКОВОГО ПРОТЕОЛІЗУ, ФІБРИНОЛІЗУ ТА ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ З АД'ЮВАНТНИМ АРТРИТОМ, ЯКИМ ТРАНСПОРТУВАЛИ ЕМБРІОНАЛЬНІ ПРОГЕНІТОРНІ КЛІТИНИ

Результати дослідження впливу трансплантації ембріональних прогеніторних клітин на динаміку змін тканинного протеолізу, фібринолізу і ліпопероксидації в нирках у щурів з артритом Пірсона наведені у табл. 6.1.

У щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, через 2 міс. від початку спостереження у кортикальній тканині нирок значно збільшувалась інтенсивність протеолізу: відносно показників у інтактних і контрольних тварин лізис азоальбуміну зростав відповідно у 5,0 і 4,5 разу, лізис азоказеїну – у 4,8 і 4,5 разу, лізис азоколу – у 8,2 і 7,7 разу.

Сумарна фібринолітична активність також підвищувалась відносно показників у інтактних і контрольних тварин – відповідно на 73,8 і 64,5 %, причому неферментативний фібриноліз зростав на 93,6 і 89,0%, а ензиматичний лізис фібрину – на 54,5 і 45,5 %.

Такі зміни призводили до порушення структури сумарного внутрішньониркового фібринолізу: частка ензиматичного лізису фібрину зменшувалась до 49,8%, неферментативного фібринолізу – зростала до 50,2 % (рис. 6.1).

У кірковій речовині нирок збільшувався вміст продуктів пероксидного окислення ліпідів: рівень дієнових кон'югатів підвищувався відносно показників у інтактних і контрольних тварин відповідно у 3,3 і 2,7 разу, малонового діальдегіду – у 3,0 і 2,8 разу.

Таблиця 6.1

Вплив трансплантації ембріональних прогеніторних клітин (ЕПК) на динаміку змін тканинного протеолізу, фібринолізу і ліпопероксидації в нирках щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини n=11	Контрольна група n=20	Артрит Пірсона+ ЕПК 2 місяці, n=15 <i>1 група</i>	Артрит Пірсона + ЕПК 4 місяці, n=11 <i>2 група</i>	Артрит Пірсона+ ЕПК 6 місяців, n=30 <i>3 група</i>	Артрит Пірсона + ЕПК 12 місяців, n=30 <i>4 група</i>
1	2	3	4	5	6	7
Лізіс азоальбуміну, мкг /1 г білка за 1 год.	21,48±3,45	23,74±3,57 p>0,6	108,12±4,69 p<0,001 p _к <0,001	61,09±3,15 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	72,32±3,63 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,08	35,14±2,27 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Лізіс азоказеїну, мкг /1 г білка за 1 год.	23,91±2,92	25,18±3,80 p>0,8	113,90±6,56 p<0,001 p _к <0,001	55,21±3,16 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	63,49±3,40 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,1	37,07±2,39 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Лізіс азоколу, мкг /1 г білка за 1 год.	8,80±0,37	9,32±0,44 p>0,3	71,82±3,05 p<0,001 p _к <0,001	33,94±2,08 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	37,25±3,21 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,5	13,92±1,78 p>0,09 p _к >0,04 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Сумарна фібринолітична активність, мкг азофібрину /1 г білка за 1 год.	10,83±0,77	11,44±0,82 p>0,5	18,82±1,40 p<0,001 p _к <0,001	20,72±1,23 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,3	24,02±1,38 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ >0,1	15,31±0,75 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Продовження табл. 6.1.

1	2	3	4	5	6	7
Неферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину /1 г білка за 1 год.	4,88±0,26	5,00±0,28 p>0,7	9,45±0,93 p<0,001 p _к <0,001	7,00±0,25 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,05	8,14±0,33 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,1 p ₂ >0,05	6,41±0,28 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ <0,001 p ₂ >0,2 p ₃ <0,001
Ферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину /1 г білка за 1 год.	5,95±0,47	6,44±0,51 p>0,5	9,37±0,51 p<0,001 p _к <0,001	13,72±0,96 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	15,88±1,05 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,2	8,90±0,43 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,5 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Дієнові кон'югати, нмоль /1 г білка	0,072±0,00 3	0,088±0,00 8 p>0,1	0,236±0,019 p<0,001 p _к <0,001	0,103±0,006 p<0,001 p _к >0,2 p ₁ <0,001	0,099±0,005 p<0,01 p _к >0,2 p ₁ <0,001 p ₂ >0,6	0,082±0,004 p>0,1 p _к >0,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,02
Малоновий діальдегід, нмоль /1 г білка	0,110±0,00 8	0,117±0,00 7 p>0,5	0,329±0,015 p<0,001 p _к <0,001	0,172±0,008 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	0,159±0,006 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,2	0,122±0,006 p>0,2 p _к >0,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Примітки:

p – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин;

p_к – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у щурів контрольної групи;

p_{1,2,3} – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у відповідній дослідній групі;

n – кількість тварин у групі.

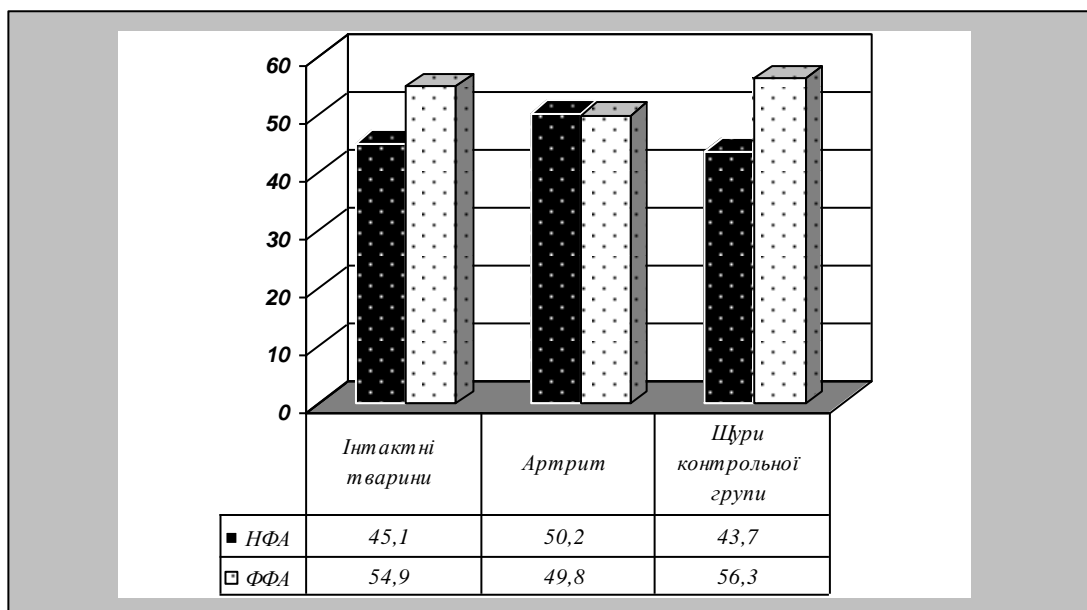


Рис. 6.1. Зміни структури сумарної фібринолітичної активності у кортикальній тканині нирок щурів, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, через 2 міс. після індукції ад'ювантного артриту Пірсона (у % від загальної інтенсивності фібринолізу).

Примітки: НФА – неферментативна фібринолітична активність; ФФА – ферментативна фібринолітична активність.

Через 4 міс. протеолітична активність у кортикальній тканині нирок залишалась високою: інтенсивність розпаду низькомолекулярних білків перевищувала таку у інтактних щурів і тварин контрольної групи відповідно у 2,8 і 2,6 разу, високомолекулярних білків – у 2,3 і 2,2 разу, колагенолітична активність – у 3,9 і 3,6 разу. Сумарна фібринолітична активність зростала відносно контрольних показників відповідно на 91,3 і 81,1%, що було обумовлено переважним збільшенням інтенсивності ферментативного фібринолізу, який зростав у 2,3 і 2,1 разу, тоді як неферментативна фібринолітична активність підвищувалась лише на 43,4 і 40,0 %. Внаслідок таких змін структура сумарного фібринолізу в кірковій речовині нирок характеризувалась суттєвим підвищенням частки ензиматичного лізису фібрину (рис. 6.2). Локальний внутрішньонирковий вміст дієнових кон'югатів був на 43,1 % більшим за показники у інтактних тварин, проте не відрізнявся від такого у щурів контрольної групи. Рівень малонового діальдегіду залишався більшим за контрольні величини відповідно на 56,4 і 47,0 %.

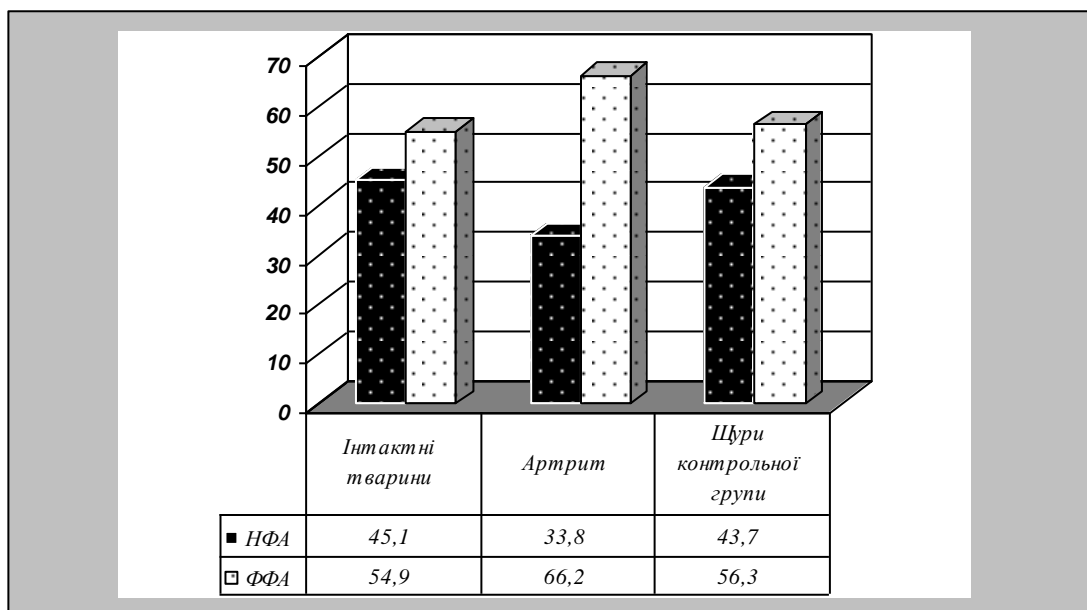


Рис. 6.2. Зміни структури сумарної фібринолітичної активності у кортикальній тканині нирок щурів, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, через 4 міс. після індукції ад'ювантного артриту Пірсона (у % від загальної інтенсивності фібринолізу)

Примітки: HФА – неферментативна, ФФА – ферментативна фібринолітична активність.

Через 6 міс. у тварин з артритом Пірсона, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини, лізис азоальбуміну був більшим за такий у інтактних щурів і тварин контрольної групи відповідно у 3,4 і 3,0 разу, лізис азоказеїну – у 2,7 і 2,5 разу, лізис азоколу – у 4,2 і 4,0 рази. Інтенсивність сумарного фібринолізу в кортикальній тканині нирок перевищувала контрольні показники відповідно у 2,2 і 2,1 разу, неферментативна фібринолітична активність зростала на 66,8 і 62,8 %, ферментативний фібриноліз збільшувався у 2,7 і 2,5 разу. Частка неензиматичного лізису фібрину становила 33,9%, ферментативної фібринолітичної активності – 66,1 % (рис. 6.3). Тканинний рівень дієнових кон'югатів у кірковій речовині нирок підвищувався у порівнянні з показниками у інтактних щурів на 37,5 %, однак відповідав такому у тварин контрольної групи. Вміст в кортикальній тканині нирок малонового діальдегіду був більшим за контрольні показники відповідно на 44,5 і 35,9 %.

Через 12 міс. у щурів з експериментальним артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, протеолітична деструкція низько- і високомолекулярних білків у кортикальній тканині нирок залишалась

підвищеною: лізис азоальбуміну був вищим за такий у інтактних і контрольних тварин відповідно на 63,6 і 39,6 %.

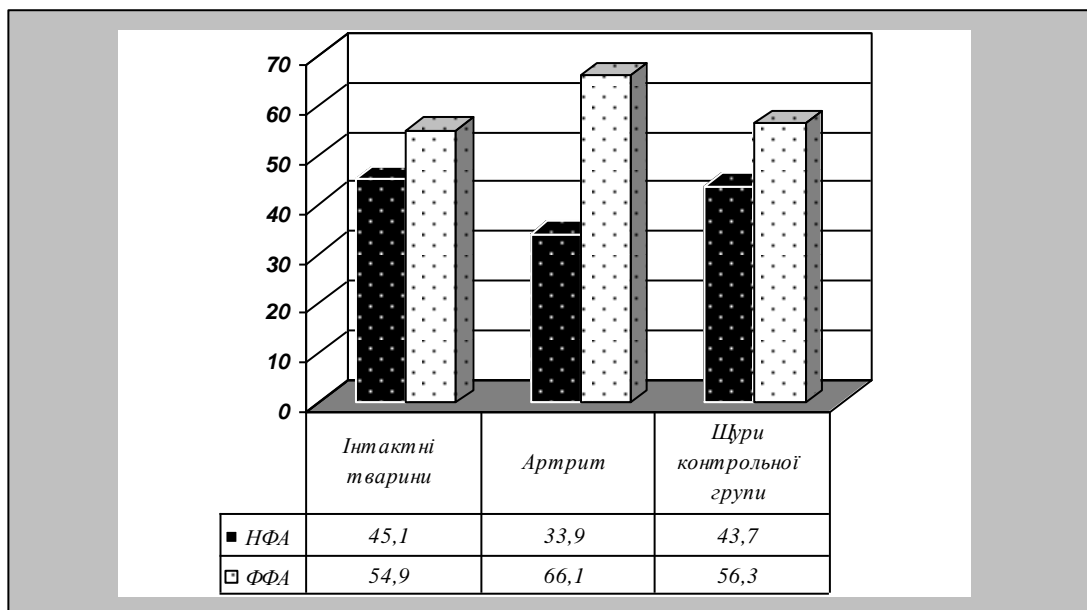


Рис. 6.3. Зміни структури сумарної фібринолітичної активності у кортикальній тканині нирок щурів, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, через 6 міс. після індукції ад'ювантного артриту Пірсона (у % від загальної інтенсивності фібринолізу).

Примітки: НФА – неферментативна фібринолітична активність; ФФА – ферментативна фібринолітична активність.

Водночас тканинна колагенолітична активність не відрізнялась від контрольних величин. Сумарна фібринолітична активність перевищувала контрольні показники відповідно на 39,5 і 33,8 %, неферментативний фібриноліз – на 31,4 і 28,2 %, ензиматичний лізис фібрину – на 49,5 і 38,2 %. Частка неферментативної фібринолітичної активності у структурі загального внутрішньониркового фібринолізу становила 41,9 %, ферментативної фібринолітичної активності – 58,1 %, що наближалось до контролю (рис. 6.4). Водночас спостерігалась нормалізація інтенсивності пероксидного окислення ліпідів: уміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду у кортикальній тканині нирок зменшувався і відповідав контрольним величинам.

Динаміка змін інтенсивності протеолітичної деградації низькомолекулярних білків характеризувалась різким підвищенням лізису азоальбуміну в кірковій речовині нирок через 2 міс. дослідження, його зменшенням відносно даних попереднього періоду спостереження через 4 міс. на 43,5 %, відсутністю змін

через 6 міс. та додатковим зниженням у 2,1 разу наприкінці експерименту (див. табл. 6.1, рис. 6.5).

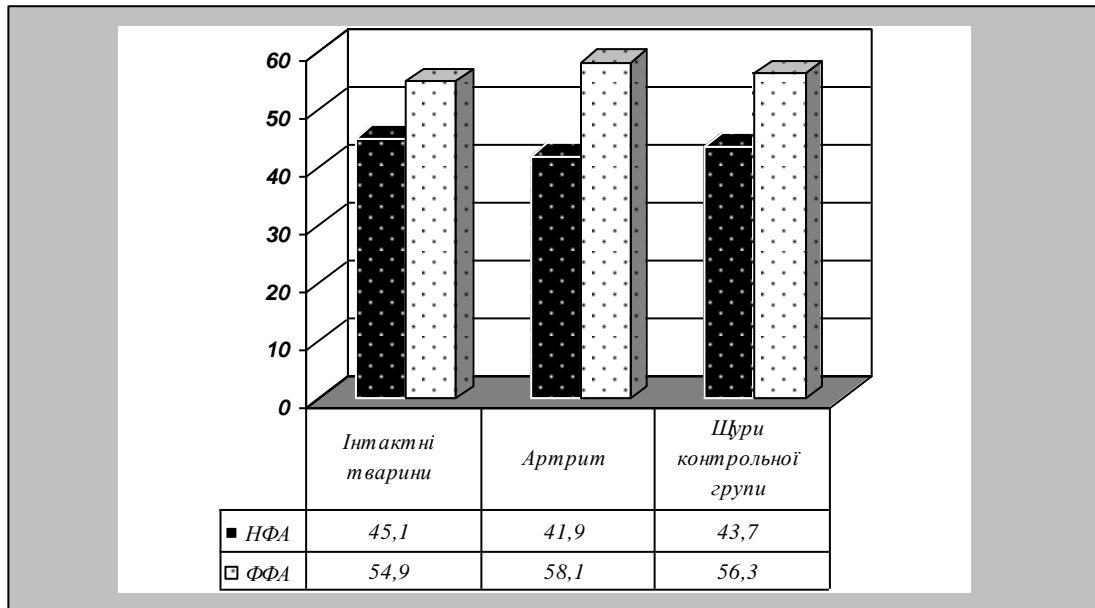


Рис. 6.4. Зміни структури сумарної фібринолітичної активності у кортикальній тканині нирок щурів, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, через 12 міс. після індукції ад'ювантного артриту Пірсона (у % від загальної інтенсивності фібринолізу).

Примітки: НФА – неферментативна, ФФА – ферментативна фібринолітична активність.

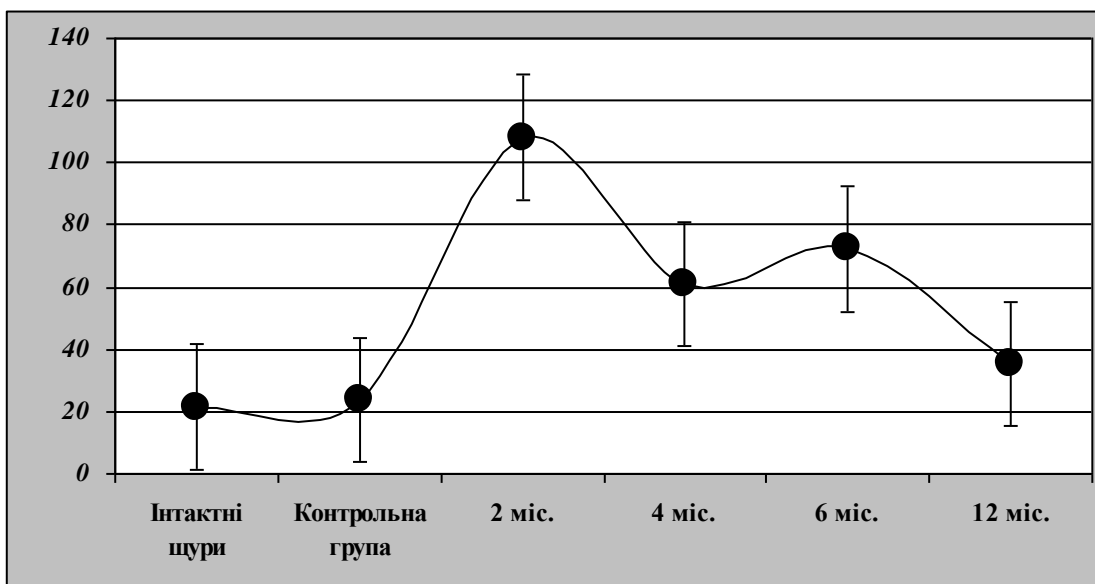


Рис. 6.5. Динаміка змін інтенсивності лізису низькомолекулярних білків у кортикальній тканині нирок щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мкг азоальбуміну/1 г білка за 1 год.).

Лізис азоказеїну, який також значно зростає через 2 міс., через 4 міс.

зменшувався на 51,5 %, не змінювався через 6 міс. та зазнавав додаткового зниження на 41,6 % через 12 міс. досліджу (див. табл. 6.1, рис. 6.6).

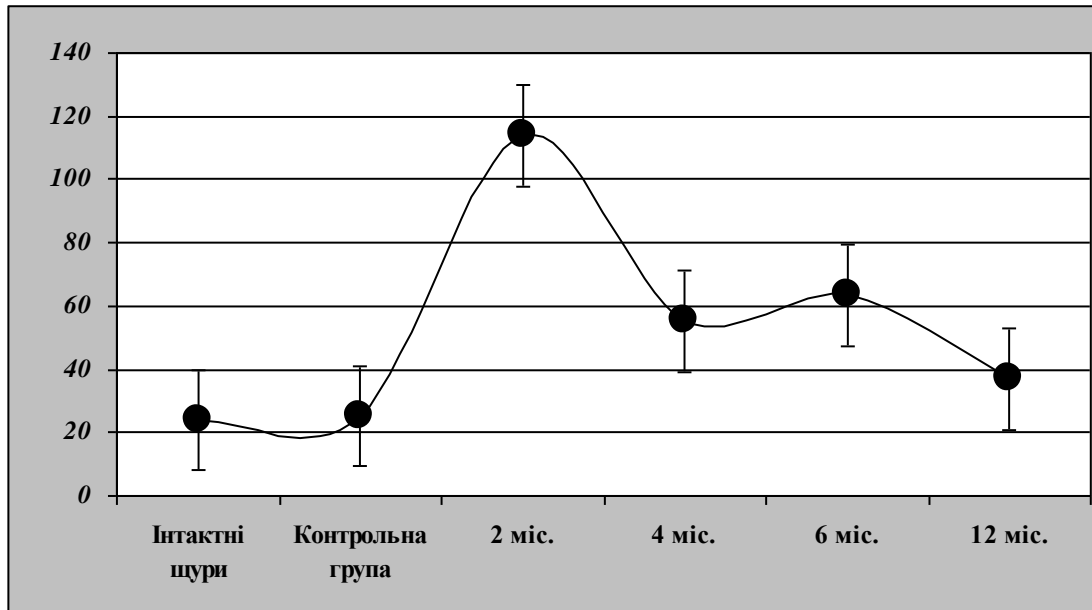


Рис. 6.6. Динаміка змін інтенсивності лізису високомолекулярних білків у кортикальній тканині нирок щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мкг азоказеїну/1 г білка за 1 год.).

Інтенсивність колагенолізу у кортикальній тканині нирок значно збільшувалась через 2 міс., зазнавала дворазового зменшення у порівнянні з показниками попереднього періоду дослідження через 4 міс., залишалась сталою через 6 міс. та знижувалась ще у 2,7 разу через 12 міс., відповідаючи наприкінці експерименту контрольним величинам (див. табл. 6.1, рис. 6.7).

Сумарна фібринолітична активність на початку спостереження суттєво підвищувалась і залишалась такою аж до кінця досліджу, коли відбувалось її зниження відносно показників, отриманих через 6 міс. дослідження, на 36,3 %. Неферментативна фібринолітична активність кортикальної тканини нирок через 2 міс. також зростала, зменшувалась через 4 міс. на 25,9 %, не змінювалась через 6 міс. та зазнавала додаткового зменшення на 21,3 % через 12 міс. Деяка інша динаміка спостерігалась з боку інтенсивності ферментативного фібринолізу: ензиматичний лізис фібрину підвищувався через 2 міс., збільшувався на 46,4 % через 4 міс., залишався на такому рівні через 6 міс. та знижувався через 12 міс. на 44,0 % (див. табл. 6.1, рис. 6.8).

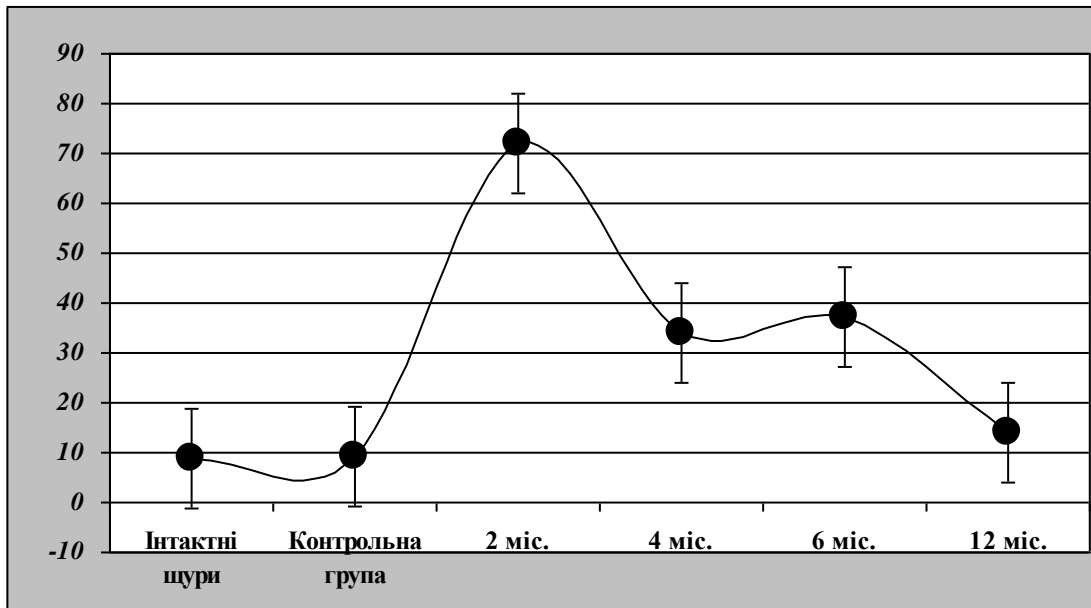


Рис. 6.7. Динаміка змін інтенсивності лізису колагену у кортикальній тканині нирок щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мкг азоколу/1 г білка за 1 год.).

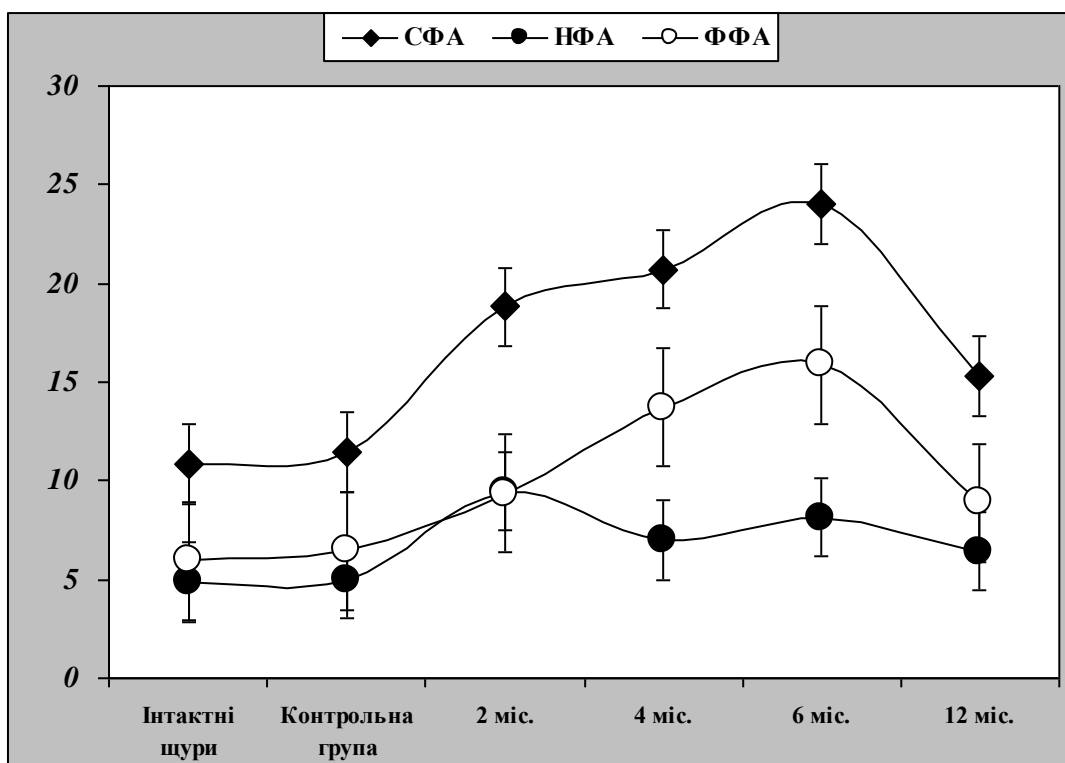


Рис. 6.8. Динаміка змін інтенсивності сумарної (СФА), неферментативної (НФА) і ферментативної (ФФА) фібринолітичної активності у кортикальній тканині нирок щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (мкг азофібрину/1 г білка за 1 год.).

Рівень дієнових кон'югатів у кірковій речовині нирок був значно вищим за контрольні величини, зменшувався у 2,3 разу через 4 міс., залишався сталим через 6 міс., знижувався ще на 17,2 % та відповідав контролю через 12 міс. спостереження. Внутрішньонирковий вміст малонового діальдегіду, який різко зростає на початку досліджу, через 4 міс. знижувався відносно показників попереднього періоду дослідження на 47,7 %, не змінювався через 6 міс. та зазнавав додаткового зменшення на 23,3 % наприкінці експерименту, досягаючи при цьому контрольних величин (див. табл. 6.1, рис. 6.9).

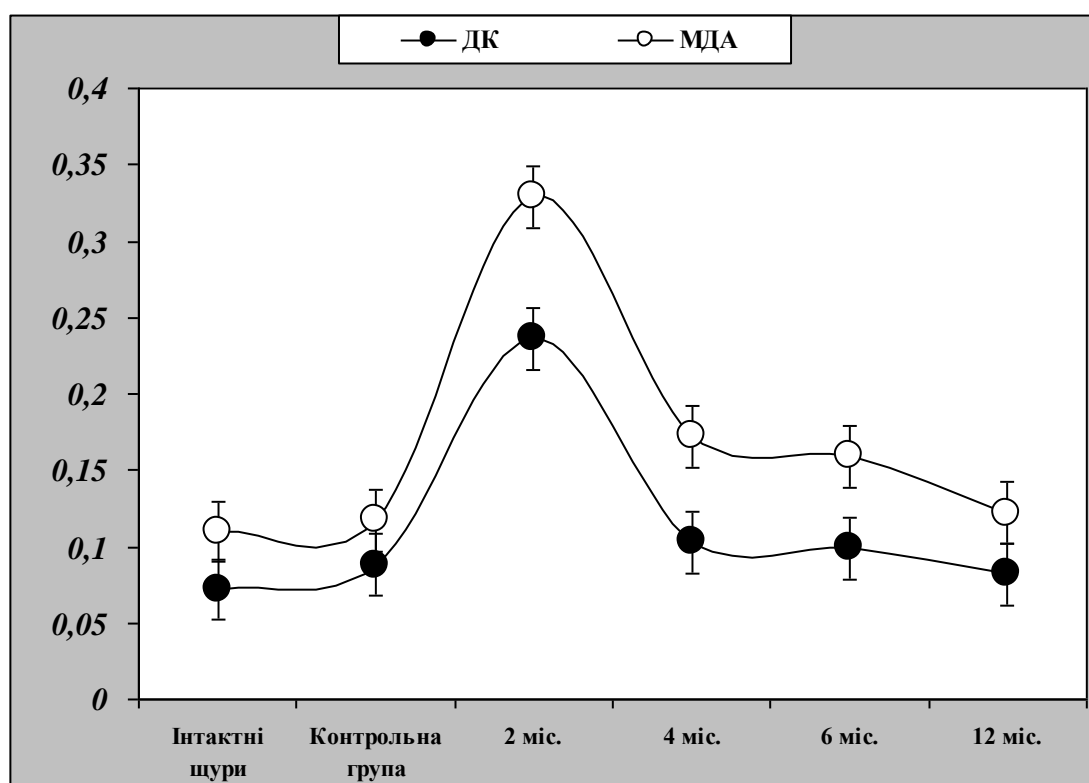


Рис. 6.9. Динаміка змін вмісту дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) у кортикальній тканині нирок щурів з ад'ювантним артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (нмоль/1 г білка).

Таким чином, у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона на початку спостереження в кортикальній тканині нирок суттєво збільшується інтенсивність протеолізу, фібринолізу і ліпопероксидації. Проте впродовж подальшого періоду дослідження спостерігається поступове зменшення показників, що характеризують протеолітичну деструкцію низько- і високомолекулярних білків і колагену, тканинний фібриноліз та пероксидне окислення ліпідів.

Результати дослідження впливу трансплантації ембріональних прогеніторних клітин на вміст цитокінів у нирках щурів з артритом Пірсона наведені у табл. 6.2. Через 2 міс. спостереження вміст інтерлейкіну-2 у кортикальній тканині нирок щурів з артритом Пірсона, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини, перевищував відповідні показники у інтактних тварин і щурів групи контролю у 4,6 і 3,8 разу, інтерлейкіну-12 – у 3,2 і 2,7 разу, інтерферону- γ – у 2,6 і 2,5 разу, фактора некрозу пухлин α – у 4,1 і 3,7 разу, інтерлейкіну-4 – на 90,2 і 80,2%, інтерлейкіну-6 – у 2,9 і 3,0 рази, трансформувального фактора росту β_1 – у 3,2 і 3,7 разу. Рівень у кірковій речовині нирок інтерлейкіну-10 відповідав контрольним величинам.

Через 4 міс. кількість інтерлейкіну-2 та інтерлейкіну-12 у кортикальній тканині нирок щурів з артритом, яким виконували пересадку ембріональних прогеніторних клітин, була більшою за таку у інтактних і контрольних тварин відповідно у 2,3 і 1,9 разу та 2,3 і 2,0 рази. Внутрішньонирковий рівень інтерферону- γ від контрольних показників не відрізнявся, так само, як і рівень фактора некрозу пухлин α . Уміст у кірковій речовині нирок інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10 та трансформувального фактора росту β_1 перевищував такий у інтактних щурів і тварин контрольної групи відповідно у 2,4 і 2,3, 4,3 і 4,5, 2,2 і 2,0 та 7,1 і 6,0 разів.

Через 6 міс. у кортикальній тканині нирок щурів з артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, вміст інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-12, інтерферону- γ та інтерлейкіну-4 відповідав контрольним величинам.

Рівень фактора некрозу пухлин α був на 89,4% більшим, аніж у інтактних щурів, і достовірно від показників у тварин групи контролю не відрізнявся. Кількість у тканині нирок інтерлейкіну-6 виявилась вищою відповідно у 5,3 і 5,5 разу, інтерлейкіну-10 – у 2,5 і 2,3 разу, трансформувального фактора росту β_1 – у 5,9 і 5,0 разів.

Таблиця 6.2

Вплив трансплантації ембріональних прогеніторних клітин (ЕПК) на динаміку змін вмісту цитокінів у нирках щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($x \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини n=11	Контрольна група n=15	Артрит Пірсона+ЕПК 2 місяці, n=11 <i>1 група</i>	Артрит Пірсона +ЕПК 4 місяці, n=11 <i>2 група</i>	Артрит Пірсона+ЕПК 6 місяців, n=20 <i>3 група</i>	Артрит Пірсона +ЕПК 12 місяців, n=20 <i>4 група</i>
1	2	3	4	5	6	7
Інтерлейкін-2, нг /1 мг білка	0,109±0,022	0,131±0,021 p>0,4	0,498±0,084 p<0,001 p _к <0,001	0,254±0,043 p<0,01 p _к <0,02 p ₁ <0,02	0,217±0,059 p>0,1 p _к >0,2 p ₁ <0,01 p ₂ >0,6	0,169±0,045 p>0,3 p _к >0,4 p ₁ <0,001 p ₂ >0,2 p ₃ >0,5
Інтерлейкін-12, нг /1 мг білка	0,073±0,015	0,085±0,013 p>0,5	0,232±0,065 p<0,05 p _к <0,02	0,167±0,038 p<0,05 p _к <0,05 p ₁ >0,3	0,124±0,028 p>0,2 p _к >0,2 p ₁ >0,08 p ₂ >0,3	0,095±0,021 p>0,4 p _к >0,7 p ₁ <0,05 p ₂ >0,08 p ₃ >0,4
Інтерферон-γ, нг /1 мг білка	0,157±0,026	0,164±0,025 p>0,8	0,404±0,072 p<0,01 p _к <0,01	0,271±0,067 p>0,1 p _к >0,1 p ₁ >0,1	0,210±0,050 p>0,4 p _к >0,4 p ₁ <0,05 p ₂ >0,4	0,183±0,046 p>0,6 p _к >0,7 p ₁ <0,02 p ₂ >0,2 p ₃ >0,6
Фактор некрозу пухлин α, нг /1 мг білка	0,216±0,037	0,239±0,041 p>0,6	0,895±0,176 p<0,01 p _к <0,001	0,422±0,115 p>0,1 p _к >0,1 p ₁ <0,05	0,409±0,066 p<0,05 p _к >0,05 p ₁ <0,01 p ₂ >0,9	0,298±0,043 p>0,2 p _к >0,3 p ₁ <0,001 p ₂ >0,2 p ₃ >0,1

Продовження табл. 6.2

1	2	3	4	5	6	7
Інтерлейкін-4, нг /1 мг білка	0,386±0,072	0,406±0,079 p>0,8	0,734±0,109 p<0,02 p _к <0,05	0,922±0,160 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ >0,3	1,076±0,183 p>0,08 p _к >0,05 p ₁ >0,3 p ₂ >0,7	0,983±0,155 p<0,02 p _к <0,01 p ₁ >0,2 p ₂ >0,8 p ₃ >0,7
Інтерлейкін-6, нг /1 мг білка	0,152±0,029	0,147±0,025 p>0,8	0,447±0,072 p<0,01 p _к <0,001	0,661±0,095 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,8	0,802±0,137 p<0,01 p _к <0,001 p ₁ >0,07 p ₂ >0,4	0,835±0,129 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ >0,3 p ₃ >0,8
Інтерлейкін-10, нг /1 мг білка	0,419±0,073	0,456±0,080 p>0,7	0,729±0,138 p>0,06 p _к >0,08	0,914±0,162 p<0,02 p _к <0,02 p ₁ >0,3	1,028±0,179 p<0,05 p _к <0,02 p ₁ >0,2 p ₂ >0,6	1,245±0,203 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ >0,08 p ₂ >0,2 p ₃ >0,4
Трансформува льний фактор росту β ₁ , нг /1 мг білка	0,063±0,011	0,075±0,013 p>0,5	0,203±0,054 p<0,02 p _к <0,02	0,450±0,081 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,05	0,372±0,092 p<0,05 p _к <0,01 p ₁ >0,2 p ₂ >0,5	0,416±0,088 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ >0,1 p ₂ >0,8 p ₃ >0,7

Примітки:

p – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин;

p_к – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у щурів контрольної групи;

p_{1,2,3} – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у відповідній дослідній групі;

n – кількість тварин у групі.

Через 12 міс. з боку внутрішньониркового кортикального вмісту таких цитокінів, як інтерлейкін-2, інтерлейкін-12, інтерферон- γ і фактор некрозу пухлин α змін відносно контрольних показників не спостерігалось. Рівень у кірковій речовині нирок інтерлейкіну-4 перевищував такий у інтактних і контрольних щурів відповідно у 2,5 і 2,4 разу, інтерлейкіну-6 – у 5,5 і 5,7 разу, інтерлейкіну-10 – у 3,0 і 2,7 разу, трансформувального фактора росту β_1 – у 6,6 і 5,5 разу.

Аналізуючи динаміку змін вмісту інтерлейкіну-2 у кортикальній тканині нирок щурів з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини, варто зазначити, що початкове різке підвищення цього показника через 4 міс. змінювалось дворазовим зниженням, а через 6 і 12 міс. рівень інтерлейкіну-2 у нирках не відрізнявся від контролю. Цілком аналогічна динаміка спостерігалась з боку вмісту у кірковій речовині нирок інтерлейкіну-12, інтерферону- γ та фактора некрозу пухлин α (див. табл. 6.2, рис. 6.10).

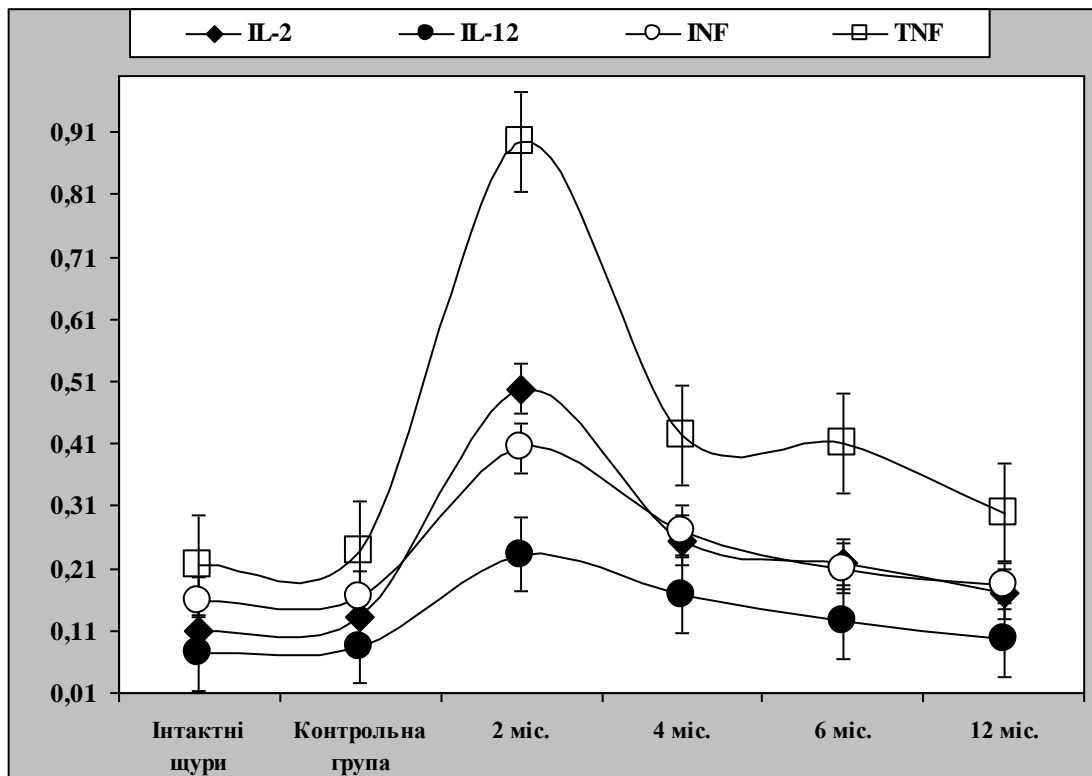


Рис. 6.10. Вплив трансплантації ембріональних прогеніторних клітин на динаміку змін вмісту інтерлейкіну-2 (IL-2), інтерлейкіну-12 (IL-12), інтерферону- γ (INF) і фактора некрозу пухлин α (TNF) у кортикальній тканині нирок щурів з артритом (нг / 1 мг білка).

Рівень інтерлейкіну-4 у кортикальній тканині нирок щурів з артритом, які отримували внутрішньовенне введення ембріональних прогеніторних клітин, через 2 міс. спостереження суттєво перевищував контрольні показники, через 4, 6 і 12 міс. досягав величин, значно більших за такі у інтактних і контрольних тварин. Тобто впродовж всього періоду дослідження у нирках зберігався стало високий рівень інтерлейкіну-4, що було характерним й для вмісту у кірковій речовині нирок інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10 та трансформувального фактора росту β_1 (див. табл. 6.2, рис. 6.11).

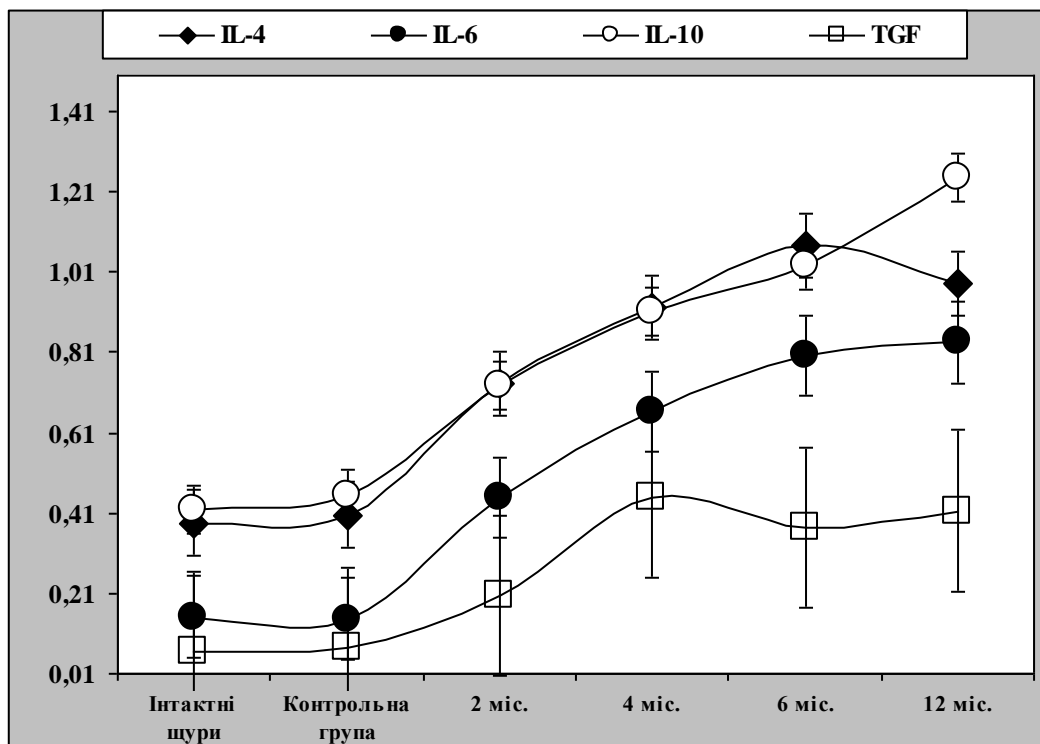


Рис. 6.11. Вплив трансплантації ембріональних прогеніторних клітин на динаміку змін вмісту інтерлейкіну-4 (IL-4), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-10 (IL-10) і трансформувального фактора росту β_1 (ТПФ) у кортикальній тканині нирок щурів з артритом (нг /1 мг білка).

Упродовж всього періоду дослідження у щурів з артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, інтенсивність лізису азоальбуміну і азоказеїну в кірковій речовині нирок була значно нижчою за таку у псевдолікованих тварин: через 2 міс. відповідно на 43,7 і 46,9 %, через 4 міс. – на 41,9 % й у 2,1 разу, через 6 міс. – у 2,4 і 3,0 рази, через 12 міс. – у 9,9 і 11,7 разу (табл. 6.3, рис. 6.12, 6.13).

Таблиця 6.3

Порівняльний аналіз динаміки змін тканинного протеолізу, фібринолізу і ліпопероксидації в нирках досліджуваних груп щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Досліджувані групи	Термін від початку моделювання артриту Пірсона			
		2 місяці	4 місяці	6 місяців	12 місяців
1	2	3	4	5	6
Лізис азоальбуміну, мкг /1 г білка за 1 год.	Артрит	192,15±9,30 n=11	105,17±5,58 n=11	174,20±8,31 n=25	349,60±15,95 n=25
	Артрит + ЕПК	108,12±4,69 n=15 p<0,001	61,09±3,15 n=11 p<0,001	72,32±3,63 n=30 p<0,001	35,14±2,27 n=30 p<0,001
Лізис азоказеїну, мкг /1 г білка за 1 год.	Артрит	214,31±11,06 n=11	113,96±6,10 n=11	190,13±9,52 n=25	410,82±33,16 n=25
	Артрит + ЕПК	113,90±6,56 n=15 p<0,001	55,21±3,16 n=11 p<0,001	63,49±3,40 n=30 p<0,001	37,07±2,39 n=30 p<0,001
Лізис азоколу, мкг /1 г білка за 1 год.	Артрит	106,89±6,21 n=11	64,30±4,55 n=11	5,31±0,90 n=25	2,76±0,43 n=25
	Артрит + ЕПК	71,82±3,05 n=15 p<0,001	33,94±2,08 n=11 p<0,001	37,25±3,21 n=30 p<0,001	13,92±1,78 n=30 p<0,001
Сумарна фібринолітична активність, мкг азофібрину /1 г білка за 1 год.	Артрит	23,47±2,49 n=11	18,63±1,55 n=11	23,68±2,76 n=25	28,21±3,40 n=25
	Артрит + ЕПК	18,82±1,40 n=15 p>0,09	20,72±1,23 n=11 p>0,3	24,02±1,38 n=30 p>0,9	15,31±0,75 n=30 p<0,001

Продовження табл. 6.3

1	2	3	4	5	6
Неферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину /1 г білка за 1 год.	Артрит	19,39±2,16 n=11	12,18±0,97 n=11	19,90±2,49 n=25	25,26±3,10 n=25
	Артрит + ЕПК	9,45±0,93 n=15 p<0,001	7,00±0,25 n=11 p<0,001	8,14±0,33 n=30 p<0,001	6,41±0,28 n=30 p<0,001
Ферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину /1 г білка за 1 год.	Артрит	4,08±0,43 n=11	6,45±0,39 n=11	3,78±0,28 n=25	2,95±0,33 n=25
	Артрит + ЕПК	9,37±0,51 n=15 p<0,001	13,72±0,96 n=11 p<0,001	15,88±1,05 n=30 p<0,001	8,90±0,43 n=30 p<0,001
Дієнові кон'югати, нмоль /1 г білка	Артрит	0,381±0,019 n=11	0,162±0,009 n=11	0,379±0,035 n=25	0,420±0,046 n=25
	Артрит + ЕПК	0,236±0,019 n=15 p<0,001	0,103±0,006 n=11 p<0,001	0,099±0,005 n=30 p<0,001	0,082±0,004 n=30 p<0,001
Малоновий діальдегід, нмоль /1 г білка	Артрит	0,469±0,049 n=11	0,250±0,017 n=11	0,499±0,052 n=25	0,575±0,064 n=25
	Артрит + ЕПК	0,329±0,015 n=15 p<0,01	0,172±0,008 n=11 p<0,001	0,159±0,006 n=30 p<0,001	0,122±0,006 n=30 p<0,001

Примітки:

ЕПК – ембріональні прогеніторні клітини;

p – ступінь достовірності різниць показників у досліджуваних групах тварин;

n – кількість тварин у групі.

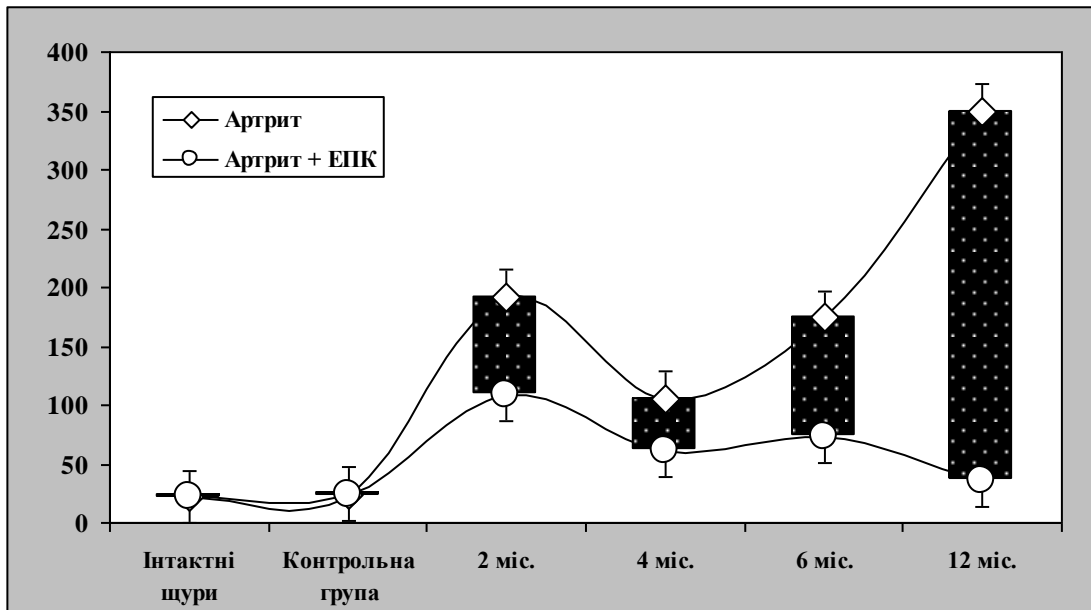


Рис. 6.12. Динаміка змін лізису низькомолекулярних білків у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (мкг азоальбуміну/ 1 г білка за 1 год.)

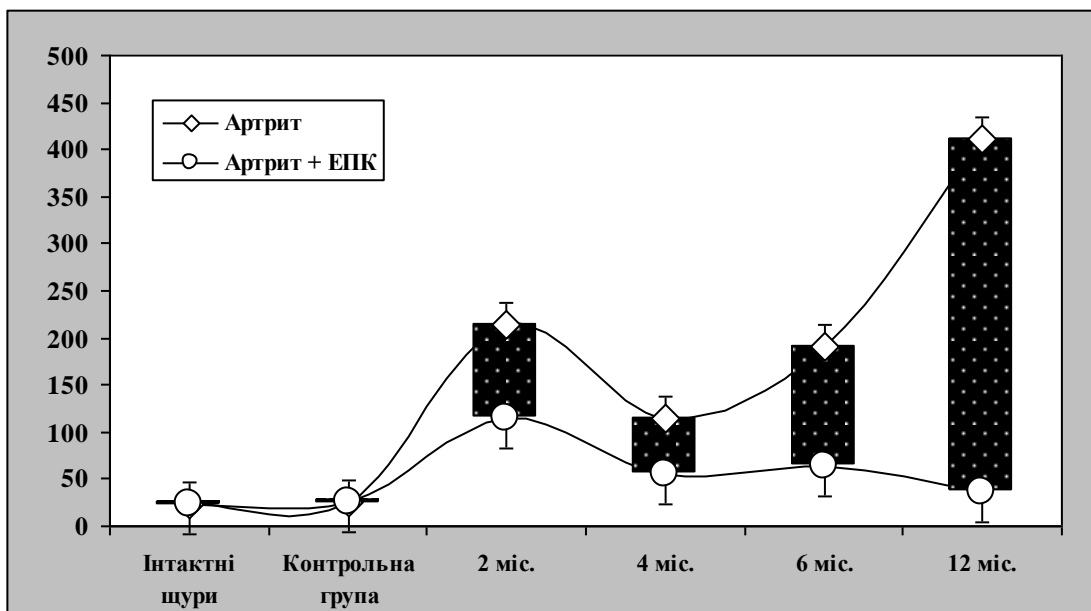


Рис. 6.13. Динаміка змін лізису високомолекулярних білків у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (мкг азоказеїну/ 1 г білка за 1 год.).

Водночас тканинний лізис азоколу, який через 2 і 4 міс. також був меншим у щурів дослідної групи (відповідно на 32,8 і 47,2 %), через 6 і 12 міс. виявився в 7,0 і 5,0 разів більшим у тварин з артритом Пірсона, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини (див. табл. 6.3, рис. 6.14). Сумарна фібринолітична активність у тканині нирок протягом експерименту практично не відрізнялась, лише наприкінці досліду сумарна інтенсивність фібринолізу була на 45,7 % меншою у щурів дослідної групи (рис. 6.15).

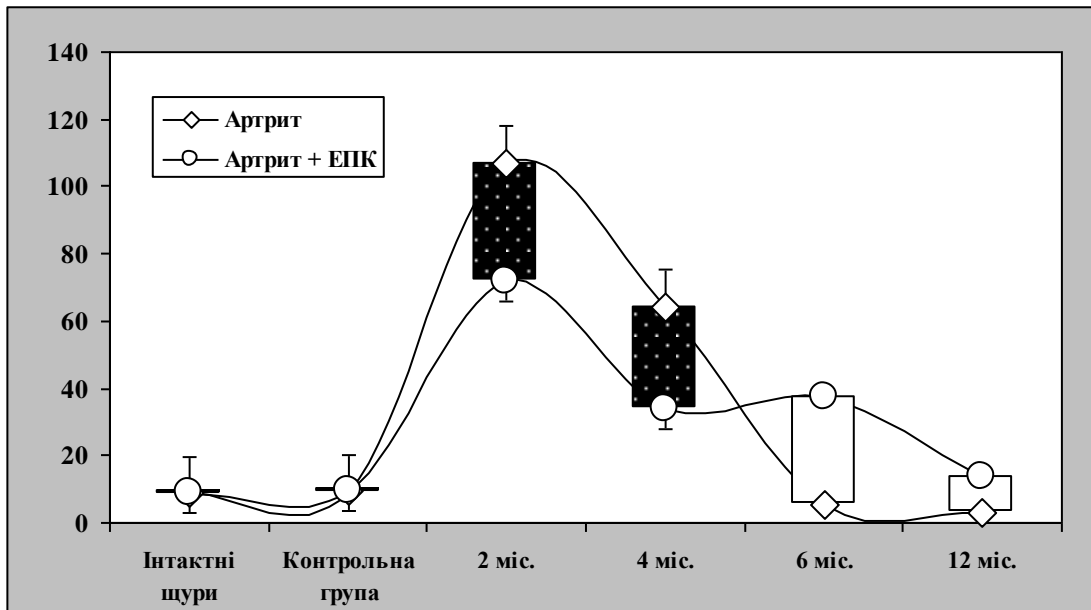


Рис. 6.14. Динаміка змін колагенолітичної активності у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (мкг азоколу/ 1 г білка за 1 год.).

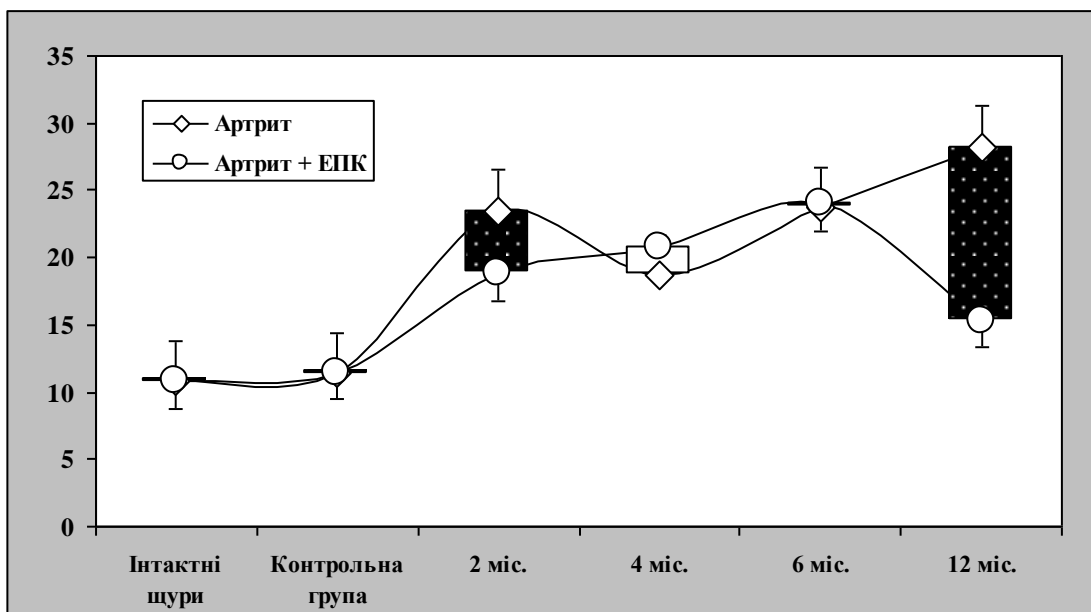


Рис. 6.15. Динаміка змін сумарної фібринолітичної активності у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (мкг азофібрину/ 1 г білка за 1 год.).

Неферментативний фібриноліз впродовж всього спостереження у тварин з артритом, які отримували ембріональні прогеніторні клітини, був меншим за такий у щурів групи порівняння: через 2 міс. – у 2,1 разу, через 4 міс. – на 42,5%, через 6 міс. – у 2,4 разу, через 12 міс. – у 3,9 разу (рис. 6.16), тоді як ензиматичний лізис фібрину, навпаки, був більшим відповідно до строків дослідження у 2,3, 2,1, 4,2 і 3,0 рази (рис. 6.17).

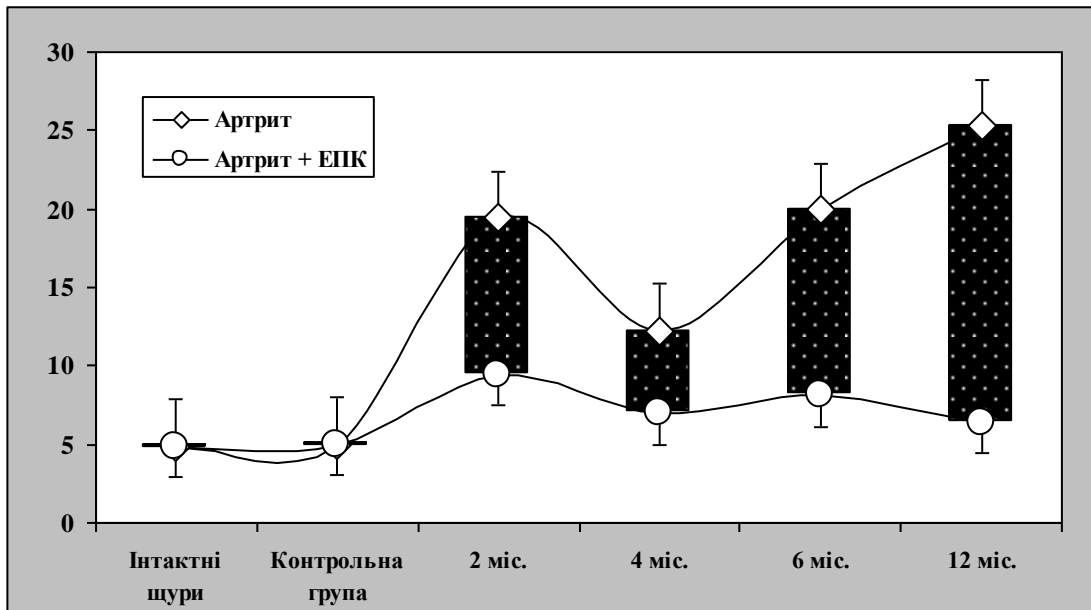


Рис. 6.16. Динаміка змін неферментативної фібринолітичної активності у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (мкг азофібрину/ 1 г білка за 1 год.).

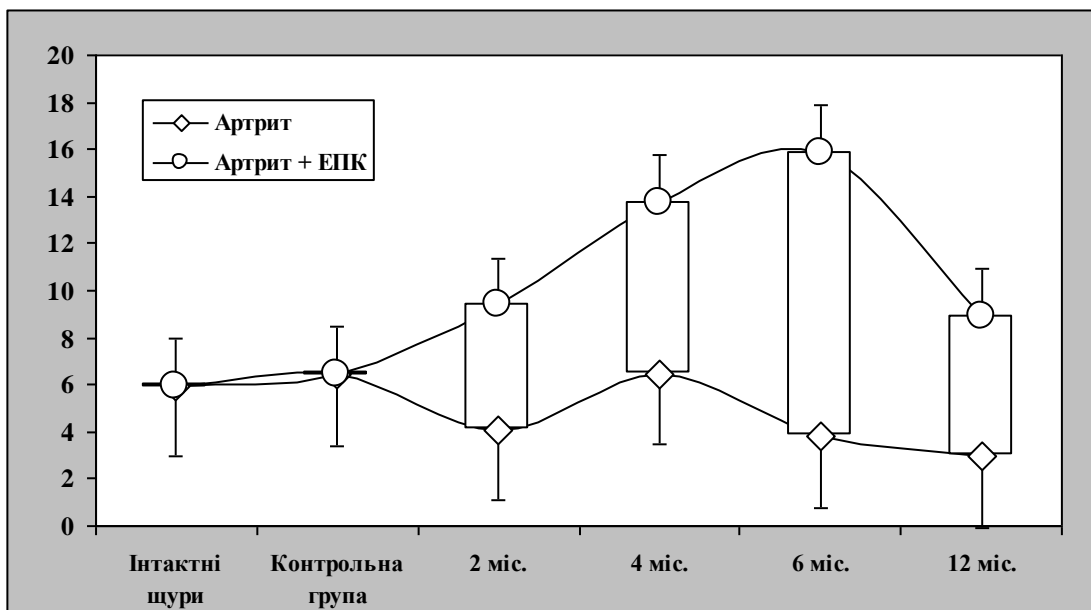


Рис. 6.17. Динаміка змін ферментативної фібринолітичної активності у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (мкг азофібрину/ 1 г білка за 1 год.).

Уміст у кортикальній тканині нирок таких продуктів пероксидного окислення ліпідів, як дієнові кон'югати і малоновий діальдегід, протягом всього періоду спостереження був значно меншим у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини: через 2 міс. – відповідно на 38,1 і 29,9%, через 4 міс. – на 36,4 і 31,2%, через 6 міс. – у 3,8 і 3,1 разу, через

12 міс. – у 5,1 і 4,7 разу (рис. 6.18, 6.19).

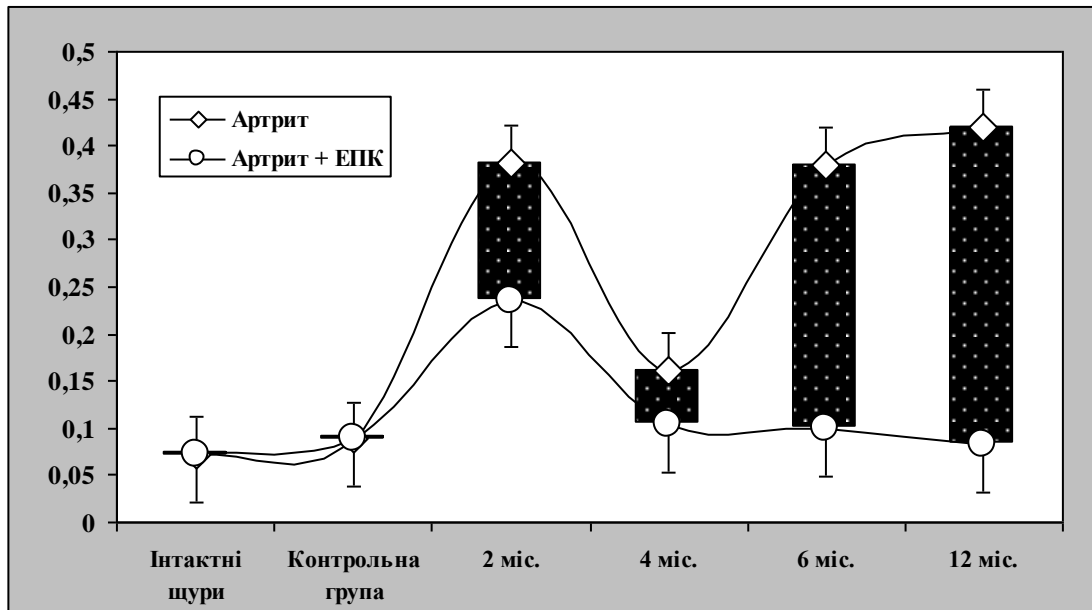


Рис. 6.18. Динаміка змін вмісту дієнових кон'югатів у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (нмоль/ 1 г білка).

Результати порівняльного аналізу динаміки змін вмісту цитокінів у кортикальній тканині нирок у тварин досліджуваних груп наведені у таблиці 6.4. Рівень інтерлейкіну-2 в кірковій речовині нирок щурів з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини, через 2 і 4 міс. не відрізнявся від показників у псевдолікованих тварин групи порівняння, проте через 6 і 12 міс. виявився меншим за такі відповідно у 2,9 і 4,5 разу (рис. 6.20). Аналогічна динаміка спостерігалась й з боку змін вмісту в кортикальній тканині нирок інтерлейкіну-12 та інтерферону- γ , який через 6 і 12 міс. був відповідно у 3,5 і 6,4 та 3,5 і 4,9 разу меншим у щурів дослідної групи (рис. 6.21, 6.22).

Кількість фактора некрозу пухлин α у нирковій тканині щурів з артритом Пірсона, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини, через 2 і 4 міс. відповідає такої у псевдолікованих тварин, однак через 6 і 12 міс. внутрішньонирковий рівень фактора некрозу пухлин α виявився відповідно у 3,2 і 5,2 разу меншим у щурів дослідної групи (табл. 6.4, рис. 6.23).

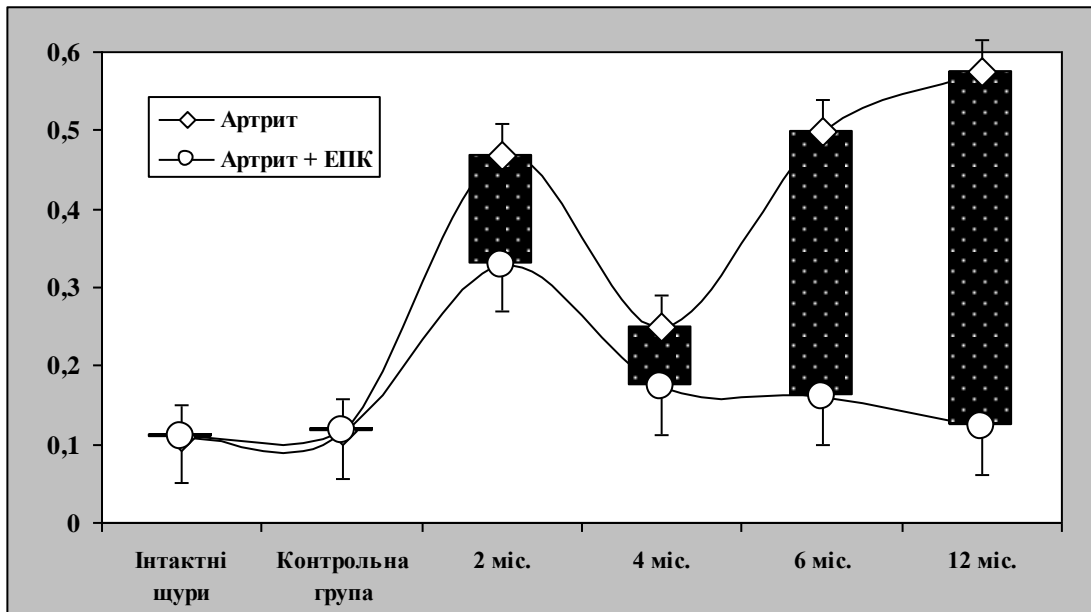


Рис. 6.19. Динаміка змін вмісту малонового діальдегіду у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (нмоль/ 1 г білка).

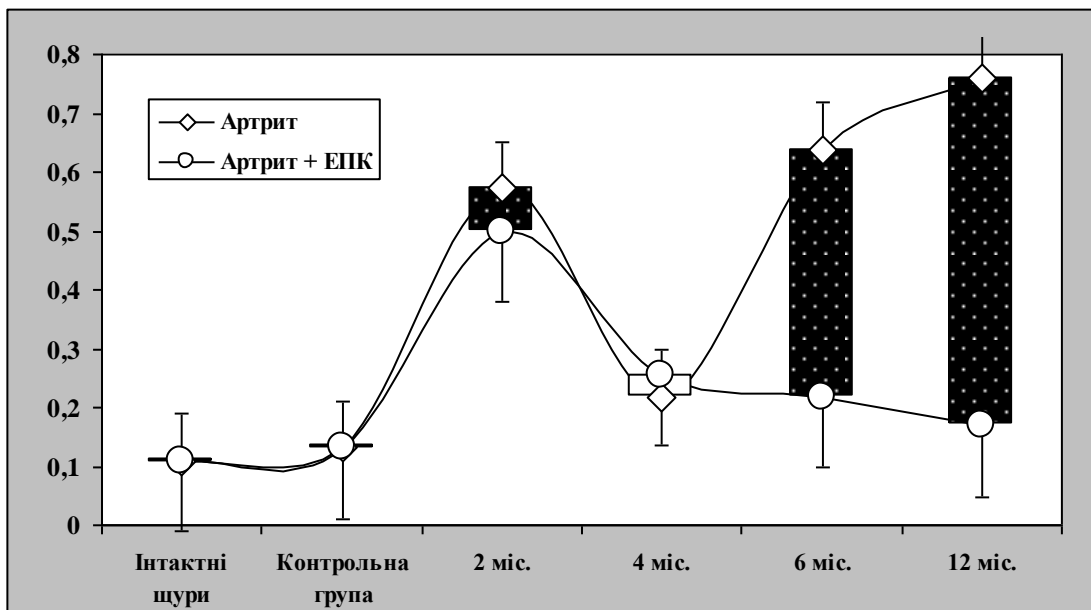


Рис. 6.20. Динаміка змін вмісту інтерлейкіну-2 у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (нг/ 1 мг білка).

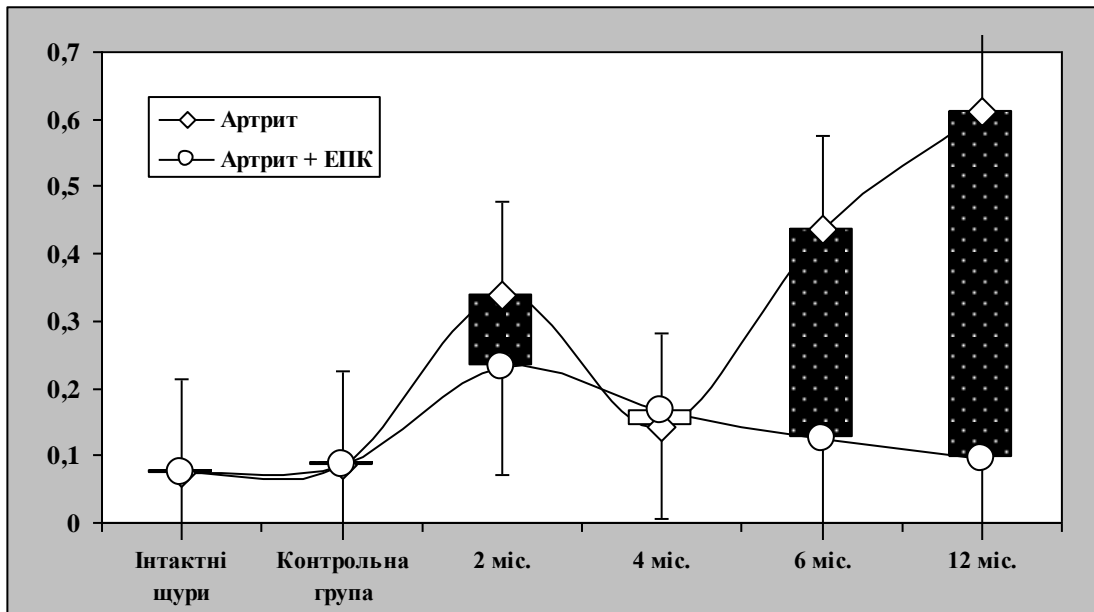


Рис. 6.21. Динаміка змін вмісту інтерлейкіну-12 у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (нг/ 1 мг білка).

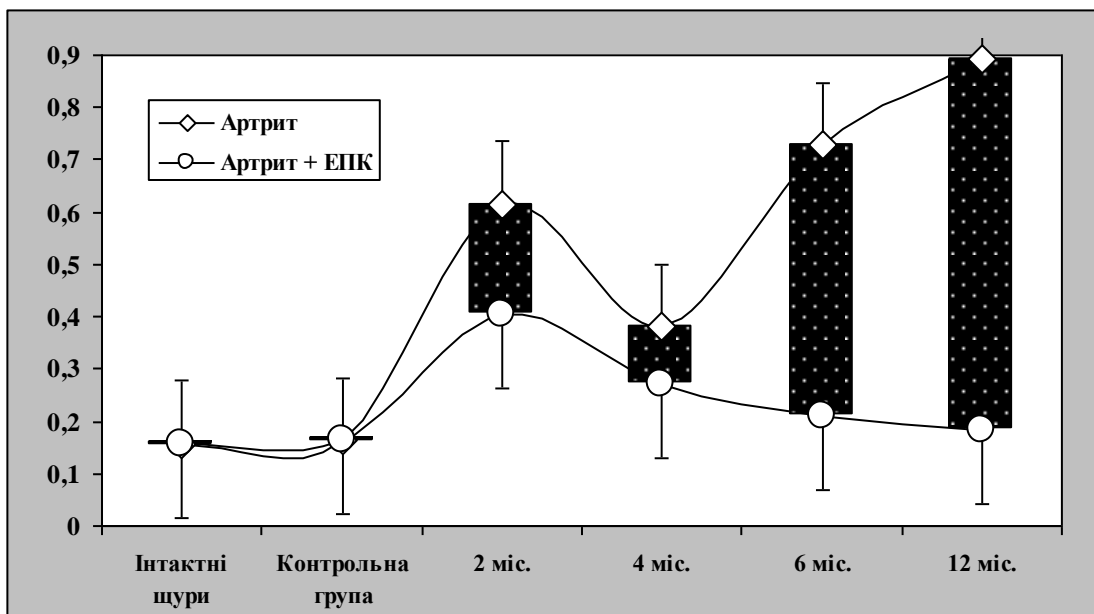


Рис. 6.22. Динаміка змін вмісту інтерферону- γ у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (нг/ 1 мг білка)

Таблиця 6.4

Порівняльний аналіз динаміки змін вмісту цитокінів у нирках досліджуваних груп щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Досліджувані групи	Термін від початку моделювання артриту Пірсона			
		2 місяці	4 місяці	6 місяців	12 місяців
1	2	3	4	5	6
Інтерлейкін-2, нг /1 мг білка	Артрит	0,572±0,166 n=11	0,218±0,087 n=11	0,638±0,119 n=20	0,759±0,154 n=20
	Артрит + ЕПК	0,498±0,084 n=11 p>0,6	0,254±0,043 n=11 p>0,7	0,217±0,059 n=20 p<0,01	0,169±0,045 n=20 p<0,001
Інтерлейкін-12, нг /1 мг білка	Артрит	0,339±0,089 n=11	0,141±0,042 n=11	0,436±0,088 n=20	0,612±0,181 n=20
	Артрит + ЕПК	0,232±0,065 n=11 p>0,3	0,167±0,038 n=11 p>0,6	0,124±0,028 n=20 p<0,01	0,095±0,021 n=20 p<0,01
Інтерферон-γ, нг /1 мг білка	Артрит	0,615±0,135 n=11	0,380±0,112 n=11	0,727±0,137 n=20	0,893±0,220 n=20
	Артрит + ЕПК	0,404±0,072 n=11 p>0,1	0,271±0,067 n=11 p>0,4	0,210±0,050 n=20 p<0,01	0,183±0,046 n=20 p<0,01
Фактор некрозу пухлин α, нг /1 мг білка	Артрит	1,108±0,202 n=11	0,543±0,130 n=11	1,291±0,317 n=20	1,548±0,338 n=20
	Артрит + ЕПК	0,895±0,176 n=11 p>0,4	0,422±0,115 n=11 p>0,4	0,409±0,066 n=20 p<0,02	0,298±0,043 n=20 p<0,001

Продовження табл. 6.4

1	2	3	4	5	6
Інтерлейкін-4, нг /1 мг білка	Артрит	0,512±0,095 n=11	0,949±0,165 n=11	0,424±0,089 n=20	0,408±0,060 n=20
	Артрит + ЕПК	0,734±0,109 n=11 p>0,1	0,922±0,160 n=11 p>0,9	1,076±0,183 n=20 p<0,01	0,983±0,155 n=20 p<0,01
Інтерлейкін-6, нг /1 мг білка	Артрит	0,239±0,041 n=11	0,419±0,077 n=11	0,196±0,055 n=20	0,172±0,043 n=20
	Артрит + ЕПК	0,447±0,072 n=11 p<0,05	0,661±0,095 n=11 p>0,06	0,802±0,137 n=20 p<0,001	0,835±0,129 n=20 p<0,001
Інтерлейкін-10, нг /1 мг білка	Артрит	0,576±0,099 n=11	0,830±0,131 n=11	0,515±0,096 n=20	0,490±0,104 n=20
	Артрит + ЕПК	0,729±0,138 n=11 p>0,3	0,914±0,162 n=11 p>0,6	1,028±0,179 n=20 p<0,05	1,245±0,203 n=20 p<0,01
Трансформувальний фактор росту β ₁ , нг /1 мг білка	Артрит	0,156±0,024 n=11	0,230±0,043 n=11	0,188±0,032 n=20	0,171±0,035 n=20
	Артрит + ЕПК	0,203±0,054 n=11 p>0,4	0,450±0,081 n=11 p<0,05	0,372±0,092 n=20 p>0,07	0,416±0,088 n=20 p<0,02

Примітки:

ЕПК – ембріональні прогеніторні клітини;

p – ступінь достовірності різниць показників у досліджуваних групах тварин;

n – кількість тварин у групі.

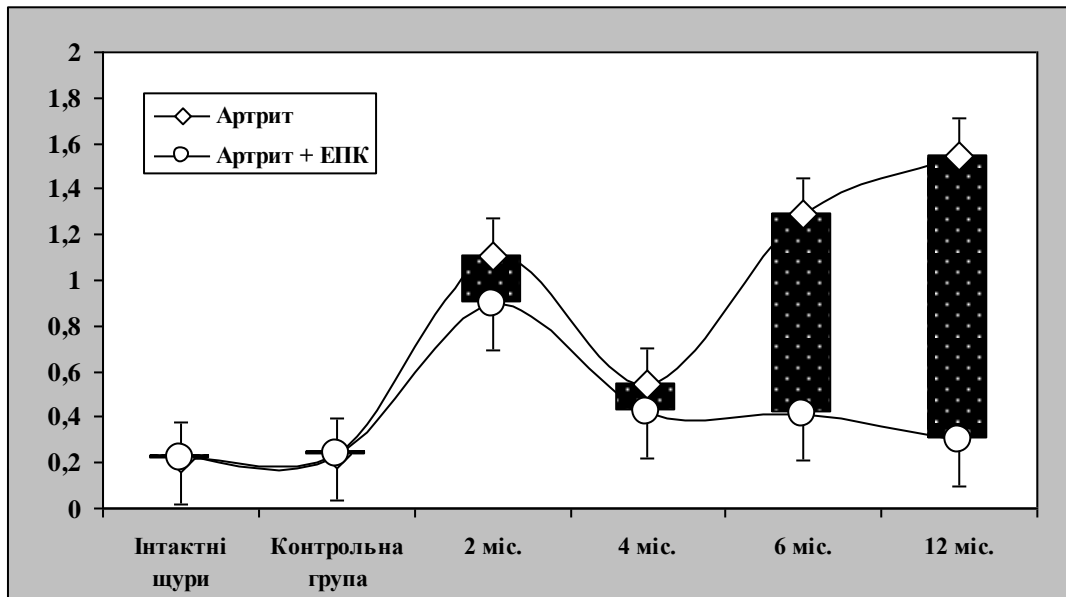


Рис. 6.23. Динаміка змін вмісту фактора некрозу пухлин α у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (нг/ 1 мг білка).

Уміст у кірковій речовині нирок інтерлейкіну-4 у ті самі строки спостереження, навпаки, був відповідно у 2,5 і 2,4 разу більшим у щурів з артритом, які отримували ембріональні прогеніторні клітини (див. табл. 6.4, рис. 6.24).

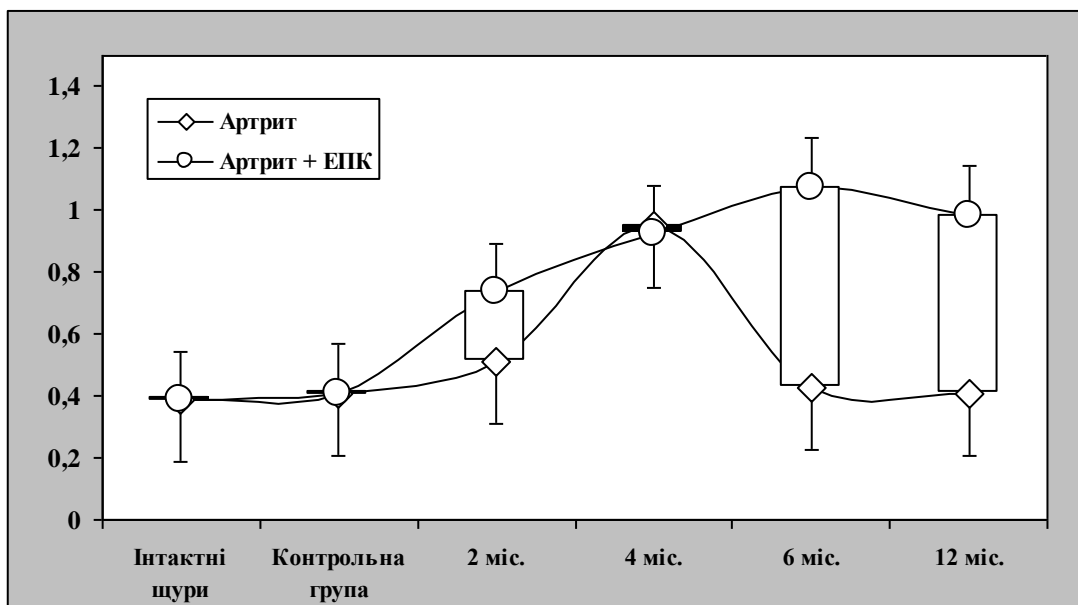


Рис. 6.24. Динаміка змін вмісту інтерлейкіну-4 у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (нг/ 1 мг білка).

У останніх також відмічався більш високий внутрішньонирковий рівень інтерлейкіну-6, який через 2, 6 і 12 міс. перевищував відповідні показники у тварин групи порівняння в 1,9, 4,1 і 4,9 разу (див. табл. 6.4, рис. 6.25).

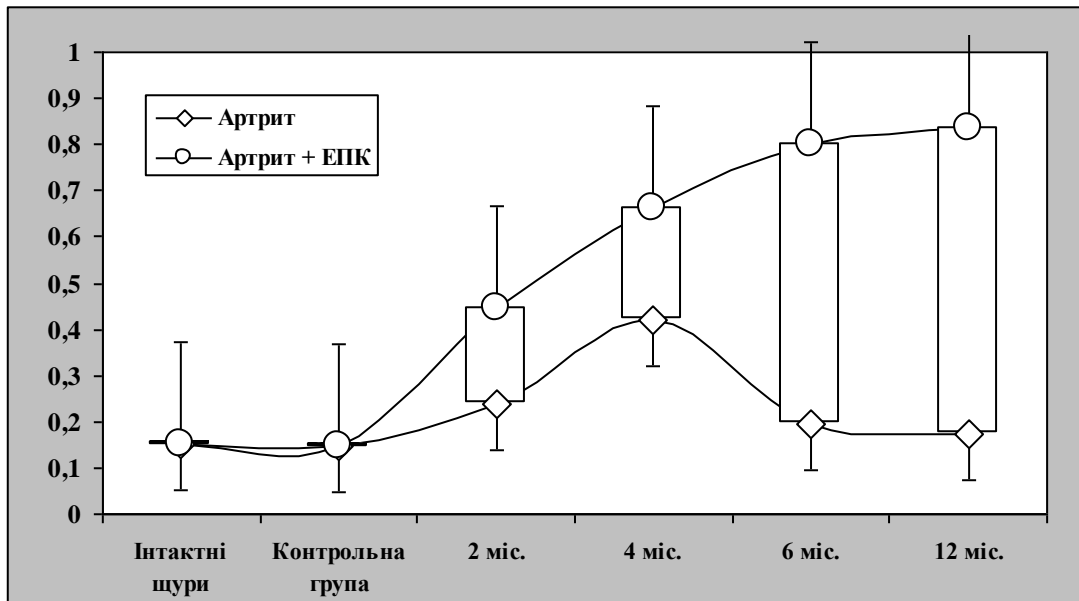


Рис. 6.25. Динаміка змін вмісту інтерлейкіну-6 у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (нг/ 1 мг білка).

Кількість інтерлейкіну-10 у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп не відрізнялась через 2 і 4 міс. дослідження, проте надалі, через 6 і 12 міс. рівень цього цитокіну виявився відповідно у 2,0 і 2,5 рази більшим у тварин, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини (див. табл. 6.4, рис. 6.26).

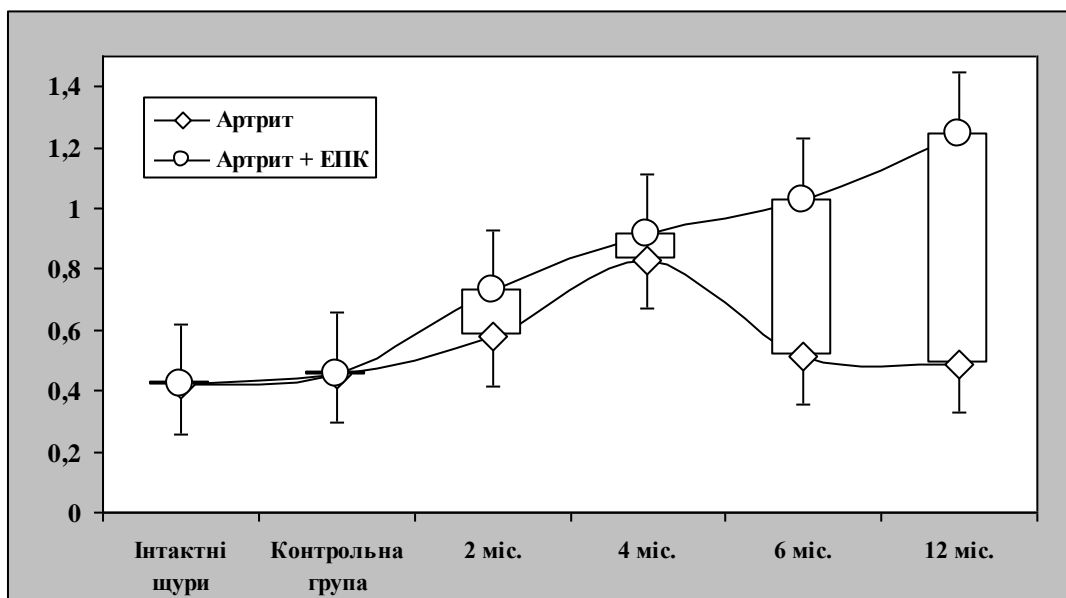


Рис. 6.26. Динаміка змін вмісту інтерлейкіну-10 у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (нг/ 1 мг білка).

Через 2 міс. дослідження вміст трансформувального фактора росту β_1 у кірковій речовині нирок щурів дослідної групи відповідав такому у псевдолікованих тварин, через 4 міс. – був вдвічі більшим, через 6 міс.

достовірних міжгрупових розбіжностей не спостерігалось, через 12 міс. кількість трансформувального фактора росту β_1 була у 2,4 разу вищою у щурів з артритом Пірсона, яким внутрішньовенно вводили ембріональні прогеніторні клітини (див. табл. 6.4, рис. 6.27).

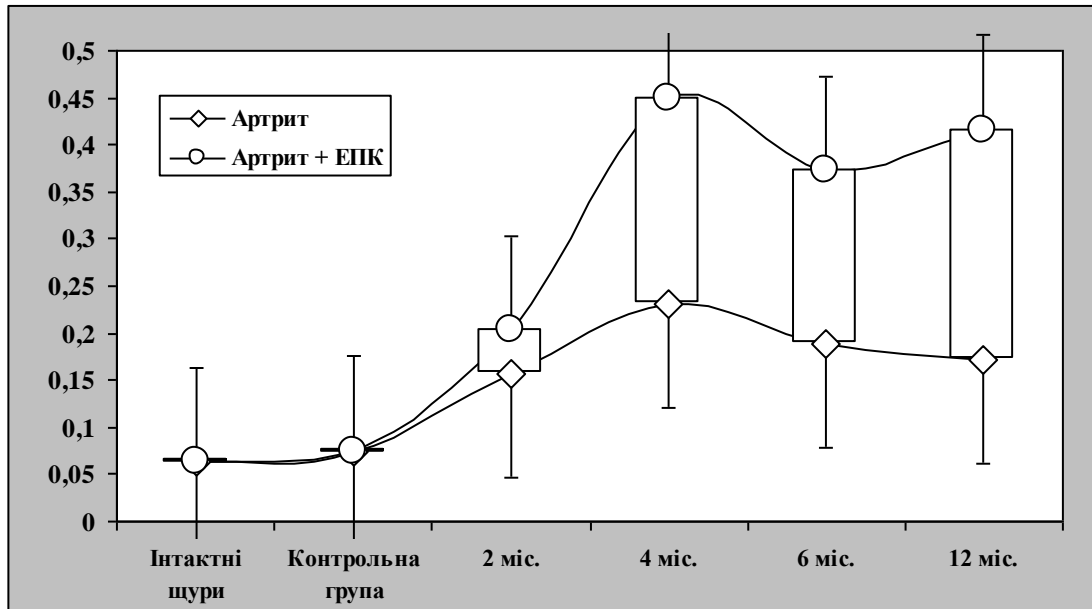


Рис. 6.27. Динаміка змін вмісту трансформувального фактора росту β_1 у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп (мкг/ 1 мг білка).

Таким чином, результати порівняльного аналізу свідчать, що коридор розбіжностей показників інтенсивності внутрішньо ниркових процесів протеолізу, фібринолізу і ліпопероксидації, а також вмісту цитокінів у кортикальній тканині нирок у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, та у псевдолікованих тварин перманентно розширюється через 4 міс. від початку експерименту.

Виходячи з результатів дослідження протеолізу, фібринолізу, ліпопероксидації і вмісту в нирках цитокінів у тварин з артритом Пірсона, котрим вводили ембріональні прогеніторні клітини, та у псевдолікованих щурів, які свідчать про початок розширення коридору розбіжностей показників у зазначених досліджуваних групах через 4 міс. спостереження, доцільним було визначити гістологічні зміни в нирках саме в цей період досліду. Через 4 міс. у нирках псевдолікованих щурів спостерігалась виражена зерниста дистрофія епітелію звивистих каналців з некробіозом окремих епітеліоцитів і лізисом ядер у них (рис. 6.28).

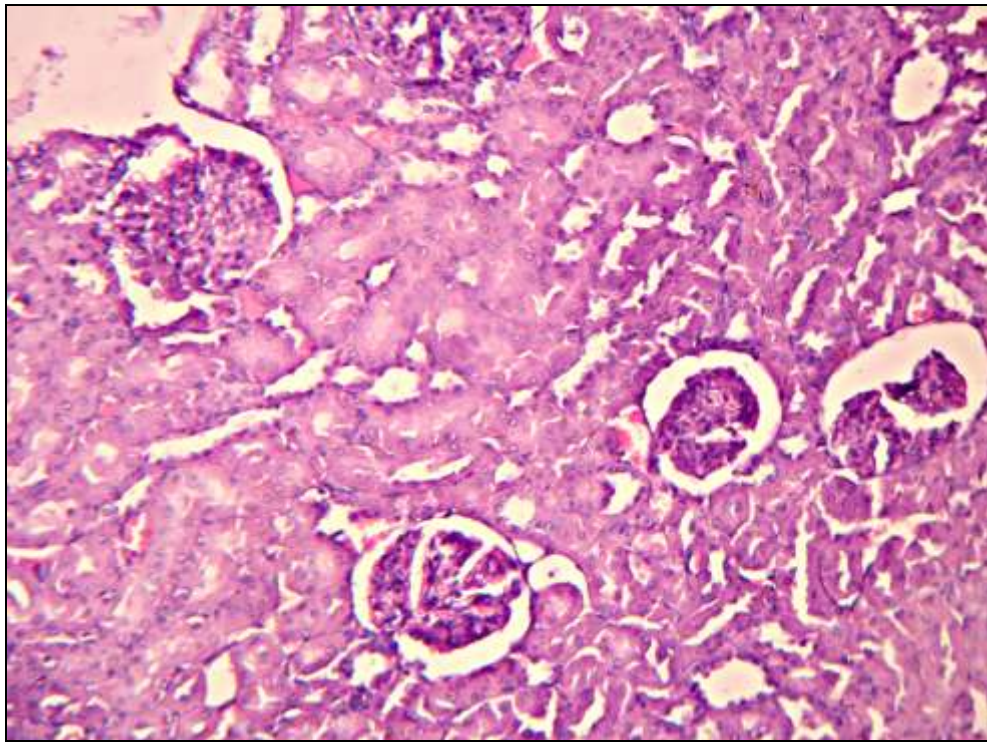


Рис. 6.28. Нирка псевдолікованого щура з артритом Пірсона через 4 міс. від початку експерименту. Гематоксилин-еозин. $\times 200$.

Через 12 міс. у просвіті окремих канальців виявлялась рідина, що містила білок, еритроцити, циліндри. Відмічалось повнокрів'я мікросудин з дрібновогнищевими крововиливами в паренхіму й окремі клубочки. Тканина нирки місцями була набряклою, окремі клубочки гіпотрофовані. Частина клубочків була некротизованою. Спостерігалась макрофаго-моноцитарно-лімфоїдна інфільтрація (рис. 6.29, 6.30).

У нирках щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, через 4 міс., окрім дистрофії епітелію звивистих канальців і локусів некротичних змін, спостерігались фібропластичні зміни в клубочках і стромі нирок: мікрозлуки капілярних петель клубочків, проліферація фібробластів у клубочках, дрібні вогнищеві лімфо-плазмоцитарні інфільтрати в стромі нирок. В окремих канальцях виявлялись циліндри (рис. 6.31).

Кількість і розміри клубочків зменшувались. Відмічався некроз окремих клубочків. Судини були розширеними, повнокровними. Спостерігався діapedез еритроцитів (рис. 6.32). Через 12 міс. дослідження у тварин дослідної групи гістологічна структура нирок наближалась до нормальної (рис. 6.33).

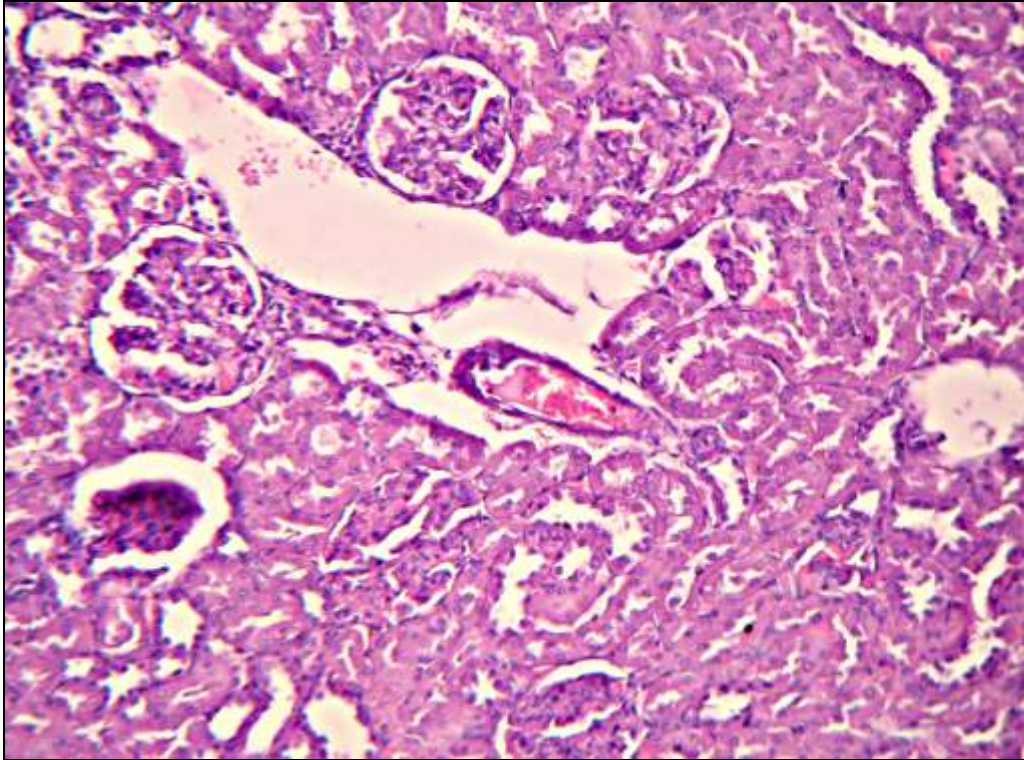


Рис. 6.29. Нирка псевдолікованого щура з артритом Пірсона через 12 міс. від початку експерименту. Гематоксилин-еозин. $\times 200$.

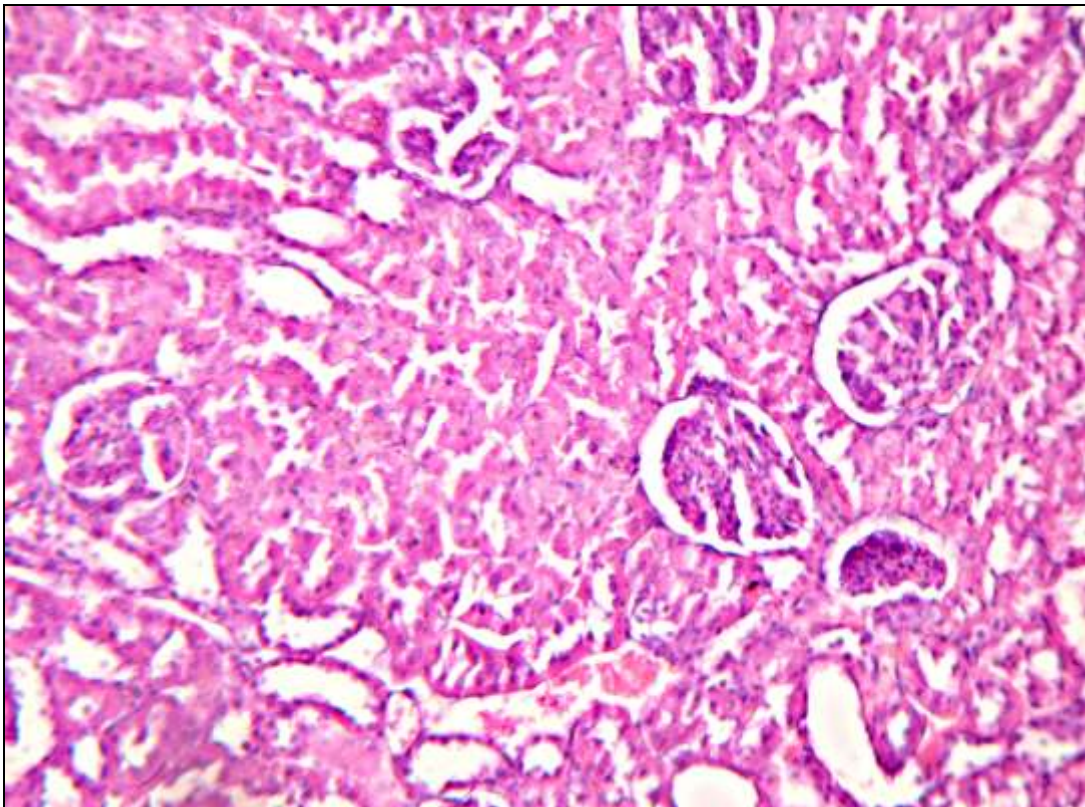


Рис. 6.30. Нирка псевдолікованого щура з артритом Пірсона через 12 міс. від початку експерименту. Гематоксилин-еозин. $\times 200$.

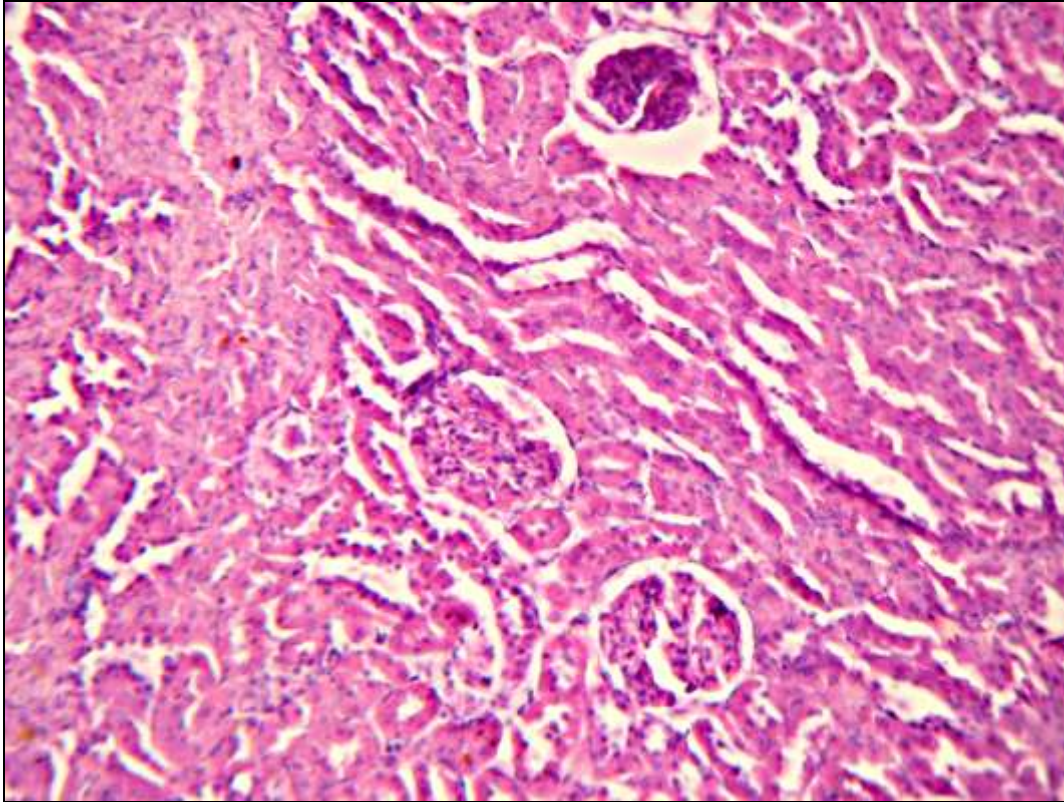


Рис. 6.31. Нирка щура з артритом Пірсона, котрому трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, через 4 міс. від початку експерименту. Гематоксилин-еозин. $\times 200$

У підсумку результатів даного розділу дослідження зазначимо, що:

1. Упродовж всього періоду дослідження у щурів з артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, інтенсивність лізису азоальбуміну і азоказеїну в кірковій речовині нирок є значно нижчою за таку у псевдолікованих тварин: через 2 міс. відповідно на 44 і 47 %, через 4 міс. – на 42 % й у 2,1 разу, через 6 міс. – у 2,4 і 3,0 рази, через 12 міс. – у 9,9 і 11,7 разу. Водночас тканинний лізис азоколу, який через 2 і 4 міс. також є меншим у щурів дослідної групи відповідно на 33 і 47 %, через 6 і 12 міс. виявляється у 7,0 і 5,0 разів більшим у тварин з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини.

2. У досліджуваних групах щурів з артритом Пірсона сумарна фібринолітична активність у кортикальній тканині нирок протягом експерименту практично не відрізняється, лише наприкінці досліду сумарна інтенсивність тканинного фібринолізу є на 46 % меншою у щурів дослідної групи. Неферментативна

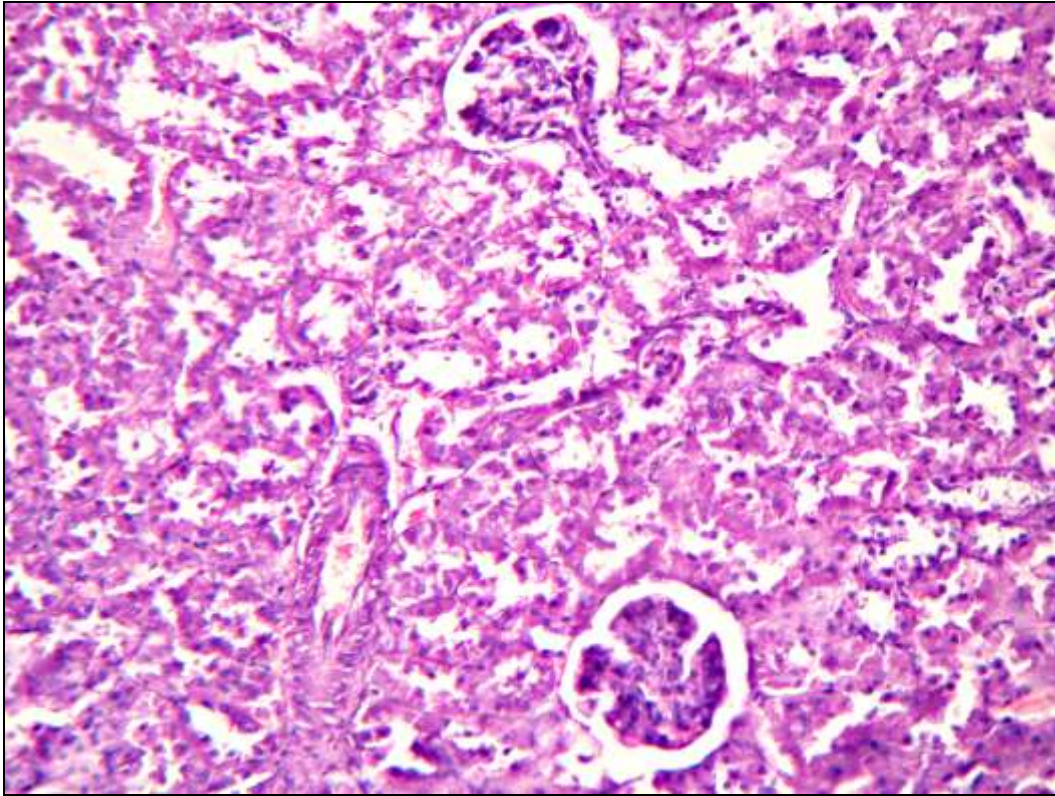


Рис. 6.32. Нирка щура з артритом Пірсона, котрому трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, через 4 міс. від початку експерименту. Гематоксилин-еозин. $\times 200$.

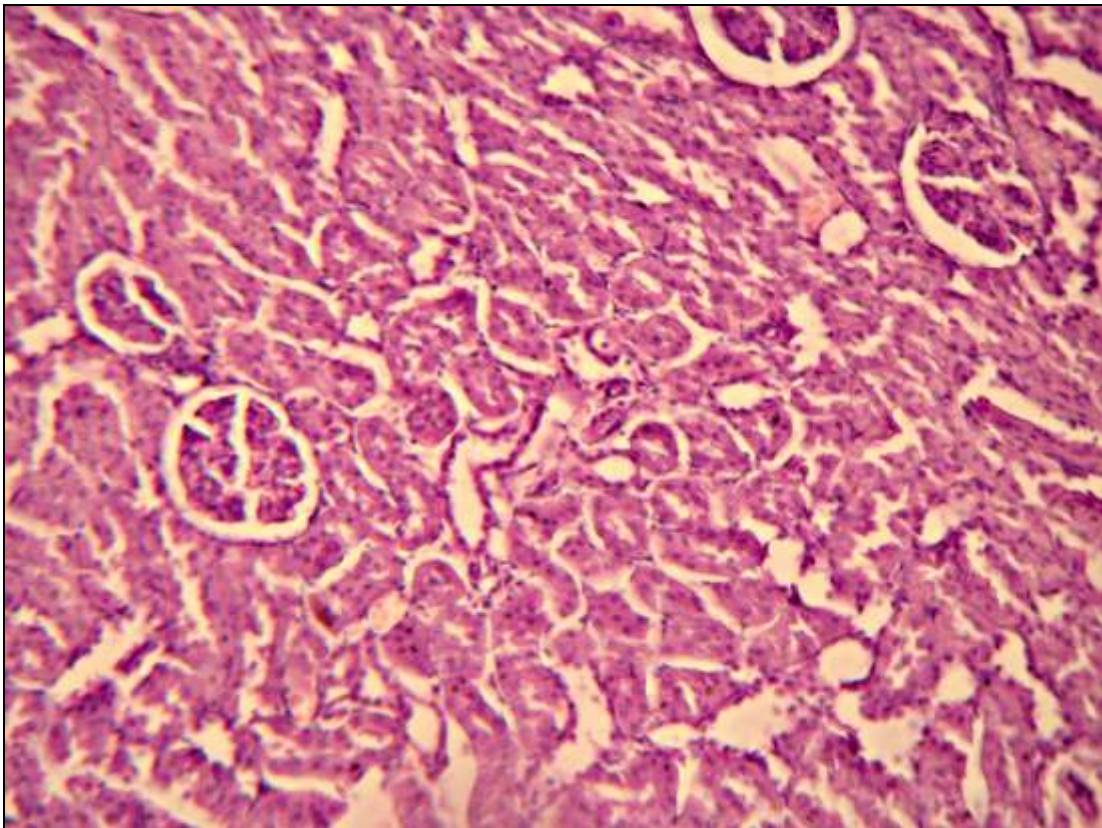


Рис. 6.33. Нирка щура з артритом Пірсона, котрому трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, через 12 міс. від початку експерименту. Гематоксилин-еозин. $\times 200$.

фібринолітична активність у кірковій речовині нирок впродовж всього спостереження у тварин дослідної групи є меншою за таку у псевдолікованих щурів: через 2 міс. – у 2,1 разу, через 4 міс. – на 43 %, через 6 міс. – у 2,4 разу, через 12 міс. – у 3,9 разу, тоді як ферментативна фібринолітична активність, навпаки, є більшою відповідно строкам дослідження у 2,3, 2,1, 4,2 і 3,0 рази.

3. Уміст у кортикальній тканині нирок дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду протягом всього періоду спостереження є значно меншим у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини: через 2 міс. – відповідно на 38 і 30 %, через 4 міс. – на 36 і 31%, через 6 міс. – у 3,8 і 3,1 разу, через 12 міс. – у 5,1 і 4,7 разу.

4. Рівень інтерлейкіну-2 в кірковій речовині нирок щурів з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини, через 2 і 4 міс. не відрізняється від показників у псевдолікованих тварин, проте через 6 і 12 міс. виявляється меншим за такі відповідно у 2,9 і 4,5 разу. Подібна динаміка спостерігається й з боку вмісту в кортикальній тканині нирок інтерлейкіну-12 та інтерферону- γ , який через 6 і 12 міс. є відповідно у 3,5 і 6,4 та 3,5 і 4,9 разу меншим у щурів дослідної групи. Кількість фактора некрозу пухлин α у нирковій тканині щурів з артритом Пірсона, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини, через 2 і 4 міс. відповідає такої у псевдолікованих тварин, однак через 6 і 12 міс. рівень фактора некрозу пухлин α виявляється відповідно у 3,2 і 5,2 разу меншим у щурів дослідної групи. Уміст у кірковій речовині нирок інтерлейкіну-4 у ті самі строки спостереження, навпаки, є відповідно у 2,5 і 2,4 разу більшим у щурів з артритом, які отримували ембріональні прогеніторні клітини. У останніх також відмічається більш високий рівень інтерлейкіну-6, який через 2, 6 і 12 міс. перевищує відповідні показники у псевдолікованих тварин в 1,9, 4,1 і 4,9 разу. Кількість інтерлейкіну-10 у кортикальній тканині нирок щурів досліджуваних груп не відрізняється через 2 і 4 міс. досліду, проте надалі, через 6 і 12 міс. рівень цього цитокіну виявляється відповідно у 2,0 і 2,5 разу більшим у тварин, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини. Через 2 міс. дослідження вміст трансформувального фактора росту β_1 у кірковій речовині нирок

щурів дослідної групи відповідає такому у псевдолікованих тварин, через 4 міс. – є вдвічі більшим, через 6 міс. достовірних міжгрупових розбіжностей не спостерігається, через 12 міс. кількість трансформувального фактора росту β_1 є у 2,4 разу вищою у щурів з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини.

5. Результати порівняльного аналізу свідчать, що коридор розбіжностей показників інтенсивності внутрішньониркових процесів протеолізу, фібринолізу і ліпопероксидації, а також вмісту цитокінів у кортикальній тканині нирок у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, та у псевдолікованих тварин перманентно розширюється через 4 міс. від початку експерименту.

6. За даними гістологічного аналізу, через 4 міс. у нирках псевдолікованих щурів спостерігається виражена зерниста дистрофія епітелію звивистих каналців з некробіозом окремих епітеліоцитів і лізисом ядер у них. Через 12 міс. у просвіті окремих каналців виявляється рідина, що містить білок, еритроцити і циліндри. Відмічається повнокрів'я мікросудин з дрібновогнищевими крововиливами в паренхіму й окремі клубочки. Тканина нирки місцями є набряклою, окремі клубочки гіпотрофовані. Частина клубочків некротизовані. Спостерігаються крововиливи в порожнину капсули клубочків. У нирках щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, через 4 міс., окрім дистрофії епітелію звивистих каналців і локусів некротичних змін, спостерігаються фібропластичні зміни в клубочках і стромі нирок: мікрозлуки капілярних петель клубочків, проліферація фібробластів у клубочках, дрібні вогнищеві лімфо-плазмоцитарні інфільтрати в стромі нирок. В окремих каналцях виявляються циліндри. Кількість і розміри клубочків зменшуються. Відмічається некроз окремих клубочків. Судини є розширеними, повнокровними. Спостерігається діapedез еритроцитів. Через 12 міс. дослідження у тварин дослідної групи гістологічна структура нирок наближається до нормальної.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

РА – системне автоімунне захворювання, яке починається з ураження суглобів, однак з часом у клінічній картині з'являються ознаки ураження інших органів і систем: м'язів (атрофія, міозит), шкіри (екхімози, ревматоїдні вузлики), лімфатичних вузлів (лімфаденопатія), а також ревматоїдної нефропатії [24, 30, 34].

Досить часто спостерігаються патологія органів шлунково-кишкового тракту (порушення кислотності шлунка, виразки, ентерит, коліт), печінки (гепатомегалія, синдром цитолізу), легень і плеври (сухий або ексудативний плеврит, дифузний інтерстиціальний фіброз або фіброзуючий альвеоліт, пневмоніт, облітеруючий бронхіоліт), серця (перикардит, міокардит, ендокардит, коронарний артерит, гранулематозний аортит), нервової системи (периферична ішемічна нейропатія, поліневрит, компресійна нейропатія, енцефалопатія при церебральному васкуліті), очей (склерит, епісклерит, сухий кератокон'юнктивіт), вторинний амілоїдоз нирок, серця, органів травної системи, тотальний ревматоїдний васкуліт (панартеріт) та полісерозит. Однак найбільш тяжким вісцеральним проявом РА є ураження нирок [85].

При чому, якщо сутність процесу в нирках при РА відома, це імунокомплексний гломерулонефрит виникнення якого пов'язано з імунними процесами у суглобах, то функціональний стан, та особливо механізми порушення ниркових функцій і процесів вивчені недостатньо.

У наших дослідженнях з визначення функціонального стану нирок встановлено, що у щурів з артритом Пірсона вже на ранніх стадіях патологічного процесу суттєво порушується екскреторна діяльність нирок, що триває впродовж всього дванадцятимісячного періоду експерименту і характеризується сталим зниженням індукованого водного діурезу, триразовим зменшенням швидкості клубочкової фільтрації, ретенційною гіперазотемією та протеїнурією. Не менш суттєвими є порушення іонорегулюючої функції нирок.

Так, зміни ниркового транспорту натрію у щурів з артритом Пірсона характеризуються суттєвим підвищенням концентрації іонів натрію в сечі та збільшенням їхньої екскреції, що обумовлено пригніченням реабсорбції й призводить до гіпонатріємії, особливо наприкінці річного періоду спостереження. Водночас відбувається тривале зменшення екскреції іонів калію з розгорнутою в часі тенденцією до зниження плазмового вмісту іонів калію на тлі сталого підвищення коефіцієнту співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі. Вищенаведені порушення обумовлені тим, що упродовж 12 міс. формується стійке пригнічення каналцевого транспорту іонів натрію, що характеризується зменшенням проксимальної реабсорбції та, не дивлячись на падіння фільтраційного завантаження нефронів, призводить до значного збільшення втрат цього катіону з сечею і сприяє розвитку іонного дисбалансу.

Але, у відповідь на імунне ураження нирок у щурів з артритом Пірсона одночасно має місце поєднання двох захисних механізмів: активації тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку і каналцево-каналцевого балансу. У першому випадку ушкодження каналцевих систем транспорту іонів натрію через рецепторний механізм *macula densa* активує внутрішньониркову ренін-ангіотензинову систему, що внаслідок тонічної конструкції приносячих артеріол різко зменшує швидкість клубочкової фільтрації, а відтак, обмежує фільтраційне завантаження нефронів, що запобігає втраті іонів натрію з кінцевою сечею. Водночас активуються механізми каналцево-каналцевого балансу - дистальні відділи нефрону "перехоплюють" іони натрію, які не реабсорбувались в проксимальних каналцях. Така комбінація пошкоджуючи та захисних внутрішньониркових реакцій спрямована на підтримку натрієвого гомеостазу і є типовою для нефротичного синдрому, що виникає внаслідок ушкодження структур проксимальних відділів нефрону. Однак при цьому до первинних імунопатологічних механізмів ураження нирок приєднується ішемічний компонент, який через активацію пероксидного окислення ліпідів і протеолізу на тлі пригнічення ферментативного фібринолізу і колагенолітичної активності викликає вторинне пошкодження (альтерацію) нирок [18, 55, 56].

Водночас, за результатами нашого дослідження, динаміка змін протеолітичної деструкції низькомолекулярних білків у кортикальній тканині нирок характеризується синусоїдальним коливанням: лізис азоальбуміну на початку дослідження суттєво перевищує контрольні показники, через 4 міс. зменшується на 45 %, через 6 міс. збільшується на 66%, через 12 міс. зазнає додаткового підвищення у 2 рази та набуває максимальних величин до року. Подібні зміни спостерігаються з боку інтенсивності розпаду високомолекулярних білків: через 2 міс. експерименту лізис азоказеїну є значно вищим за контроль, через 4 міс. знижується відносно показників попереднього періоду дослідження на 47 % та знову зростає: на 67 % - через 6 міс. та у 2,2 рази – через 12 міс. Водночас лізис азоколу, який через 2 міс. є суттєво вищим за контрольні величини, через 4 міс. зменшується на 40 %, через 6 міс. знижується у 12,1 рази та зменшується ще на 48 % наприкінці експерименту, коли інтенсивність колагенолізу набувала мінімальних величин. Сумарна фібринолітична активність кортикальної тканини нирок щурів з артритом Пірсона впродовж всього періоду дослідження залишається підвищеною і достовірних коливань не зазнає. Неферментативна фібринолітична активність є високою через 2 міс., через 4 міс. зменшується на 37%, через 6 міс. зростає у порівнянні з показниками попереднього періоду експерименту на 63 % та через 12 міс. підвищується і досягає найбільшого рівня. Інтенсивність ферментативного фібринолізу на початку спостереження знижується, підвищується на 58 % через 4 міс., зменшується на 41 % через 6 міс. та знижується ще на 22 % наприкінці дослідження, набуваючи при цьому найменших величин. Рівень дієнових кон'югатів у кірковій речовині нирок тварин з ад'ювантним артритом, який значно збільшується через 2 міс. експерименту, через 4 міс. зазнає зменшення у 2,4 рази, проте надалі, через 6 міс., знову зростає - у 2,3 рази відносно даних попереднього періоду дослідження та через 12 міс. досягає максимальних величин. Уміст малонового діальдегіду в кортикальній тканині нирок щурів з артритом Пірсона на початку експерименту значно перевищує контрольні показники, через 4 міс. зменшується на 47 %, через 6 міс. зазнає повторного підвищення – у 2,0 рази відносно результатів попереднього

періоду дослідження, через 12 міс. додатково збільшується на 15 % і досягає максимального рівня.

Аналіз розвитку експериментальної ревматоїдної нефропатії в часі показав, що фазність динаміки патологічного процесу в нирках свідчать про наявність переломного періоду – 4 міс. від початку патологічного процесу (рис. 7.1). На нашу думку, цей період є ключовим з точки зору подальшого розвитку патологічного процесу, оскільки у даний момент вирішується проблема подальшого розвитку захворювання – чи буде флогогенний агент елімінований фагоцитуючими клітинами або знищений у ланцюговій реакції антиген-антитіло-система комплементу, чи відбудеться підсилення автосенсибілізації, зросте вторинна альтерація та настане перехід запалення у хронічну форму.

Якщо через 4 міс. на тлі зменшення у кортикальній тканині нирок інтенсивності протеолізу і ліпопероксидації, підвищення ензиматичного лізису фібрину і тканинної колагенолітичної активності відбувається збільшення швидкості клубочкової фільтрації, зменшення екскреції іонів натрію і концентрації креатиніну в плазмі крові (у цей період у нирках спостерігаються мінімальні морфологічні зміни), то через 12 міс. знову макрофагально-моноцитарно-лімфоїдна інфільтрація тканини нирок супроводжується різким підсиленням тканинного протеолізу і пероксидного окислення ліпідів, пригніченням колагенолізу і ферментативної фібринолітичної активності та значним порушенням екскреторної функції нирок і каналцевого транспорту іонів натрію на тлі морфологічних ознак подальшого пошкодження: некрозу клубочків, появи у просвіті каналців білка, еритроцитів і циліндрів.

Питання про те, що сприяє вісцеральним ураженням при РА – плеїотропність невідомого поки що антигену або загальні закономірності імунопатологічного процесу, які реалізуються у ревматоїдній васкуліт, що є основою генералізації ревматоїдного патологічного процесу, – остаточно не вирішено.

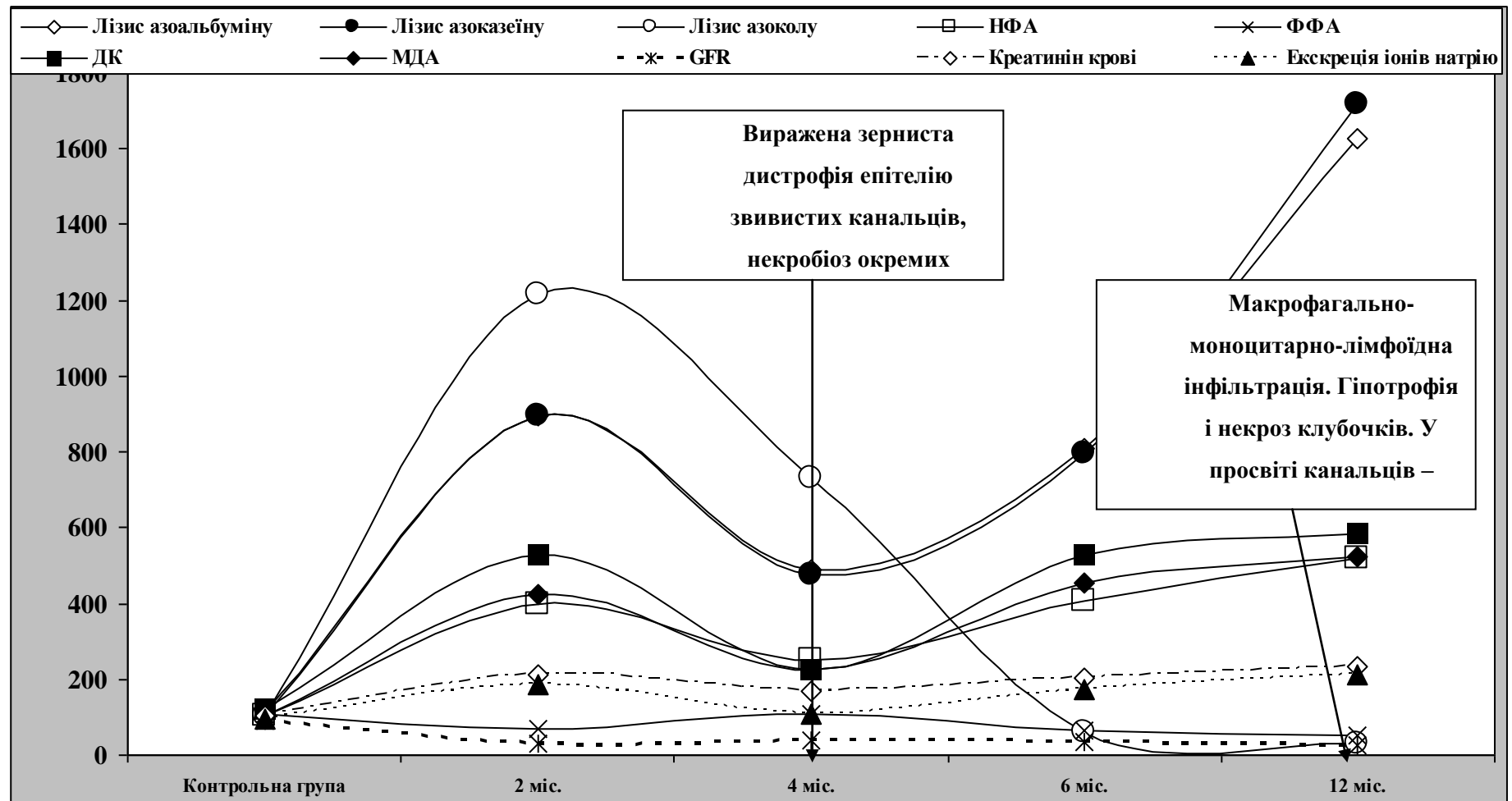


Рис. 7.1. Функціональні, морфологічні і біохімічні зміни в нирках у динаміці артриту Пірсона. Псевдоліковані щури. *Примітки:* GFR – швидкість клубочкової фільтрації, НФА - неферментативна фібринолітична активність, ФФА – ферментативна фібринолітична активність, ДК – дієнові кон'югати, МДА – малоновий діальдегід. Дані наведені у відсотках від відповідних показників у інтактних щурів.

Тривають пошуки антигену, що викликає автоімунну агресію при РА. Locht H. et al. [277] виявили антитіла проти цитоплазми нейтрофілів: імуноглобуліни класу G проти лактоферину, мілопероксидази і α -антигену. Проте Nisihara R. et al. [325] не знайшли зв'язку між присутністю антитіл до цитоплазми нейтрофілів, наявністю васкуліту, тривалістю РА та його тяжкістю. Guerassimov A. et al. [194] у 34 % хворих на РА виявили позитивну клітинну імунну відповідь у тесті проліферації лімфоцитів *in vitro* на білок, що зв'язаний з хрящем, виділеним з ембріональних епіфізів кісток людини.

Перебіг хронічних автоімунних запальних процесів супроводжується гіперекспресією адгезивних молекул одного або декількох класів. Слід відмітити, що рівень певних адгезивних молекул корелює зі ступенем активності РА, що дозволяє вважати їх маркерами активності імунного запалення. Зокрема, розвиток і підтримання запального процесу асоціюється з підсиленою експресією адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах (ICAM). У свою чергу, рівень експресії ICAM-1 корелює з рівнем сироваткових розчинних рецепторів [99].

Контроль імунного запалення здійснюється декількома факторами: імунокомпетентними клітинами, цитокінами (прозапальними – TNF- α , IL-1 β та протизапальними - IL-4, IL-10 та ін.), а також рівнем експресії рецепторів до адгезивних молекул. Велике значення в індукції автоімунних процесів належить також клітинам системи мононуклеарних фагоцитів. Останні через продукцію монокінів, адгезивних та інших молекул здатні як пригнічувати, так і активувати активність лімфоцитів, що сприяє розвитку багаторівневих порушень регуляції імунної системи [13].

У хворих на РА I ступеня активності концентрація в крові IL-1 β виявляється в 1,3 разу більшою за контроль, а рівень TNF- α зростає майже вдвічі за відсутності змін з боку TGF- β 1 причому, за наявності позитивного взаємозв'язку між сироватковими концентраціями IL-1 β і TNF- α останні негативно корелюють з TGF- β 1 [83,84]. При РА II ступеня активності сироватковий рівень IL-1 β перевищує контроль в 1,7 разу, TNF- α - у 2,4 разу, а вміст у крові TGF- β 1 не відрізняється. Виявляється регресійна взаємозалежність - між вмістом у

крові IL-1 β та TNF- α , тоді як зв'язки між TGF- β 1 та IL-1 β , TGF- β 1 і TNF α відсутні. Результати порівняльного аналізу свідчать, що вміст у сироватці крові IL-1 β та TNF- α за умов збільшення ступеня активності РА достовірно зростає, тоді як сироватковий рівень TGF- β 1 залишається сталим.

Розгорнутий регресійно-кореляційний аналіз із врахуванням зв'язків IL-1 β , TNF- α та TGF- β 1 з імунологічними, біохімічними та гематологічними показниками показав [85], що у хворих на РА I ступеня активності кількість у крові лейкоцитів виявляє прямі кореляційні залежності від сироваткових концентрацій IL-1 β та TNF- α за реципрокного зв'язку меншої сили з рівнем TGF- β 1. Крім того, для ШОЕ характерною є ціла низка сильних і дуже сильних прямих кореляцій: з ЦК, імуноглобулінами А, М та G, IL-1 β , TNF- α і колагенолітичною активністю крові за наявності лише одного негативного взаємозв'язку - з TGF- β 1. Тобто при РА вже за першого ступеня активності ревматоїдного процесу IL-1 β та TNF- α виявляють пряму взаємозалежність з кількісними характеристиками генералізації локального запалення в уражених суглобах, а TGF- β 1, навпаки, негативно зв'язаний з лейкоцитозом і ШОЕ. У підвищенні останньої суттєва роль належить циркулюючим імунним комплексам. У хворих на РА II ступеня активності кореляційні зв'язки ШОЕ поширюються і підсилюються: дуже високої сили набувають позитивні кореляції з ЦК, імуноглобулінами А та G, з'являються прямі взаємозалежності з інтенсивністю плазмового лізису азоальбуміну, азоказеїну і азоколу за незначного зменшення сили кореляційного зв'язку з колагенолітичною активністю плазми крові. Варто звернути увагу на те, що за таких змін зникає негативна кореляція між ШОЕ та TGF- β 1.

У хворих на РА II ступеня активності рівні у сироватці крові IL-1 β та TNF- α значно перевищує контроль і виявляється пряма і дуже сильна кореляція між сироватковими рівнями IL-1 β та TNF- α за відсутності будь-якого регресійного зв'язку останніх з концентрацією в крові TGF- β 1.

За даними регресійного аналізу імунологічних і біохімічних показників з маркерами метаболізму сполучної тканини [83,85]. Вже за I ступеня активності

РА виявляються сильні прямі кореляційні зв'язки між сироватковим вмістом IL-1 β , TNF- α та вільного оксипроліну, а кореляції останнього з ЦК, імуноглобулінами А, М і G та колагенолітичною активністю плазми крові за силою не поступаються таким у прозапальних цитокінів, що чітко вказує на автоімунний характер запального процесу в уражених суглобах. Зауважимо, що негативну взаємозалежність з маркером деструкції колагену виявляє тільки TGF- β_1 . Варто зазначити, що ЦК, імуноглобуліни А, М і G, IL-1 β та TNF- α позитивно корелюють не тільки з вільною, але і з білковозв'язаною фракцією оксипроліну. Наявність таких помірної сили зв'язків свідчить про те, що зазначені фактори імунної системи безпосередньо на процеси синтезу колагену не впливають - їм притаманна здатність лише підсилювати інтенсивність його розпаду, що підтверджується негативними кореляціями ЦК, імуноглобулінів А, М, G, IL-1 β і TNF- α з коефіцієнтом співвідношення білковозв'язаного та вільного оксипроліну, які в прозапальних цитокінів є більшими за силою, ніж у колагенолітичної активності плазми крові. Тим не менш, колагенолітична активність крові виявляє практично функціональний прямий зв'язок з інтенсивністю розпаду протеогліканів і глікопротеїдів: коефіцієнти кореляції колагенолітичної активності крові з сироватковим вмістом гексозамінів, гексурунових і сіалових кислот та не зв'язаної з білками фукози наближаються до 1,0. Останні з дещо меншою силою корелюють з концентраціями в крові ЦК, імуноглобулінів А, М і G, IL-1 β та TNF- α за негативної кореляції з TGF- β_1 . Отже, при РА I ступеня активності підвищений рівень TGF- β_1 запобігає процесам деструкції протеогліканів і глікопротеїдів. Варто зазначити, що особливістю кореляційних взаємовідношень зазначених вище показників при підвищенні ступеня активності ревматоїдного артриту є підсилення всіх позитивних кореляційних зв'язків за зникнення кореляцій, які були притаманні коефіцієнту співвідношення білковозв'язаної та вільної фракції оксипроліну, а також TGF- β_1 . Тобто у хворих на РА II ступеня активності потужний деструктивний вплив на сполучну тканину вже не компенсується імуносупресивними ефектами TGF- β_1 . Кореляційні взаємозв'язки імунологічних показ-

ників з біохімічними маркерами цитолізу в хворих на РА I ступеня активності характеризуються наявністю позитивних кореляцій активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) з сироватковим вмістом ЦК, імуноглобуліну М, IL-1 β і TNF- α , а мембранозв'язана γ -глутамілтранспептидаза (ГГТП) виявляє пряму залежність від інтенсивності лізису низькомолекулярних білків. Зазначені взаємовідносини на біохімічному рівні слід вважати проявом процесів утилізації IgM-вмішуючих ЦК у клітинах Купфера, що супроводжується помірним перифокальним цитолізом за участю імуноглобулінів класу G, для яких встановлена поліноміальна чотирьохрівнева модель взаємозалежності з активністю ЛДГ. Водночас, негативні кореляції активності лужної фосфатази з інтенсивністю лізису азоальбуміну, азоказеїну і азоколу свідчать про певну роль плазмового протеолізу в порушенні механізмів ремоделювання кісткової тканини. При РА II ступеня активності вміст у крові IL-1 β негативно корелює з рівнем альбумінів та коефіцієнтом їх співвідношення з глобулінами, а останній реципрочно зв'язаний із сироватковими концентраціями імуноглобулінів А, М та G - кореляції, які засвідчують високу інтенсивність гуморальної імунної відповіді. Однак, на особливу увагу заслуговують регресійні залежності α_2 -глобулінів, які за прямого кореляційного зв'язку зі вмістом у крові імуноглобуліну М виявляють квадратичну модель регресії з IL-1 β та модель зворотного натурального логарифму з TGF- β_1 . Тобто, в разі підвищення сироваткової концентрації IL-1 β збільшення рівня α_2 -глобулінів буде мати експоненціальний характер, тоді як за підвищення вмісту в крові TGF- β_1 кількість α_2 -глобулінів повинна різко знижуватися. Даний факт свідчить про функціональний антагонізм IL-1 β та TGF- β_1 . Кореляційні зв'язки С-реактивного білка, визначені за Спірменом, свідчать про пряму залежність останнього при РА I ступеня активності від концентрацій ЦК, імуноглобулінів А, М та G, IL-1 β , TNF- α і колагенолітичної активності крові на тлі негативної кореляції з сироватковою концентрацією TGF- β_1 , яка втрачається в разі збільшення ступеня активності ревматоїдного процесу. Ще однією особливістю є поява при РА II ступеня активності прямих регресійних взаємозалежностей між вмістом у крові С-

реактивного білка та інтенсивністю плазмового лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу. Такі результати кореляційного аналізу свідчать про безпосередню роль прозапальних цитокінів у генералізації запального процесу при РА. У хворих на РА II ступеня активності зазначені множинні кореляції зберігаються, за виключенням коефіцієнтів кореляції комплексного впливу маркерів метаболізму сполучної тканини та цитокінів на кількість у крові лейкоцитів. Зауважимо, що на сироватковий рівень TGF- β_1 реального впливу не має жоден з комплексів показників, що вивчалися. Необхідність спрямованої корекції цитокінозалежних механізмів прогресування ревматоїдного артриту підкріплюється результатами парціального кореляційного аналізу: “виключення” впливу цитокінів призводить до значного зниження коефіцієнтів парціальної кореляції (у порівнянні з коефіцієнтами кореляції Пірсона), які характеризують такі важливі взаємозалежності, як зв'язки між лейкоцитами, ШОЕ та ЦК. При РА II ступеня активності, окрім зазначених зв'язків, виявляються канонічні взаємозалежності між імуноглобулінами А, М і G, цитокінами, маркерами метаболізму сполучної тканини і показниками плазмового протеолізу.

Таким чином, результати багатомірного кореляційний аналізу засвідчують наявність тісних взаємозв'язків прозапальних цитокінів з факторами гуморального імунітету, плазмового протеолізу і маркерами інтенсивності розпаду сполучної тканини при РА. При РА регресійні багатофакторні моделі цитокінового регуляторного впливу на активність патологічного автоімунного процесу засвідчують певну автономність TNF- α , а співвідношення цитокінів не тільки визначає інтенсивність деструкції сполучної тканини, але і прямо впливає на ступень активності ревматоїдного процесу та пошкодження вісцеральних органів [80-85].

За результатами нашого дослідження, динаміка у щурів з артритом Пірсона динаміка змін рівня у кірковій речовині нирок інтерлейкіну-2 характеризується різким підвищенням через 2 міс. дослідження, зниженням практично до контрольних величин через 4 міс., повторним збільшенням у 2,9 разу відносно показників попереднього періоду спостереження через 6 міс. та

зростанням ще на 19 % наприкінці досліду. Подібна динаміка відмічається й з боку вмісту в кортикальній тканині нирок інтерлейкіну-12. Кількість у нирковій тканині інтерферону- γ зазнає майже чотирьохразового збільшення через 2 міс., зменшується і не відрізняється від такої у інтактних тварин через 4 міс., знову різко підвищується через 6 міс. і залишається на такому високому рівні до кінця дослідження. Рівень фактора некрозу пухлин α через 2 міс. суттєво перевищує контрольні величини, через 4 міс. зменшується вдвічі відносно попередніх показників, зазнає повторного збільшення через 6 міс. та через 12 міс. є значно більшим за такий у інтактних і контрольних тварин. Уміст інтерлейкіну-4 через 2 міс. не відрізняється від контролю, через 4 міс. збільшується на 85 %, через 6 міс. зазнає більш ніж двохразового зменшення, відповідаючи контрольним показникам через 12 міс. спостереження. Подібні зміни спостерігаються й з боку рівня у тканині нирок інтерлейкіну-6. Кількість інтерлейкіну-10 у кірковій речовині нирок щурів з артритом Пірсона через 2 міс. дорівнює контролю, через 4 міс. підвищується на 44% та поступово зменшується до контрольних величин через 6 і 12 міс. експерименту. Уміст у тканині нирок трансформувального фактора росту β_1 на початку спостереження є суттєво більшим за контрольні показники, через 4 міс. зазнає додаткового підвищення на 47 % і залишається на такому рівні через 6 і 12 міс. досліду.

Отже, якщо співставити динаміку змін перебігу патологічного процесу в нирках (див. рис. 7.1) з динамікою тканинного вмісту цитокінів (рис. 7,2), то можна дійти висновку про те, що провідним фазовосинхронізуючим моментом у патогенезі є тканинний вміст прозапальних цитокінів, який є найменшим в період активації механізмів репаративної регенерації та значно зростає у період хронізації імунopatологічного процесу (макрофагально-моноцитарно-лімфоїдної інфільтрації). Навпаки, у період активації процесів репаративної регенерації збільшується тканинний вміст протизапальних цитокінів (IL-4, IL-6, IL-10, TGF- β_1), тоді як рівень інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-12, інтерферону- γ і фактора некрозу пухлин α зменшується.

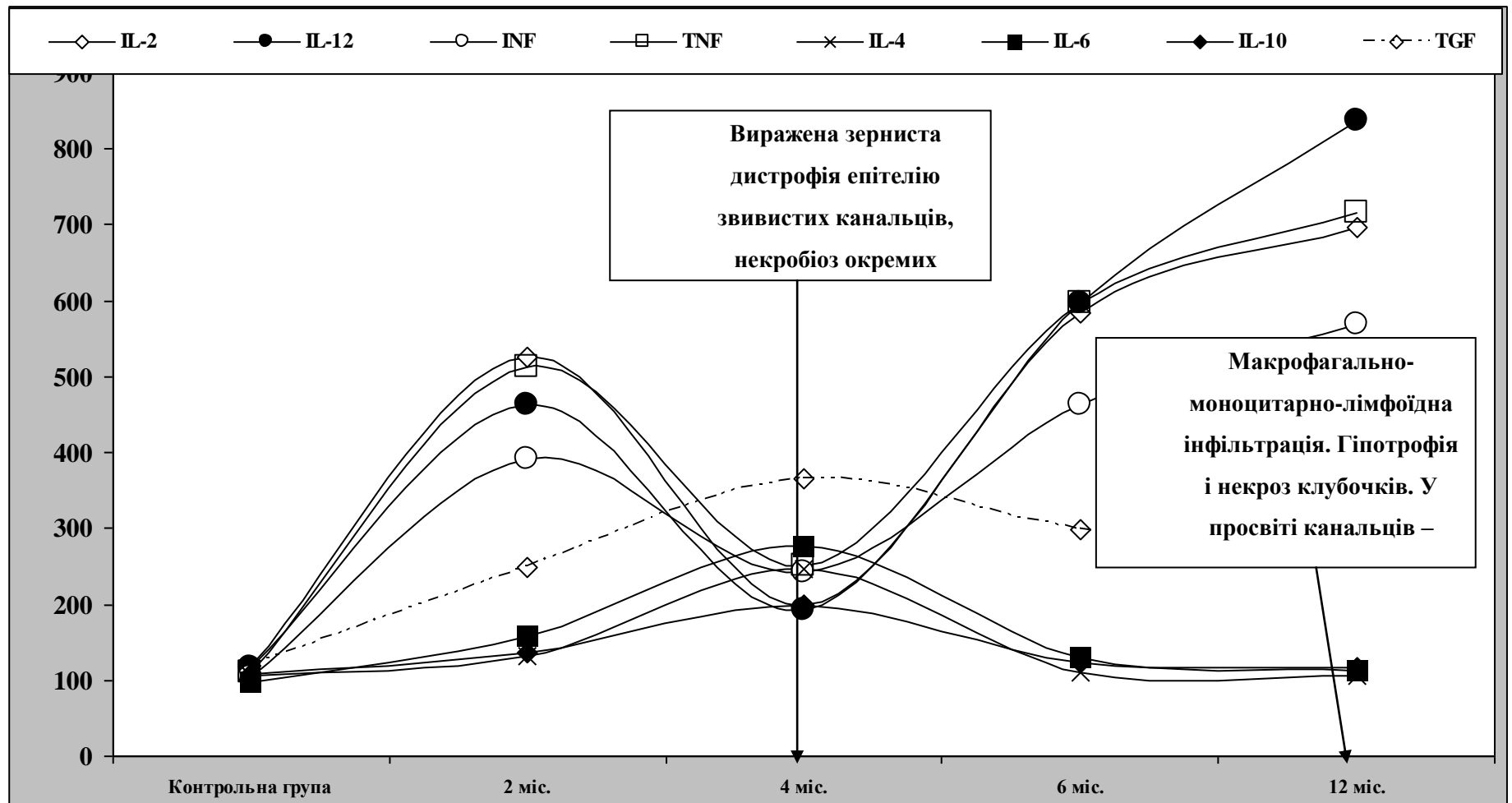


Рис. 7.2. Динаміка змін вмісту цитокінів у кортикальній тканині нирок псевдолікованих щурів з артритом Пірсона. Примітка: дані наведені у відсотках від відповідних показників у інтактних щурів.

Таким чином, результати нашого дослідження узгоджуються з гіпотезою, згідно якої РА є хронічним імуноопосередкованим захворюванням, при якому ініціація і підтримка патологічного процесу, як у суглобах так і нирках (вісцеральних органах) залежить від Т-клітин - CD4-хелперів і пов'язана з активацією моноцитів/макрофагів.

Останні через виробку або індукцією протеолітичних ферментів, цитокінів і простагландинів викликають місцеве запалення і деструкцію суглобового хряща і кістки. Водночас, В-лімфоцити проліферують з утворенням плазмоцитів, які синтезують ревматоїдний фактор та інші антитіла. Продукція аутоантитіл призводить до утворення імунних комплексів, активації комплементу, міграції в суглоб активних гранулоцитів: відбувається деструкція суглобового хряща і утворення активованими остеокластами і мастоцитами кісткових ерозій і пануса, що викликає синостеоліз [422]. Відомо, що навіть нормальні клітини хряща здатні продукувати широкий спектр цитокінів [6], який включає IL-1, TNF- α та IL-6.

Доведена наявність Т-клітин у ревматоїдному суглобі, кількість яких складає 20-30% мононуклеарних клітин в синовіумі. Більшість з них представлена CD4+CD45RO+-клітинами. Клітинний поверхневий фенотип Т-клітин свідчить про хронічну активацію, більше 50 % експресують молекули DR. Водночас у суглобах присутні цитокіни, які є важливими у підтримці виживання та функціонування Т-клітин (IL-2, IL-7, IL-15) [176]. IL-10 запобігає апоптозу В- і Т-лімфоцитів [111], тому його є надмірна кількість у ревматоїдних суглобах може відігравати певну роль у підтримці та виживанні Т-клітин, хоча даний цитокін є протизапальним. Більшість Т-клітин при РА відносяться до Th1, продукуючи IL-2 і TNF- α [1926198]. Перевага Th1-клітин у суглобі може утримуватись за умов присутності основного індуктора Th1-клітин - IL-12, що визначається у малих, але в біологічно активних кількостях [2436247].

Останніми роками акцент у вивченні патогенезу ревматичних захворювань зміщується у бік вивчення локальних імунних змін, які далеко не завжди відповідають генералізованій імунній відповіді. Так, по відношенню

до периферійній крові у СР значно збільшений вміст CD3+HLA-DR+ Т-клітин [247].

На генерацію Th1-цитокінів суттєво впливають протизапальні TGF- β [130] та IL-10 [152], зниження рівня яких здатне підсилити інтенсивність запалення в культурі клітин ревматоїдної синовіальної мембрани через підвищення рівня γ -INF [186].

При РА деструкція хряща і кістки виникає внаслідок ерозії у зоні сполучення хряща, кістки і синовіуму - ділянці відомою під назвою панус [382]. Інша форма -відносно ацелюлярна і представлена в основному TGF- β - це скоріше період репаративної регенерації, аніж деструкції [391].

Чисельні дослідження показали, що TGF- β є в надлишку як в неактивній, так й в активній формах у ревматоїдному суглобі [17761936204621062396284]. Однак, чи TGF- β дійсно функціонує при РА як протизапальний цитокін - залишається питанням, оскільки він має і певний прозапальний потенціал [311]. Введений локально в суглоби нормальних щурів TGF- β призводить до швидкої лейкоцитарної інфільтрації і синовіальної гіперплазії, що викликає синовіт [311]. Водночас, TGF- β , уведений системно у родентів, схильних до артриту, протидіє розвитку поліартриту [337]. Інші дослідження засвідчили, що антитіла проти TGF- β , введенні локально в суглоби щурів з артритом, зменшують запалення [373].

Разом з TGF- β , IL-4 також виявляє деякі імунорегуляторні ефекти, такі як пригнічення ліпополісахаридіндукованого синтезу IL-1 β , TNF- α , PGE2 і желатінази в людських моноцитах [416]. Однак, на відміну від TGF- β , IL-4 не було знайдено ані в культурах ревматоїдної синовіальної тканини, ані в Т-клітинах, клонованих з ревматоїдної синовіальної оболонки. Проте IL-4 визначається при реактивному артриті. Тобто при РА спостерігається нестача цитокінів, що є похідними CD4+ Th2-клітин, в тканинах ревматоїдного суглоба преобладають CD4+ Th1-клітини. Не виключено, що дефіцит IL-4-продукуючих CD4+Th2-клітин робить свій внесок у патогенез РА. Тому припускається, що IL-4 може виявитися корисним терапевтичним агентом. Слід

врахувати, що в суспензійних культурах значно зростає експресія TNF- α -R на поверхні клітин, що збільшує відповідь на TNF- α . Показано, що при неерозивних формах артриту підвищення кількості мРНК IL-4 відбувається разом зі збільшенням експресії мРНК IL-10 [416].

Таким чином, результати нашого дослідження свідчать, що у псевдолікованих щурів з артритом Пірсона в період макрофагально-моноцитарно-лімфоїдної інфільтрації тканин нирок локальний баланс між про- і протизапальними цитокінами зміщується у бік переважання цитокінів Th1-типу – інтерлейкіну-2, інтерферону- γ і фактора некрозу пухлин α та підвищення тканинного вмісту інтерлейкіну-12, що супроводжується різким збільшенням інтенсивності тканинного протеолізу, пероксидного окислення ліпідів, пригніченням колагенолізу ферментативного фібринолізу та призводить до некротичної загибелі нефроцитів.

Згідно результатів нашого дослідження, співставлення динаміки змін вмісту у кортикальній тканині нирок цитокінів, продуктів перексидного окислення ліпідів, інтенсивності протеолізу, колагенолізу і фібринолізу свідчить, що у щурів з артритом Пірсона, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини, відсутній або значно зменшений період повторної активації імунopatологічних механізмів ушкодження клітин. Натомість через 4 міс. лізис азоальбуміну і азоказеїну, вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду не тільки не зростають, але й зазнають значного зменшення, тоді як інтенсивність колагенолізу і ферментативного фібринолізу, навпаки, збільшується. Такі зміни супроводжуються підвищенням тканинного вмісту цитокінів Th2-типу (інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10) і трансформувального фактора росту β 1 на тлі зниження рівня прозапальних цитокінів й інтерлейкіну-12. При цьому, через 4 міс. у кортикальній тканині нирок відсутні ознаки макрофагально-моноцитарно-лімфоїдної інфільтрації, немає агрегатів імунних комплексів.

Порівняльний аналіз динаміки змін інтенсивності протеолізу в кортикальній тканині нирок виявляє перманентне збільшення розбіжностей досліджуваних показників: якщо через 2 і 4 міс. лізис азоальбуміну та

азоказеїну у щурів з артритом, яким трансплантували ЕПК, є дещо нижчим, аніж у тварин контрольної групи, то через 6 і 12 міс. інтенсивність протеолітичного розпаду низько- і високомолекулярних білків у дослідній групі виявляється значно меншою. Лізис азоколу має іншу динаміку: через 2 і 4 міс. дослідження є меншим у тварин, яким вводили ЕПК, проте через 6 і 12 міс. колагеноліз у щурів дослідної групи у суттєво перевищує такий у псевдолікованих тварин.

Упродовж всього періоду спостереження неферментативна фібринолітична активність у кортикальній тканині нирок є значно меншою у щурів дослідної групи. Навпаки, інтенсивність ферментативного фібринолізу у щурів, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, є більшою. Інтенсивність пероксидного окислення ліпідів виявляється значно меншою у щурів з артритом, які отримували пересадку ембріональних прогеніторних клітин.

Через 2 і 4 міс. вміст інтерлейкіну-2 у щурів досліджуваних груп достовірно не відрізняється, проте через 6 і 12 міс. зазначений показник виявляється значно меншим у тварин, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини. Подібні результати порівняльного аналізу отримані й для динаміки змін вмісту в кортикальній тканині нирок інтерлейкіну-12 та інтерферону- γ . Рівень фактора некрозу пухлин α через 2 міс. спостереження виявляється значно меншим у тварин дослідної групи. Через 4 міс. достовірних міжгрупових розбіжностей не спостерігається. Через 6 і 12 міс. кількість фактора некрозу пухлин α у щурів, які отримували трансплантацію ембріональних прогеніторних клітин, є в 5-6 разів нижчою, ніж у тварин групи контролю. Уміст інтерлейкіну-4 на початку експерименту в досліджуваних групах щурів не відрізнявся, однак через 4, 6 і 12 міс. рівень цього цитокіну у тварин дослідної групи суттєво перевищує такий у контрольних щурів. Кількість інтерлейкіну-6 через 2 і 4 міс. є практично однаковою, проте через 6 і 12 міс. тканинний рівень цього цитокіну виявляється відповідно у п'ять разів більшим у щурів, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини. Уміст інтерлейкіну-10 зазнає подібних змін. Цілком аналогічна динаміка

міжгрупових розбіжностей спостерігається з боку тканинного вмісту трансформувального фактора росту β_1 , який через 6 і 12 міс. є значно більшим у тварин дослідної групи.

Оскільки у нашій роботі були використані ембріональні прогеніторні клітини, які володіють як гемопоетичним, так й мезенхімальним диференціувальним потенціалом [73, 74], доцільно проаналізувати дані літератури стосовно толерогенних та імуносупресивних властивостей гемопоетичних і мезенхімальних стовбурових клітин (відповідно ГСК і МСК).

У процесі ембріонального розвитку ссавців зміна локалізації кровотворення здійснюється шляхом міграції та залучення в нове мікрооточення поліпотентних ГСК – із жовточного мішка у печінку, селезінку й кістковий мозок. Тому, найбільш перспективним джерелом для отримання ГСК вважається гемопоетична тканина ембріональної печінки, яку виділяють з абортівного матеріалу на 5-8 тижневих термінах гестації [88].

Ембріональна печінка містить повний набір найбільш ранніх попередників гемопоезу. Серед останніх слід відзначити еритроїдні, гранулопоетичні, мегакаротичні та мультилінійні колонієутворювальні клітини. Їх більш примітивні попередники – LTC-IC – спроможні проліферувати й диференціюватися *in vitro* впродовж 5 і більше тижнів, а також зберігати функціональну активність після приживлення в організмі реципієнта при алогенній і, навіть ксеногенній трансплантації імунодефіцитним тваринам [61].

У ембріогенезі людини печінка є центральним органом гемопоезу і на 6-12 тижнях гестації слугує основним джерелом стовбурових клітин, які заселяють селезінку, тимус й кістковий мозок, де забезпечують виконання відповідних функцій у пре- та постнатальному періодах розвитку [201].

Необхідно відзначити, що ембріональна печінка порівняно з іншими джерелами характеризується найбільш високим вмістом ГСК. Приблизно 30 % $CD34^+$ -клітинам ембріональної печінки притаманний фенотип $CD38^-$. Водночас кількість лімфоїдних клітин-попередників ($CD45^+$) на ранніх термінах кровотворення у печінці становить не більше 4 %. При цьому встановлено, що,

по мірі розвитку плоду, від 7 до 17 тижнів гестації кількість В-лімфоцитів прогресивно зростає з помісячним «кроком» у 1,1%, тоді як рівень ГСК перманентно знижується [88].

Функціональна активність ГСК також залежить від терміну ембріонального розвитку їх джерела. Дослідження колонієутворювальної активності клітин печінки ембріонів людини 6-8 та 9-12 тижнів гестації при культивуванні у напіврідкому середовищі за присутності SCF, GM-CSF, IL-3, IL-6 и EPO показало, що загальна кількість колоній в 1,5 разу вища при посіві ГСК ембріональної печінки ранніх термінів розвитку. Водночас кількість у печінці таких клітин-попередників мієлопоезу, як CFU-GEMM, на 6-8 тижнях ембріогенезу більш ніж втричі перевищує таку на 9-12 тижнях. Загалом, колонієутворювальна активність гемопоетичних клітин печінки ембріонів першого триместру гестації виявилась суттєво вищою, ніж клітин фетальної печінки другого триместру вагітності [302].

Наведені вище результати свідчать про те, що ембріональна печінка на початку ембріогенезу відрізняється не тільки підвищеним вмістом ранніх клітин-попередників гемопоезу – її гемопоетичні клітини володіють більш широким спектром диференціювання в різні клітинні лінії. Ці особливості функціональної активності стовбурових клітин ембріональної печінки можуть мати певне клінічне значення, оскільки їх якісні характеристики дозволяють очікувати вираженого терапевтичного ефекту при трансплантації навіть невеликої кількості клітин, які отримані на ранніх термінах гестації [378].

Таким чином, ембріональна печінка відрізняється від інших джерел ГСК високим вмістом як комутуваних, так і ранніх клітин-попередників кровотворення. У культурі з чинниками росту клітини ембріональної печінки з фенотипом $CD34^+CD45Ra^{low}CD71^{low}$ утворюють у 30 разів більше колоній, ніж подібні клітини кордової крові та у 90 разів більше, ніж ГСК кісткового мозку. Кількість колоній CFU-GEMM, отриманих з ГСК ембріональної печінки, перевищує таку в кордовій крові й кістковому мозку в 60 та 250 разів [404].

Важливим є і той факт, що до 18-го тижня ембріонального розвитку

(період початку гемопоезу у кістковому мозку) в реалізацію функції кровотворення залучено більше 60% клітин печінки. Оскільки до 13 тижня розвитку плід людини не має тімусу та, відповідно, тимоцитів, трансплантація гемопоетичних клітин ембріональної печінки 6-12-тижневої гестації суттєво знижує ризик розвитку реакції «трансплантат проти господаря» й не потребує підбору гістосумісного донора за рахунок відносно легкого досягнення гемопоетичного хімеризму [101].

У зв'язку з цим слід зазначити, що хімеризм клітин імунної системи доволі часто супроводжує трансплантацію клітин кісткового мозку опромінених статевозрілих реципієнтів – у крові останніх клітини донорського фенотипу у досить великій кількості трапляються серед В-, Т-лімфоцитів і гранулоцитів реципієнта, що триває не менше 6 міс. [61].

Серед регіонарних стовбурових клітин особливе місце посідають МСК, похідні яких є складовими стромальної матриці всіх органів і тканин організму людини. Основним джерелом МСК є кістковий мозок, гемопоетичні стовбурові клітини якого в організмі ссавців постійно диференціюються в клітини крові та імунної системи, тоді як МСК представлені невеликою популяцією фібробластоподібних клітин строми кісткового мозку і сприяють збереженню недиференційованого стану кровотворних стовбурових клітин [228]. Деякі автори припускають, що в кістковому мозку депонуються некомітовані МСК, котрі, завдяки здатності до самооновлення та високого диференційовального потенціалу, забезпечують всі тканини організму мезенхімальними попередниками стромальних елементів упродовж усього життя ссавців [219].

У кістковому мозку стромальні клітинні елементи формують сітку, що заповнює простір між синусоидами та кістковою тканиною. Уміст МСК у кістковому мозку дорослої людини може бути співставлений з кількістю ГСК, виділених із кісткового мозку й не перевищує 0,01-0,001 %. Стромальні клітини з фенотипом CD34⁻ виявлені навіть у периферичній крові, хоча у кістковому мозку їх істотно менше, ніж CD34-позитивних мононуклеарів. Виділені з крові та переведені в культуру CD34⁻-клітини прикріплюються до культурального

шару та утворюють колонії фібробластоподібних клітин [171, 224, 257, 271].

Відомо, що в ембріональному періоді розвитку стромальна основа всіх органів і тканин ссавців і людини утворюється із загального пулу МСК до початку і на стадії органогенезу. Тому припускають, що у зрілому організмі більша частка МСК повинна знаходитися у сполучній та кістковій тканинах. Встановлено, що основна частка строми пухкої сполучної та кісткової тканин зберігає здатність до проліферації і формування клонів *in vitro*. При введенні таких клітин у загальний кровообіг більше 20 % мезенхімальних прогеніторних клітин імплантується серед стромальних елементів кровотворної тканини та паренхіматозних органів [229, 235, 241, 248].

Мультипотентні мезенхімальні клітини-попередники позбавлені специфічного, тільки ним притаманного фенотипу, але експресують комплекс маркерів, характерних для мезенхімальних, ендотеліальних, епітеліальних та м'язових клітин за відсутності експресії імунофенотипових антигенів гемопоетичних клітин – CD45, CD34 и CD14 [266]. Окрім того, МСК конституїтивно та індукцібельно продукують гемопоетичні і негемопоетичні ростові фактори, інтерлейкіни та хемокіни, а на мультипотентних мезенхімальних клітинах-попередниках експресуються рецептори для деяких цитокінів і ростових чинників [127, 146, 202, 283]. Серед клітин стромальної основи організму людини виявлені дормантні, або клітини, що знаходяться в спокої, з імунофенотипом, майже ідентичним антигенному профілю необроблених 5-фторурацилом мультипотентних мезенхімальних клітин-попередників – й ті, й інші експресують CD117, який маркує “дорослі” стовбурові клітини [117, 121, 326].

Експериментально доведеною та важливою характеристикою МСК є їх здатність залишати тканинну нішу та циркулювати у загальному кровообігу [181, 332, 343]. Для активації генетичної програми диференціювання такі циркулюючі стовбурові клітини повинні потрапити у відповідне мікрооточення. Показано, що за системного введення МСК у кров тваринам-реципієнтам незрілі клітини імплантуються у різні органи і тканини та надалі диференціюються у клітини крові, міоцити, адипоцити, хондроцити та фібробласти [115, 148, 149,

153, 169, 233, 259]. Отже, у локальних тканинних зонах відбувається сигнально-регуляторна взаємодія між некомітованими і комітованими стромальними клітинами-попередниками, а також між ними та оточуючими зрілими клітинами. Припускається, що індукція диференціювання здійснюється паракринними регуляторними чинниками мезенхімального та немезенхімального походження (фактори росту, ейкозаноїди, молекули екстрацелюлярного матриксу), котрі забезпечують просторові та часові зв'язки у мікрооточенні мультипотентних мезенхімальних клітин-попередників. Тому саме локальні пошкодження мезенхімальної тканини повинні призводити до формування зон мікрооточення мультипотентних мезенхімальних клітин-попередників, які якісно різняться від комплексу регуляторних сигналів інтактних тканин, у яких відбуваються процеси фізіологічної, а не репаративної регенерації. Ця відмінність вкрай важлива щодо спеціалізації клітинного фенотипу у нормальному та індукованому пошкодженні мікрооточенні [270, 293, 298, 318, 339, 340, 376, 401].

За нашими уявленнями, саме тут закладені механізми принципової відмінності двох відомих процесів – фізіологічної регенерації та запальної проліферації. Перший закінчується відновленням спеціалізованого клітинного складу тканини та її функції, тоді як наслідком реалізації процесу проліферації є утворення зрілих сполучнотканинних елементів і втрата функції пошкодженої тканинної зони.

На наш погляд, локальні стовбурові резерви стромальної тканинної основи виконують роль джерела клітин у процесах фізіологічної регенерації тканини та поповнюються за рахунок дистантного транспорту МСК в міру витрат стромально-тканинних стовбурових ресурсів. Однак, в умовах необхідності екстреної мобілізації репаративного клітинного потенціалу, наприклад при політравмі, у процесах репаративної регенерації бере участь весь ешелон МСК, і на периферію через загальний кровообіг рекрутуються мезенхімальні клітини-попередники кісткового мозку.

Існують певні паралелі між процесами фізіологічної регенерації тканин та їх формуванням у період внутрішньоутробного розвитку. В ембріогенезі

людини і ссавців утворення різноманітних типів спеціалізованих клітин відбувається з екто-, мезо- та ендодермального пулу зародкових листків, але за обов'язкової участі мезенхіми. Пухка клітинна сітка ембріональної мезенхімальної тканини виконує численні регуляторні, метаболічні, каркасні та морфологічні функції. Закладання провізорних органів здійснюється тільки після конденсації мезенхіми за рахунок клоногенного росту прогеніторних клітин, які генерують первинні морфогенні сигнали органогенезу. Стромальні похідні ембріональної мезенхіми створюють клітинний каркас провізорних органів і формують основу майбутнього їх енергопластичного забезпечення за рахунок росту первинних кровоносних та лімфатичних судин. Активна міграція мезенхімальних клітин у період органогенезу забезпечує просторову орієнтацію органів, що розвиваються за рахунок розмітки їх об'ємних меж завдяки рестрикції гомеотичних *hox*-генів. На стромальному каркасі відбувається й комплектація структурно-функціональних одиниць паренхіматозних органів, у склад яких нерідко входять морфогенетично і функціонально зовсім різні клітини. Отже, в ембріогенезі функції мезенхіми первинні і реалізуються завдяки генерації регуляторних сигналів, які активують регіональну проліферацію і диференціювання прогеніторних епітеліальних клітин. Клітини ембріональної мезенхіми продукують такі фактори росту, як HGF, TGF, EGF, для яких на паренхіматозних прогеніторних клітинах є відповідні рецептори. У диференційованій зрілій тканині дорослого організму стромальна сітка клітин також генерує сигнали для підтримки життєздатності і проліферації прогеніторних клітин немезенхімального походження. Однак спектр стромальних регуляторних сигналів у постнатальному онтогенезі інший (SCF, HGF, IL-6, IL-1, IL-8, IL-11, IL-12, IL-14, IL-15, GM-CSF, flt-3, LIF тощо) та спрямований на забезпечення фізіологічної регенерації або репарації ушкоджених тканинних зон. При цьому спектральні характеристики стромальних регуляторних факторів у кожному окремому виді тканин різні. Зокрема, кровотворення і лімфопоез із розмноженням і диференціюванням гемопоетичних та імунокомпетентних клітин відбувається тільки в певних органах, у межах яких діє стромальне мікрооточення, що

забезпечує умови для дозрівання кровотворних і лімфоїдних клітин. Саме від регуляторних чинників мікрооточення залежить здатність кровотворних і лімфоїдних клітин репопулювати цей орган, проліферувати і дозрівати в його мікроструктурних нішах [61, 88, 384, 392].

У зрілому організмі інтенсивність гемо- та лімфопоезу перебуває у стані динамічного розвитку із «витратою» зрілих клітин крові та клітин імунної системи на периферії. Оскільки стромальні клітини кісткового мозку і лімфоїдних органів поновлюються вкрай рідко, суттєвої перебудови стромальних структур в них не відбувається. Вивести систему з динамічної рівноваги можливо за допомогою механічного ушкодження кісткового мозку, що призводить до подібних послідовних змін, які стосуються не тільки і не стільки кровотворних і лімфоїдних елементів, скільки стромальних структур ушкодженого органу. У процесі репаративної регенерації в першу чергу формується стромальна основа, котра в подальшому репопулюється кровотворними або імунокомпетентними клітинами [135, 185, 258].

Одна з найбільш важливих біологічних проблем – подолання бар'єру гістосумісності. Неоваскуляризовані клітинні алотрансплантати відторгаються переважно за участю Т-лімфоцитів і антитіл [175, 196]. Відомо, що для активації Т-клітин необхідні як мінімум два сигнали. Один з них забезпечується антигеноспецифічним Т-клітинним рецепторним комплексом TCR/CD3, інший – через рецептор до антиген-специфічної ко-стимуляторної молекули. Костимуляторами можуть бути деякі цитокіни, що продууються активними антигенопрезентуючими клітинами (АПК), та молекули міжклітинної взаємодії, експресовані на поверхні Т-клітин і АПК. Ключовими молекулами клітинної мембрани, що залучаються у ко-стимуляцію, є CD28 і CTLA-4 на Т-клітинах та їх контррецептори на АПК - B-7.1 і B-7.2 [223, 230]. Т-лімфоцити реципієнта можуть розпізнавати антигени трансплантата безпосередньо на поверхні донорських клітин, які виявляють ко-стимуляторну активність або ж опосередковано – після процесінгу і презентації на АПК господаря. Прямий шлях представлення антигену залучає CD4 і CD8 Т-клітини, що рестриковані

відповідно за молекулами HLA класів II і I [258, 324]. У цьому випадку Т-лімфоцити безпосередньо розпізнають молекули HLA на АПК донора. При реалізації непрямого шляху АПК господаря процесує та представляє антигени трансплантата у контексті молекул HLA класу II реципієнта. За такий спосіб представлення антигену відбувається переважна активація CD4 Т-клітин, рестрикованих за молекулами HLA класу II господаря, не здатних до безпосередньої взаємодії з клітинами донорського походження [101].

Антигеноспецифічний характер толерантності визначається малою популяцією CD4 Т-клітин, які запобігають цитотоксичному ефекту антитіл і вступають у контакт з антигеном через TCR за відсутності ко-стимуляторного сигналу від молекули CD4, що сприяє їх розвитку в Т-хелпери 2 типу (Th-2). Під позитивним впливом Th-2 цитокінів, зокрема інтерлейкіну-4, популяція зазнає експансії, та ці клітини регулюють розвиток мігруючих з тимусу CD4 Т-клітин за Th-2 шляхом [109, 122].

Толерантність до алотрансплантату можна індукувати за центральним механізмом попереднім введенням донорських клітин у тканину тимусу. Внаслідок тимічної селекції дозріваючі Т-лімфоцити розпізнають донорські антигени як власні [172].

З іншого боку, в літературі наведені результати щодо імунологічної реконституції реципієнта після трансплантації кровотворних клітин кісткового мозку, про здатність гемопоетичних клітин долати антигенний бар'єр, про приживлення алотрансплантата «під прикриттям» клітин передімплантаційного ембріону, про ефективність трансплантації кісткового мозку і стовбурових кровотворних клітин у лікуванні автоімунних захворювань. Автори пов'язують ці ефекти із розвитком гемопоетичного хімеризму, що сприяє імунній толерантності [172].

Принципово іншим рішенням проблеми відторгнення алогенного клітинного матеріалу в клітинній трансплантології є використання високих доз ембріональних прогеніторних клітин для досягнення ефекту. Після введення великих доз ЕПК останні фіксуються у тканинах тимусу і кісткового мозку. У

тімусі ЕПК під впливом специфічного мікрооточення диференціюються у дендритні, інтегративні клітини та епітеліально-стромальні елементи. У процесі диференціювання ЕПК утімусі реципієнта, поряд з власними молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС), експресуються молекули МНС, які генетично детерміновані у донорських клітинах, тобто, встановлюється подвійний стандарт молекул МНС, за яким реалізується позитивна і негативна селекція Т-лімфоцитів. Отже, поновлення ефекторної ланки імунної системи організму реципієнта відбувається за відомим механізмом позитивної та негативної селекції Т-лімфоцитів, але через подвійний стандарт молекул МНС – реципієнта й донорських ЕПК. Гемопоетичний та імунний хімеризм при цьому не причина, а наслідок індукції центральної імунологічної толерантності [73].

Крім того, МСК здатні пригнічувати проліферацію Т-лімфоцитів як *in vitro*, так й *in vivo*. Подібний ефект МСК був виявлений стосовно В-лімфоцитів, дендритних клітин і Т-кілерів, що дозрівають. Автори, акцентуючи увагу на імуносупресивних і протизапальних ефектах МСК, вважають, що їх можна використовувати для лікування імуноопосередкованих захворювань та з метою попередження реакції відторгнення трансплантату [105, 113, 118, 406].

Встановлено, що МСК блокують проліферацію при ко-культуванні з алогенними мононуклеарними клітинами периферичної крові незалежно від сигналу CD-28 ко-стимуляції і преінкубації з інтерфероном- γ . МСК конституціонально експресують молекули МНС I класу та антиген, асоційований з функцією лімфоцитів (LFA-3). Водночас після стимуляції інтерфероном- γ МСК експресують молекули МНС II класу та адгезивні молекули – ICAM-1, проте не експресують таких ко-стимуляторів, як CD80, CD86 та CD40. МСК активно пригнічують проліферацію мононуклеарів периферичної крові, стимульованих галогенними клітинами, так само, як й Т-лімфоцитів, що зазнали стимуляції моноклональними антитілами проти CD3 і CD28. Важливо, що розділення МСК і мононуклеарних клітин крові напівпроникною мембраною не відмінняє ефект імуносупресії [124, 125, 159, 168, 399].

Трансплантація МСК застосовувалась в експерименті для лікування захворювань нирок. Автори [395] щурам з гострою нирковою недостатністю інтракаротидно трансплантували МСК і показали значне зниження запальних явищ у нирках, зменшення ступеня судинних порушень, апоптозу і некрозу нефроцитів. Вже через 24 год. відмічалось суттєве покращення функції нирок, збільшення проліферативного і зменшення апоптозного індексу, послаблення лейкоцитарної інфільтрації ниркової тканини. Водночас трансплантація сингенних фіброblastів подібного ефекту не мала. За допомогою двофотонної лазерної конфокальної мікроскопії помічені флуорогеном МСК були знайдені в клубочках та, в меншій кількості, у мікроциркуляторному руслі. Тим не менш, через 3 дні після трансплантації МСК диференціювання останніх в каналцевий епітелій або в ендотеліальні клітини виявлено не було. Через 24 год. в нирках щурів, яким трансплантували МСК, експресія таких прозапальних цитокінів, як $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $INF-\gamma$, а також індукцібельної NO-синтази суттєво зменшувалась, тоді як протизапальні $IL-10$, bFGF, $TGF-\beta 1$ та Bcl-2 зазнавали значного підвищення. Автори дійшли висновку, що ренопротекторний ефект МСК не пов'язаний з їх диференціюванням у нефроцити або ендотеліоцити, проте обумовлений паракринним регуляторним цитокіновим впливом на процеси репаративної регенерації.

Таким чином, питання про те, що саме є основою ефективності трансплантації стовбурових і прогеніторних клітин при автоімунній патології – реіндукція центральної толерантності або імуносупресія з анергією Т-лімфоцитів, залишається відкритим, однак немає сумнівів, що алогенна пересадка ембріональних прогеніторних клітин та стовбурових клітин з інших джерел знайде своє місце в лікуванні автоімунних захворювань.

Тим більше, що отримані нами результати, щодо значного зменшення ступеню ушкодження нирок при експериментальному артриті Пірсона свідчить на користь такої можливості. Безумовно, залишаються невирішеними питання щодо того, чи морфо-функціонально-біохімічні ознаки ушкодження з боку нирок є сугубо вторинним по відношенню до терапевтичного ефекту на імунне запалення у суглобах, чи також має місце і вплив на вторинне імунне запалення

у нирках. Результати комплексної роботи нашого центра відносно терапевтичного ефекту на уражені суглоби безперечно дозволять дійти до висновку про вторинність позитивної дії відносно нирок. Але ми вводили ембріональні прогеніторні клітини через три неділі після відтворення артриту Пірсона в час коли вже виявляються ознаки аутоімунного пошкодження нирок. Тому позитивна дія введених прогеніторних ембріональних клітин цілком можливо залежить і від їх дії на нирки, щодо патогенезу гломерулонефриту. Безумовно, що необхідні подальші дослідження, відносно використання екзогенних стовбурових клітин на різних етапах захворювання артритом з ураженням вісцеральних органів. Але, вже сьогодні, наші результати дозволять стверджувати, що збільшення пулу стовбурових клітин у крові шляхом введення ембріональних прогеніторних клітин суттєво і позитивно впливає на перебіг аутоімунних процесів у суглобах та нирках, що патогенетично обґрунтовує доцільність подальших пошуків у цьому напрямку з розробкою нових технологій впливу на зазначені патології за рахунок збільшення пулу стовбурових клітин у крові.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлені теоретичне узагальнення і нове рішення наукової задачі – обґрунтування ефективності трансплантації ембріональних прогеніторних клітин при експериментальному ад'ювантному артриті на основі з'ясування впливу ЕПК на основні патогенетичні механізми ураження нирок.

1. Введення щурам повного ад'юванта Фрейнда а апоневроз правої задньої кінцівки викликає розвиток функціонально-біохімічних ознак ушкодження нирок, що виявляються через 2 місяці, дещо зменшуються через 4 та досягають максимального розвитку на 12 місяць розвитку експериментального артрити Пірсона.

2. У щурів з експериментальним артритом в нирках пошкоджуються клубочки (гіпотрофія та некроз), що обумовлює зменшення швидкості клубочкової фільтрації одночасно із канальцями (зерниста дистрофія з некробіозом епітеліоцитів і лізосом ядер), в яких зменшується реабсорбція води та натрію. Зростання протеїнурії (загальної та стандартизованої) підтверджує пошкодження клубочків і канальців.

3. Пошкодження нирок призводить до порушення екскреторної функції з розвитком ретенційної азотемії та здатності регулювати іонний гомеостаз, що виявляється у гіпонатріємії та гіпокаліємії.

4. Важливими механізмами ушкодження нирок при експериментальному артриті є активація протеолізу низько- та високомолекулярних білків та неферментативного фібринолізу в тканині нирок через 2 і особливо 6, 12 місяців розвитку захворювання.

5. У патогенезі захворювання нирок приймають участь процеси перекисного окислення ліпідів, про що свідчить збільшення вмісту дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду, максимально через 12 місяців спостереження.

6. У механізмах імунного пошкодження нирок важливу роль має збільшення у нирках прозапальних цитокінів (інтерлейкінів 2, 12, інтерферона

γ та фактора некрозу α) і їх дисбаланс з протизапальними (інтерлейкіни 4, 6, 10 та фактор трансформуючого росту).

7. Введення щурів з експериментальним артритом Пірсона ембріональних прогеніторних клітин нормалізує функціональний стан нирок із відновленням швидкості клубочкової фільтрації та каналцевого транспорту води і натрію, нормалізацією екскреторної та іонорегулюючої функції.

8. Ембріональні прогеніторні клітини у щурів з експериментальним артритом в нирках нормалізують протеоліз низько- і високомолекулярних білків, колагеноліз, фібриноліз та пероксидне окислення ліпідів. Одночасно зменшується вміст вивчених прозапальних цитокінів та їх дисбаланс з протизапальними, відновлюється гістологічна структура нирок.

9. Результати дослідження є експериментальним патогенетичним обґрунтуванням використання ембріональних прогеніторних клітин у терапії гломерулонефриту при експериментальному артриті Пірсона.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

Відповідно до наказу МОЗ України № 630 від 10.10.2007 року, зареєстрованому в Міністерстві юстиції України 25.10.2006 року за № 1206/14473 "Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань тканинних і клітинних трансплантатів та експертизи матеріалів клінічних випробувань й унесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.02.2006 № 66, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 10.03.2006 за № 252/12126" результати дослідження можуть бути використаними у якості доклінічних досліджень з метою обґрунтування доцільності проведення клінічних випробувань з оцінки ефективності трансплантації ембріональних прогеніторних клітин в лікуванні РА.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амосова К. М. Порівняльна оцінка впливу гемосорбції, плазмаферезу та ентеросорбції на структурно-функціональний стан клітинних мембран у хворих на ревматоїдний артрит / К. М. Амосова, О. Б. Яременко, Т. С. Брюзгіна [та ін.] // Ліки. – 1999. – № 3–4. – С. 118–124.
2. Амосова К. М. Порівняльна оцінка ефективності пероральної і внутрішньовенної пульс-терапії метил-преднізолоном при ревматичних захворюваннях / К. М. Амосова, О. Б. Яременко, О. В. Потапков, Н. А. Іващенко // Лікар. справа. – 1998. – № 7. – С. 48–52.
3. Бабиніна Л. Я. Порушення функціонування системи інтерферону при ревматоїдному артриті / Л. Я. Бабиніна, Т. М. Бенца // Лікарська справа. – 1999. – № 3. – С. 17–20.
4. Баженов А. Н. Ревматоидный артрит и остеопороз / А. Н. Баженов, В. В. Трусов // Клин. мед. – 1998. – № 7. – С. 15–20.
5. Вандер А. Физиология почек / А. Вандер. – СПб. : Питер, 2000. – 256 с.
6. Василенко А. М. Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета / А. М. Василенко, Л. А. Захарова // Успехи соврем. биол. – 2000. – Т. 120, № 2. – С. 174–189.
7. Веремеенко К. Н. Биохимические основы системной энзимотерапии / К. Н. Веремеенко // Матер. симпозиума по системной энзимотерапии. – 1998. – С. 10–29.
8. Веремеенко К. Н. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии / К. Н. Веремеенко, В. Е. Досенко, А. И. Кизим, А. И. Терзов // Лікар. справа. – 2000. – № 2. – С. 3–11.
9. Верткин А. Л. Фармакологическое действие и безопасность современных НПВС при лечении больных остеоартрозом / А. Л. Верткин, М. И. Захарченко, О. Б. Полосьянц // Междунар. мед. журн. – 2000. – № 4. – С. 107–110.
10. Верткин А. Л. Лечение остеоартроза: роль хондропротекторов / А. Л. Верткин, О. Б. Талибов // Лечащий врач. – 2000. – № 9. – С. 40–43.

11. Ветра Я. Я. Цитокины / Я. Я. Ветра, Л. В. Иванова, И. Э. Крейле // Гематол. и трансфузиол. – 2000. – Т. 45, № 4. – С. 45–49.
12. Викторов А. П. Глюкокортикоиды в ревматологии: клинико-фармакологический аспект / А. П. Викторов // Проблеми остеології. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 13–25.
13. Возианов А. Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые средства / А. Ф. Возианов, А. К. Бутенко, К. П. Зак. – К. : Наукова думка, 1998. – 313 с.
14. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
16. Гнилорыбов А. М. Патогенез ревматоидного синовита. I. Механизмы активации клеток синовиальной оболочки и продукция цитокинов / А.М. Гнилорыбов // Укр. ревматол. журн. – 2000. – № 1. – С. 23–28.
17. Гнилорыбов А. М. Рентгенологическая оценка поражения суставов при ревматоидном артрите / А. М. Гнилорыбов, Т. П. Хрещакова, О. В. Синяченко [и др.] // Лікар. справа. – 2001. – № 1. – С. 88–93.
18. Гоженко А. И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек : автореф. дис. соискание научной степени д-ра мед. наук : 14.00.16 / А. И. Гоженко. – Киев, 1987. – 38 с.
19. Головач І. Ю. Динаміка втрат кісткової маси у хворих із ревматоїдним артритом / І. Ю. Головач // Укр. мед. альманах. – 2000. – № 2. – С. 52–55.
20. Головач І. Ю. Структурно-функціональна характеристика кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит / І. Ю. Головач, Є. М. Нейко, В. В. Поворознюк // Укр. мед. часопис. – 2000. – Т. III–IV, № 2 (16). – С. 151–154.
21. Горн М. М. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс / М. М. Горн, У. И. Хейтц, П. Л. Сверинген ; пер. с англ. – СПб., М. : Невский

Диалект, БИНОМ, 2000. – 320 с.

22. Гребенева Л. С. Побочные эффекты лечения нестероидными противовоспалительными препаратами и пути их коррекции / Л. С. Гребенева, С. В. Насонова, Л. И. Цветкова // Клин. мед. – 1997. – № 5. – С. 42–45.

23. Гришина Е. И. Современные тенденции в терапии ревматоидного артрита / Е. И. Гришина // Укр. мед. часопис. – 1998. – Т. III–IV, № 2 (4). – С. 113–117.

24. Губский Ю. И. Структурная модификация мембран мононуклеарных клеток крови крыс в условиях экспериментального артрита и фармакотерапии нестероидными противовоспалительными препаратами / Ю. И. Губский, Ф. П. Тринус, Т. А. Бухтиарова [и др.] // Журн. Акад. мед. наук України. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 110–119.

25. Дейкун А. І. Методи локальної терапії у хворих на ревматоїдний артрит / А. І. Дейкун, Н. К. Кремінська // Укр. ревматол. журн. – 2000. – № 2. – С. 43–44.

26. Денисов Л. Н. Новые подходы к диетотерапии при ревматических заболеваниях / Л. Н. Денисов // Клинич. медицина. – 2000. – № 4. – С. 9–16.

27. Дзяк Г. В. Глюкокортикоиды в ревматологии / Г. В. Дзяк, А. П. Викторов. – Днепропетровск, 1998. – 213 с.

28. Дзяк Г. В. Нестероидные противовоспалительные препараты / Г. В. Дзяк, А. П. Викторов, Е. К. Гришина. – К. : Морион, 1999. – 112 с.

29. Дзяк Г. В. Глюкокортикоиды в ревматологии / Г. В. Дзяк, А. П. Викторов, О. В. Пишак. – Черновцы : Медакадемия, 2001. – 132 с.

30. Дубініна О. Ю. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація білків / О. Ю. Дубініна // Мед. хімія. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 5–12.

31. Жеребкин В. В. Современные подходы к лечению ревматоидного артрита / В. В. Жеребкин // Междунар. мед. журн. – 1998. – Т. 4, № 2. – С. 46–51.

32. Иваницкая Л. Н. Результаты длительного мониторинга больных с ревматоидным артритом и остеоартрозом / Л. Н. Иваницкая // Укр. ревматол.

журн. – 2000. – № 2. – С. 45–47.

33. Избранные лекции по клинической ревматологии ; под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. – М. : Медицина, 2001. – 272 с.

34. Илич-Стоянович О. Влияние низкоинтенсивной инфракрасной импульсной лазерной терапии на маркеры активности воспаления у больных ревматоидным артритом / О. Илич-Стоянович, Е. Л. Насонов, Р. М. Балабанова // Терапевт. арх. – 2000. – № 5. – С. 32–34.

35. Караулов А. В. Клиническая иммунология / А. В. Караулов. – М. : Медицинское информационное агенство, 1999. – 604 с.

36. Карпов Р. С. Влияние длительной антигипертензивной терапии каптоприлом на состояние доплерографических исследований показателей внутривисочечного кровотока и функции почек у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета / Р. С. Карпов, О. А. Кошельская, Е. В. Ефимов [и др.] // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 2. – С. 20–25.

37. Кеннет Фан. Новые подходы к лечению ревматоидного артрита / Фан Кеннет // Междун. мед. журн. – 1999. – № 4. – С. 16.

38. Клубова А.Ф., Гавриленко Т.И., Дейкун А.И., Залесский В.Н. Апоптоз и остеопороз // Укр. ревматол. журн. – 2000. – № 1. – С.19–22.

39. Коваленко В. Нові підходи до лікування остеоартрозу з реактивним синовітом / В. Коваленко, Н. Шуба, С. Романюк [та ін.] // Ліки України. – 2000. – № 4. – С. 50–51.

40. Коваленко В. М. Ревматологія в Україні: стан і актуальні напрямки подальшого розвитку / В. М. Коваленко // Матеріали II Національного конгресу ревматологів України. – К., 1997. – С. 5–6.

41. Коваленко В. М. Застосування вобензиму в комплексному лікуванні ревматоїдного артриту, ускладненого внутрішньосудинним згортанням крові / В. М. Коваленко, А. М. Василенко, Г. П. Кузьміна [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 1997. – № 2. – С. 55–56.

42. Коваленко В. Н. Принципы фармакотерапии ревматоидного артрита / В. Н. Коваленко // Журн. практич. лікаря. – 1999. – № 1. – С. 44–46.

43. Коваленко В. Н. Ревматические болезни: Критерии диагностики и лечения / В. Н. Коваленко. – К. : Ком. Полис, 1999. – 123 с.
44. Коваленко В. Н. Системная энзимотерапия в ревматологии / В. Н. Коваленко, Ю. Ж. Головков // Укр. кардіол. журн. – 1995. – № 5. – С. 15–17.
45. Коваленко В. Н. Диагностика и лечение ревматических болезней / В. Н. Коваленко, П. П. Гуйда, И. К. Латогуз. – Харьков : Основа, 1999. – 288 с.
46. Коваленко В. Н. Развитие ревматологии в Украине / В. Н. Коваленко, А. Г. Каминский // Укр. кардиол. журн. – 1999. – № 3. – С. 65–70.
47. Коваленко В. Н. Ревматология как одна из важнейших проблем медицины / В. Н. Коваленко, А. Г. Каминский // Укр. ревматол. журн. – 2000. – № 1. – С. 3–8.
48. Коваленко В. Н. Системная энзимотерапия заболеваний внутренних органов / В. Н. Коваленко, О. В. Синяченко, Г. А. Игнатенко [и др.] // Архив клинич. и эксперим. медицины. – 1998. – Т. 7, № 2. – С. 206–212.
49. Коваленко В. Н. Эффективность селективных ингибиторов ЦОГ-2 при лечении больных с остеоартрозом / В. Н. Коваленко, Л. Б. Шолохова // Укр. ревматол. журн. – 2000. – № 1. – С. 37–40.
50. Коваленко В. Н. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз: современные подходы к профилактике и лечению / В. Н. Коваленко, Н. М. Шуба, О. П. Борткевич // Проблеми остеології. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 36–43.
51. Коган А. Х. Фагоцитзависимые кислородно-свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней / А. Х. Коган // Вестник РАМН. – 1999. – № 2. – С. 3–15.
52. Копьева Т. Н. Патология ревматоидного артрита / Т. Н. Копьева. – М. : Медицина, 1980. – 208 с.
53. Копьева Т. Н. Клиническая морфология артритов при ревматических заболеваниях / Т. Н. Копьева, М. С. Веникова. – М. : Изд-во РАМН, 1992. – 219 с.
54. Кузнецова С. А. Влияние иммунных комплексов, выделенных из плазмы больных ревматоидным артритом, на секрецию провоспалительных и

противовоспалительных цитокинов клетками крови доноров / С .А. Кузнецова, Л. С. Косицкая, И. С. Фрейдлин, И. И. Тихомиров // Иммунология. – 2000. – № 4. – С. 48–53.

55. Кухарчук А. Л. Изменения тканевого протеолиза и фибринолиза при экспериментальном моделировании патологических процессов / А. Л. Кухарчук, С. И. Анохина, А. В. Кузнецова [и др.] // Здоровье семьи – XXI век : труды V Международной научной конференции. – Пермь : Мармарис, 2001. – С. 192.

56. Кухарчук О. Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: 14.03.05 / О. Л. Кухарчук. – Одеса, 1996. – 37 с.

57. Кухарчук О. Л. Експериментальне обґрунтування способу переінсталяції системи контролю антигенного гомеостазу організму ссавців (ефект Кухарчука-Радченка-Сірмана) / О. Л. Кухарчук, В. В. Радченко, В. М. Сірман // Трансплантологія. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 5–19.

58. Кэмпбелл С. М. Новое в ревматологии. Лечение ревматоидного артрита / С. М. Кэмпбелл, Р. Верник // Междунар. журн. мед. практики. – 2000. – № 1. – С. 44–51.

59. Лашина Н. Ю. Сравнительное изучение эффективности сверхвысоких доз дексавена (дексаметазона) и метипреда (6-метилпреднизолона) у больных ревматоидным артритом / Н. Ю. Лашина, С. К. Соловьев, Р. М. Балабанова // Терапевт. арх. – 2000. – № 5. – С. 28–31.

60. Лиля А. М. Роль иммунологических нарушений в патогенезе ревматических болезней / А. М. Лиля, А. А. Новик // Иммунодефицитные состояния ; под ред. В. С. Смирнова, И. С. Фрейдлин. – СПб. : Фолиант, 2000. – С. 189–235.

61. Малайцев В. В. Современные представления о биологии стволовой клетки / В. В. Малайцев, И. М. Богданова, Г. Т. Сухих // Арх. патол. – 2002. – Т. 64, № 4. – С. 7–11.

62. Марченкова Л. А. Остеопороз: современное состояние проблемы /

Л. А. Марченкова // Рос. мед. журн. – 2000. – № 3. – С. 26–30.

63. Масик О. М. Застосування кальцитоніну в лікуванні остеопорозу / О. М. Масик, С. І. Сміян // Лікар. справа. – 2000. – № 3–4. – С. 15–18.

64. Миронов С. П. Остеоартроз: современное состояние проблемы (аналитический обзор) / С. П. Миронов, Н. П. Омеляненко, А. К. Орлецкий [и др.] // Вестн. травматол. и ортопедии им. Н. Н. Пирогова. – 2001. – № 2. – С. 96–99.

65. Михеев С. М. Возможности использования свечей диклофенака в ревматологии / С. М. Михеев // Рус. мед. журн. – 2000. – Т. 8, № 9. – С. 388–391.

66. Муравьев Ю. В. Патология легких, вызываемая метотрексатом у больных ревматоидным артритом / Ю. В. Муравьев, И. А. Удельнова // Клин. мед. – 2001. – № 7. – С. 11–16.

67. Насонов Е. Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии / Е. Л. Насонов // Рус. мед. журн. – 2000. – Т. 8, № 9. – С. 372–376.

68. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения / Е. Л. Насонов // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 7–8. – С. 265–279.

69. Насонов Е. Л. Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли- α / Е. Л. Насонов // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 7–8. – С. 280–284.

70. Насонова В. А. Международная декада, посвященная костно-суставным нарушениям (The Bone and Joint Decade 2000-2010) / В. А. Насонова // Рус. мед. журн. – 2000. – Т. 8, № 9. – С. 369–371.

71. Нейко Є. М. Сучасні уявлення про патогенез деформуючого остеоартрозу / Є. М. Нейко, І. Ю. Головач // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 1. – С. 9–12.

72. Нейко Є. М. Вікові аспекти глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу / Є. М. Нейко, В. В. Поворознюк, І. Ю. Головач [та ін.] // Проблеми остеології. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 102.

73. Пат. 72310 Україна, МПК⁷ А 12 К 38/18, G 12 N 5/06. Спосіб пере

інсталяції системи контролю антигенного гомеостазу організму ссавця за Кухарчуком-Радченком-Сірманом / Кухарчук О. Л., Радченко В. В., Сірман В. М. ; заявник і патентовласник ТОВ “КРС-медичні технології”. – № 20022097178 ; заявл. 03.09.02 ; опубл. 15.02.05, Бюл. № 2.

74. Пат. 72584 Україна, МПК⁷ А 61 К 38/18, G 12 N 5/06. Спосіб попередження відторгнення ало- та ксенотрансплантатів шкіри / Сірман В. М., Кухарчук О. Л., Радченко В. В. ; заявник і патентовласник ТОВ “КРС-медичні технології”. – № 20022097352 ; заявл. 10.09.02 ; опубл. 15.03.05, Бюл. № 3.

75. Пат. 72796 Україна, МПК⁷ С 12 N 5/06. Спосіб отримання життєздатних ембріональних плюрипотентних клітин за допомогою колагенази / Сірман В. М., Кухарчук О. Л., Радченко В. В. ; заявник і патентовласник ТОВ “КРС-медичні технології”. – № 20022097445 ; заявл. 13.09.02 ; опубл. 15.04.05, Бюл. № 4.

76. Пат. № 30727А Україна, МПК⁷ G J 01. Спосіб визначення тканинної фібринолітичної активності / Боднар Б. М., Кухарчук О. Л., Магальяс В. М., Пенішкевич Я. І., Пішак О. В., Роговий Ю. Є., Сливка В. І., Шаповалов В. П. – № 980442121 ; заявл. 28.04.1998 ; опубл. 17.05.2000, Бюл. № 7-11. – 2 с.

77. Пишак О. В. Влияние индометацина на тканевую фибринолитическую активность у крыс с адьювантным артритом Пирсона / О. В. Пишак // Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза : тр. науч. конф. – Полтава. – 1995. – С. 41.

78. Пішак О. В. Біохімічні критерії базисної терапії у хворих на ревматоїдний артрит / О. В. Пішак // Мед. хімія. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 21–25.

79. Пішак О. В. Вплив ензимотерапії на протеолітичну активність плазми крові у хворих на остеоартроз / О. В. Пішак // Одеськ. мед. журн. – 2001. – Т. 63, № 1. – С. 67–69.

80. Пішак О. В. Вплив індометацину на стан тканинного фібринолізу в печінці та нирках щурів з ад’ювантним артритом Пирсона / О. В. Пішак // Буков. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 4. – С. 162–165.

81. Пішак О. В. Вплив флогензиму на А- і Т-клітинну імунологічну

реактивність у хворих на остеоартроз / О. В. Пішак // Укр. ревматол. журн. – 2000. – № 2. – С. 38–42.

82. Пішак О. В. Вплив флогензиму на цитокинову регуляцію В-клітинної імунологічної реактивності у хворих на остеоартроз / О. В. Пішак // Буков. мед. вісник. – 2000. – № 4. – С. 85–91.

83. Пішак О. В. Концепція загальнопатологічних механізмів при системних захворюваннях сполучної тканини / О. В. Пішак // Актуальні питання сучасної медицини : праці наук.-практ. конф. – 1998. – С. 33–34.

84. Пішак О. В. Корекція порушень обміну вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу у хворих на ревматоїдний артрит / О. В. Пішак // Збір. наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2001. – Вип. 10, кн. 3. – С. 973–978.

85. Пішак О. В. Обґрунтування і оцінка ефективності протизапальної та імуномодельючої дії системної ензимотерапії у хворих на остеоартроз і ревматоїдний артрит : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: 14.01.12 / О. В. Пішак. – Київ, 2002. – 43 с.

86. Пішак О. В. Вплив системної ензимотерапії на основні механізми запального процесу у суглобах при експериментальному остеоартрозі / О. В. Пішак, О. Л. Кухарчук // Бук. мед. вісник. – 2001. – № 3–4. – С. 187–194.

87. Пішак О. В. Механізми ензимотерапії при ревматоїдному артриті: вплив на рецептори лейкоцитів / О. В. Пішак, О. Л. Кухарчук // Журн. АМН України. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 815–823.

88. Репин В. С. Медицинская клеточная биология / В. С. Репин, Г. Т. Сухих. – М., РАМН : БЭБиМ, 1998. – 200 с.

89. Рябов С. И. Функциональная нефрология / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин. – СПб : Лань. – 1997. – 557 с.

90. Сигидин Я. А. Лечение ревматоидного артрита циклоспорином А / Я. А. Сигидин // Избранные лекции по клинической ревматологии ; под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. – М. : Медицина, 2001. – С. 67–74.

91. Сидоров Д. Р. Комбинированная лазерная терапия ревматоидного

артрита / Д. Р. Сидоров, Д. Р. Мамиляева, Н. А. Деревнина, С. Ю. Реформатская // Физиотерапия и лечение. – 2000. – № 1. – С. 13–18.

92. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения ; под ред. К. Н. Веремеенко, В. Н. Коваленко. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.

93. Сміян С. І. Лікування та профілактика глюкокортикоїдіндукованого остеопорозу у хворих на ревматоїдний артрит / С. І. Сміян, О. М. Масик, Н. І. Корильчук [та ін.] // Проблеми остеології. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 109.

94. Сорока Н. Ф. Медленнодействующие препараты в лечении остеоартроза / Н. Ф. Сорока // Мед. новости. – 2000. – № 11. – С. 56–59.

95. Сорока Н. Ф. Диклофенак натрия (Диклоген) – “золотой стандарт” в лечении заболеваний суставов / Н. Ф. Сорока, И. Н. Аликевич, В. Г. Апанасович, И. А. Варонько // Рус. мед. ж. – 2001. – Т. 9, № 7–8. – С. 289–290.

96. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.

97. Тимофеев В. Т. Иммунологические аспекты диагностики ранней стадии ревматоидного артрита / В. Т. Тимофеев, Н. А. Шостак, Т. К. Логинова [и др.] // Терапевт. арх. – 2000. – № 5. – С. 19–21.

98. Фаи К. Новые подходы к лечению ревматоидного артрита / К. Фаи // Междунар. мед. журн. – 2000. – № 1. – С. 16–21.

99. Фрейдлин И. С. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков / И. С. Фрейдлин, П. Г. Назаров // Вестник РАМН. – 1999. – № 5. – С. 28–32.

100. Хворостинка В. Н. Сравнительная оценка эффективности применения наклофена и мовалиса при лечении больных с ревматоидным артритом / В. Н. Хворостинка, И. А. Ильченко, Л. Р. Бобронникова, О. И. Москаленко // Врач. практика. – 2000. – № 6. – С. 75–77.

101. Цымбалюк В. И. Иммунологические аспекты трансплантации эмбриональной нервной ткани / В. И. Цымбалюк, Л. Д. Пичкур, В. А. Руденко

[и др.] // Журн. вопр. нейрохирургии. – 2001. – № 3. – С. 28–31.

102. Шухов В. С. О нестероидных противовоспалительных средствах / В. С. Шухов // Лечащий врач. – 2001. – № 2. – С. 48–51.

103. Acosta-Rodriguez E. V. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells / E. V. Acosta-Rodriguez, G. Napolitani, A. Lanzavecchia, F. Sallusto // Nature Immunology. – 2007. – № 8. – P. 942–949.

104. Afeltra A. Coexpression of CD69 and HLADR activation markers no synovial fluid T lymphocytes of patients affected by rheumatoid arthritis: A three-colour cytometric analysis / A. Afeltra, M. Galeazzi, G. D. Sebastiani [et al.] // Int. J. Exp. Pathol. – 1997. – Vol. 78, № 5. – P. 331–336.

105. Aggarwal S. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses / S. Aggarwal, M. F. Pittenger // Blood. – 2005. – Vol. 105, № 4. – P. 1815–1822.

106. Aigner T. Reexpression of type II procollagen by adult articular chondrocytes in osteoarthritic cartilage / T. Aigner, Y. Zhu, H. H. Chansky [et al.] // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 42, № 7. – P. 1443–1450.

107. Akerlund K. Anti-inflammatory effects of a new tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitor (CNI-1493) in collagen-induced arthritis (CIA) in rats / K. Akerlund, H. E. Harris, K. J. Tracey [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1999. – Vol. 115, № 1. – P. 32–41.

108. Alkhenizan A. Alendronate and male osteoporosis / A. Alkhenizan, S. Almarri, M. F. Evans // Can. Fam. Physician. – 2001. – Vol. 47. – P. 509–510.

109. Almeida-Porada G. Cotransplantation of human stromal cell progenitors into preimmune fetal sheep results in early appearance of human donor cells in circulation and boosts cell levels in bone marrow at later time points after transplantation / G. Almeida-Porada, C. D. Porada, N. Tran, E. D. Zanjani // Blood. – 2000. – Vol. 95, № 11. – P. 3620–3627.

110. Aman S. The value of synovial fluid analysis in the assessment of knee joint destruction in arthritis in a three year follow up study/ S. Aman, J. Risteli, R.

Luukkainen [et al.] // *Ann. Rheum. Diseases.* – 1999. – Vol. 58, № 9. – P. 559–562.

111. Appraily F. Adenovirus-mediated transfer of viral IL-10 gene inhibits murine collagen-induced arthritis / F. Appraily, C. Verwaerde, Ch. Jacquet [et al.] // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 160, № 11. – P. 5213–5220.

112. Aral K. Increase of CD57⁺T cells in knee joints and adjacent bone marrow of rheumatoid arthritis patients: Implication for an anti-inflammatory role / K. Aral, S. Yamamura, S. Seki [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1998. – Vol. 111, № 2. – P. 345–352.

113. Augello A. Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis / A. Augello, R. Tasso, S. M. Negrini [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, № 4. – P. 1175–1186.

114. Babior B. M. Phagocytes and oxidative stress / B. M. Babior // *Amer. J. Med.* – 2000. – Vol. 109, № 1. – P. 33–44.

115. Baksh D. Canonical and non-canonical Wnts differentially affect the development potential of primary isolate of human bone marrow mesenchymal stem cells / D. Baksh, R. S. Tuan // *J. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 212, № 3. – P. 817–826.

116. Baran D. Osteoporosis. Efficacy and safety of a bisphosphonate dosed once weekly / D. Baran // *Geriatrics.* – 2001. – Vol. 56, № 3. – P. 28–32.

117. Barry F. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow: differentiation-dependent gene expression of matrix components / F. Barry, R. E. Boynton, B. Liu, J. M. Murphy // *Exp. Cell Res.* – 2001. – Vol. 268, № 2. – P. 189–200.

118. Bartholomew A. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo / A. Bartholomew, C. Sturgeon, M. Siatskas [et al.] // *Exp. Hematol.* – 2002. – Vol. 30. – P. 42–48.

119. Bayry J. Rescuing CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cell functions in rheumatoid arthritis by cytokine-targeted monoclonal antibody therapy / J. Bayry, S. Siberil, F. Triebel [et al.] // *Drug Discov. Today.* – 2007. – Vol. 12, № 13-14. – P. 548–552.

120. Begovich A. B. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene

encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis / A. B. Begovich, V. E. Carlton, L. A. Honigberg [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2004. – Vol. 75, № 2. – P. 330–337.

121. Bell M. C. Rheumatoid synovial fluid contains bioactive leukemia inhibitory factor with cartilage degrading activity – another target for chondroprotective intervention / M. C. Bell, G. J. Carroll // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, № 2. – P. 332–338.

122. Bessis N. Encapsulation in hollow fibres of xenogenetic cells engineered to secrete IL-4 or IL-13 ameliorates murine collagen-induced arthritis / N. Bessis, J. Honiger, D. Damotte [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – Vol. 117, № 2. – P. 376–382.

123. Bettelli E. Th-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity / E. Bettelli, M. Oukka, V. K. Kuchroo // *Nat. Immunol.* – 2007. – № 8. – P. 345–350.

124. Beyth S. Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness / S. Beyth, Z. Borovsky, D. Mevorach [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 105, № 5. – P. 2214–2219.

125. Bianco P. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays / P. Bianco, P. G. Robey, P. J. Simmons // *Cell Stem Cell.* – 2008. – Vol. 2, № 4. – P. 313–319.

126. Bloom B. J. Fibrin D-dimer as a marker of disease activity in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis / B. J. Bloom, L. B. Tucker, L. C. Miller, J. G. Schaller // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, № 8. – P. 1620–1625.

127. Bocelli-Tyndall C. Bone marrow mesenchymal stromal cells (BM-MSCs) from healthy donors and auto-immune disease patients reduce the proliferation of autologous- and allogeneic-stimulated lymphocytes in vitro / C. Bocelli-Tyndall, L. Bracci, G. Spagnoli [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2007. – Vol. 46. – P. 403–408.

128. Bottini N. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases / N. Bottini, T. Vang, F. Cucca, T. Mustelin // *Semin. Immunol.* – 2006. – Vol. 18, № 4. – P. 207–213.

129. Boutsen Y. Novel nonsteroidal anti-inflammatory drugs / Y. Boutsen, W. Esselinckx // *Acta Gastroenterol. Belg.* – 1999. – Vol. 62, № 4. – P. 421–424.

130. Bray P. Transforming growth factor- β and receptor tyrosine kinase-activating growth factors negatively regulate collagen genes in smooth muscle of hypertensive rats / P. Bray, A. Agrotis, A. Bobik // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 31, № 4. – P. 986–994.

131. Brennan F. M. Evidence that rheumatoid arthritis synovial T-cells are similar to cytokine-activated T-cells: involvement of phosphatidylinositol 3-kinase and nuclear factor kappaB pathways in tumor necrosis factor alpha production in rheumatoid arthritis / F. M. Brennan, A. L. Hayes, C. J. Ciesielski [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46, № 1. – P. 31–41.

132. Bresnihan B. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist / B. Bresnihan, J. M. Alvaro-Gracia, M. Cobby // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41, № 12. – P. 2196–2204.

133. Brooks P. Recent advances: Rheumatology / P. Brooks // *Brit. Med. J.* – 1998. – Vol. 316, № 7147. – P. 1810–1812.

134. Bucklen M. G. Mast cell subpopulations in the synovial tissue of patients with osteoarthritis: Selective increase in numbers of tryptase-positive, chymase-negative mast cells / M. G. Bucklen, P. J. Gallagher, A. F. Walls // *J. Pathol.* – 1998. – Vol. 186, № 1. – P. 67–74.

135. Buhring H. J. Novel markers for the prospective isolation of human MSC / H. J. Buhring, V. L. Battula, S. Treml [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1106, № 1. – P. 262–271.

136. Burkhardt H. Association between protein tyrosine phosphatase 22 variant R620W in conjunction with the HLA-DRB1 shared epitope and humoral autoimmunity to an immunodominant epitope of cartilage-specific type II collagen in early rheumatoid arthritis / H. Burkhardt, U. Huffmeier, B. Spriewald [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, № 1. – P. 82–89.

137. Busso N. Exacerbation of antigen induced arthritis in mice lacking urokinase / N. Busso, V. Peclat, K. Van Ness, A. So // *Ann. Rheum. Diseases.* –

1998. – Vol. 57, № 3. – P. 191.

138. Callahan L. F. The burden of rheumatoid arthritis: Facts and figures / L. F. Callahan // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, № 3. – P. 8–12.

139. Canfield G. Osteoporosis / G. Canfield // *Tenn. Med.* – 2001. – Vol. 94, № 6. – P. 211–212.

140. Cao D. CD25^{bright}CD4⁺ regulatory T-cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease / D. Cao, R. van Vollenhoven, L. Klareskog [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2004. – Vol. 6, № 4. – P. R335–R346.

141. Cao Y. IL-27 induces a Th1 immune response and susceptibility to experimental arthritis / Y. Cao, P. D. Doodles, T. T. Glant, A. Finnegan // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180, № 2. – P. 922–930.

142. Cawston T. E. The role of oncostatin M in animal and human connective tissue collagen turnover and its localization within the rheumatoid joint / T. E. Cawston, V. A. Curry, C. A. Summers [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41, № 10. – P. 1760–1771.

143. Chabaud M. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines / M. Chabaud, F. Fossiez, J. L. Taupin, P. Miossec // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 161, № 1. – P. 409–414.

144. Chapman K. Osteoarthritis-susceptibility locus on chromosome 11q, detected by linkage / K. Chapman, Z. Mustafa, C. Irven [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 65, № 1. – P. 167–174.

145. Chapurlat R. Therapeutic strategies for osteoporosis / R. Chapurlat, P. D. Delmas // *Ann. Med. Interne (Paris)*. – 2000. – Vol. 151, № 6. – P. 471–476.

146. Charbonnier L. M. Immature dendritic cells suppress collagen-induced arthritis by in vivo expansion of CD49b⁺ regulatory T-cells / L. M. Charbonnier, L. M. van Duivenvoorde, F. Apparailly [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 3806–3813.

147. Charles W. Denko. Metabolic disturbaner and syvovial joint responses in osteoarthritis / Charles W. Denko, Charles S. Malesud // *Frontierrs Bioscience.* –

1999. – Vol. 15, № 4. – P. 686–693.

148. Chen F. H. Technology insight: adult stem cells in cartilage regeneration and tissue engineering / F. H. Chen, K. T. Rousche, R. S. Tuan // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 2, № 7. – P. 373–382.

149. Chen F. H. Adult stem cells for cartilage tissue engineering and regeneration / F. H. Chen, R. S. Tuan // *Curr. Rheumatol. Rev.* – 2008. – Vol. 4. – P. 149–154.

150. Chen F. H. Mesenchymal stem cells in arthritic diseases / F. H. Chen, R. S. Tuan // *Arthritis Research Therapy.* – 2008. – Vol. 10, № 5. – P. 223–233.

151. Chen Z. Distinct regulation of interleukin-17 in human T-helper lymphocytes / Z. Chen, C. M. Tato, L. Muul [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, № 9. – P. 2936–2946.

152. Chen Z. M. IL-10 and TGF- β induce alloreactive CD4⁺CD25⁻ T cells to acquire regulatory cell function / Z. M. Chen, M. J. O'Shaughnessy, I. Gramaglia [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 101. – P. 5076–5083.

153. Cheng L. Human mesenchymal stem cells support megakaryocyte and pro-platelet formation from CD34(+) hematopoietic progenitor cells / L. Cheng, P. Qasba, P. Vanguri, M. A. Thiede // *J. Cell Physiol.* – 2000. – Vol. 184. – P. 58–69.

154. Choy E. H. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical effects of a humanized IgG1 anti-CD4 monoclonal antibody in the peripheral blood and synovial fluid of rheumatoid arthritis patients / E. H. Choy, D. J. Connolly, N. Rapson [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2000. – Vol. 39, № 10. – P. 1139–1146.

155. Choy E. H. Repeatcycle study of high-dose intravenous 4162W94 anti-CD4 humanized monoclonal antibody in rheumatoid arthritis. A randomized placebo-controlled trial / E. H. Choy, G. S. Panayi, P. Emery [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2002. – Vol. 41. – P. 1142–1148.

156. Cobby M. Recombinant human IL-1 receptor antagonist reduces the rate of joint erosion in rheumatoid arthritis / M. Cobby, I. Wan // *Eur. Radiol.* – 1998. – Vol. 8, № 7. – P. 1321–1322.

157. Constantopoulos A. Colitis induced by interaction of cyclosporine A and

nonsteroidal anti-inflammatory drugs / A. Constantopoulos // *Pediatr. Int.* – 1999. – Vol. 41, № 2. – P. 184–186.

158. Cope A. P. Evaluating candidate autoantigens in rheumatoid arthritis / A. P. Cope, G. Sonderstrup // *Springer Semin. Immunopathol.* – 1998. – Vol. 20. – P. 23–39.

159. Corcione A. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions / A. Corcione, F. Benvenuto, E. Ferretti [et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol. 107, № 1. – P. 367–372.

160. Crilly A. Genotyping for disease associated HLA DR beta 1 alleles and the need for early joint surgery in rheumatoid arthritis: a quantitative evaluation / A. Crilly, N. Maiden, H. A. Capell, R. Madhok // *Ann Rheum Diseases.* – 1999. – Vol. 58, № 2. – P. 114–117.

161. Cush J. J. US consensus guidelines for the use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis / J. J. Cush, P. Tugwell, M. Weinblatt, D. Yocum // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26, № 5. – P. 1176–1186.

162. Cutolo M. Relations between steroid hormones and cytokines in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / M. Cutolo, A. Sulli, B. Villaggio [et al.] // *Ann. Rheum. Diseases.* – 1998. – Vol. 57, № 10. – P. 573–577.

163. Dahlberg L. Selective enhancement of collagenase-mediated cleavage of resident type II collagen in cultured osteoarthritic cartilage and arrest with a synthetic inhibitor that spares collagenase 1 (matrix metalloproteinase 1) / L. Dahlberg, R. C. Billingham, P. Manner [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43, № 3. – P. 673–682.

164. Demoor-Fossard M. Differential effects of interleukin-1 and transforming growth factor beta on the synthesis of small proteoglycans by rabbit articular chondrocytes cultured in alginate beads as compared to monolayers / M. Demoor-Fossard, M. Boittin, F. Redini, J. P. Pujol // *Mol. Cell. Biochem.* – 1999. – Vol. 199, № 1–2. – P. 69–80.

165. Devogelaer J. P. Osteophytes and osteoarthritis progression. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs / J. P. Devogelaer, D. H. Manicourt //

Osteoarthritis Cartilage. – 1999. – Vol. 7, № 3. – P. 336–337.

166. Dingle J. T. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages / J. T. Dingle // *Z. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 58, № 3. – P. 125–129.

167. Distel M. Meloxicam. Clinical data on a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor / M. Distel // *J. Clin. Rheumatol.* – 1998. – № 4. – P. 32–39.

168. Djouad F. Reversal of the immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells by tumor necrosis factor alpha in collagen-induced arthritis / F. Djouad, V. Fritz, F. Apparailly [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, № 5. – P. 1595–1603.

169. Dodge G. R. Production of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) by cultured human dermal and synovial fibroblast / G. R. Dodge, D. Hawkins, E. Boesler [et al.] // *Osteoarthr. Cartilag.* – 1998. – Vol. 6, № 6. – P. 435–440.

170. Doherty M. Synovial inflammation and osteoarthritis progression: effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs / M. Doherty // *Osteoarthritis Cartilage.* – 1999. – Vol. 7, № 3. – P. 319–320.

171. Dominici M. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement / M. Dominici, K. Le Blanc, I. Mueller [et al.] // *Cytotherapy.* – 2006. – Vol. 8, № 4. – P. 315–317.

172. Down J. D. Reprogramming immune responses: enabling cellular therapies and regenerative medicine / J. D. Down, M. E. White-Scharf // *Stem Cells.* – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 21–32.

173. Edwards J. C. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis / J. C. Edwards, L. Szczepanski, J. Szechinski [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 25. – P. 2572–2581.

174. Ehrenstein M. R. Compromised function of regulatory T-cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF α therapy / M. R. Ehrenstein, J. G. Evans, A. Singh [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 200, № 3. – P. 277–285.

175. Eliopoulos N. Allogeneic marrow stromal cells are immune rejected by MHC class I- and class II-mismatched recipient mice / N. Eliopoulos, J. Stagg, L.

Lejeune [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 106, № 13. – P. 4057–4065.

176. Fasth A. E. Skewed distribution of proinflammatory CD4⁺CD28^{null} T-cells in rheumatoid arthritis / A. E. Fasth, O. Snir, A. A. Johansson [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2007. – Vol. 9, № 5. – P. R87.

177. Ferguson C. M. Smad2 and 3 mediate transforming growth factor-beta1-induced inhibition of chondrocyte maturation / C. M. Ferguson, E. M. Schwarz, P. R. Reynolds [et al.] // *Endocrinology*. – 2000. – Vol. 141, № 12. – P. 4728–4735.

178. Firestein G. S. How important are T-cells in chronic rheumatoid synovitis?: II. T cell-independent mechanisms from beginning to end / G. S. Firestein, N. J. Zvaifler // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46, № 2. – P. 298–308.

179. Fisher J. E. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro / J. E. Fisher, M. J. Rogers, J. M. Halasy [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1999. – Vol. 96, № 1. – P. 133–138.

180. Fournier C. Where do T-cells stand in rheumatoid arthritis? / C. Fournier // *Joint Bone Spine*. – 2005. – Vol. 72, № 6. – P. 527–532.

181. Fox J. M. Recent advances into the understanding of mesenchymal stem cell trafficking / J. M. Fox, G. Chamberlain, B. A. Ashton, J. Middleton // *Br. J. Haematol.* – 2007. – Vol. 137, № 6. – P. 491–502.

182. Fraenkel L. The association of peripheral monocyte derived interleukin 1beta (IL-1beta), IL-1 receptor antagonist, and tumor necrosis factor-alpha with osteoarthritis in the elderly / L. Fraenkel, R. Roubenoff, M. LaValley [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, № 9. – P. 1820–1826.

183. Freemont A.-J. In situ zymographic localisation of type II collagen degrading activity in osteoarthritic human articular cartilage / A.-J. Freemont, R.-J. Byers, Y. O. Taiwo, J. A. Hoyland // *Ann. Rheum. Diseases*. – 1999. – Vol. 58, № 6. – P. 357–365.

184. Frenkel S. R. Transforming growth factor beta suprfamily members: role in cartilage modeling / S. R. Frenkel, P. B. Saaden, B. J. Mehrara [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2000. – Vol. 105, № 3. – P. 980–990.

185. Giordano A. From the laboratory bench to the patient's bedside: an update on clinical trials with mesenchymal stem cells / A. Giordano, U. Galderisi, I. R. Marino // *J. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 211, № 1. – P. 27–35.
186. Gonzalez-Alvaro I. Interleukin-15 and interferon-gamma participate in the cross-talk between natural killer and monocytic cells required for tumour necrosis factor production / I. Gonzalez-Alvaro, C. Dominguez-Jimenez, A. M. Ortiz [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – № 8. – P. R88.
187. Gonzalez-Gronow M. Dipeptidyl peptidase IV (CD26) is a receptor for streptokinase on rheumatoid synovial fibroblast / M. Gonzalez-Gronow, M. R. Weber, G. Gawdi, S. V. Pizzo // *Fibrinolysis and Proteolysis.* – 1998. – Vol. 12, № 3. – P. 129–135.
188. Goto M. Pathogenesis of rheumatoid arthritis / M. Goto // *Reumatology.* – 1999. – Vol. 39, № 1. – P. 39–46.
189. Gotzsche P. C. Good results for arthritis treatment / P. C. Gotzsche, H. K. Johansen // *Biotechnol. Newswatch.* – 1998. – № 2. – P. 2.
190. Gotzsche P. C. Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis / P. C. Gotzsche, H. K. Johansen // *BMJ.* – 1998. – Vol. 316. – P. 811–818.
191. Gremillion R. B. Tacrolimus (FK506) in the treatment of severe, refractory rheumatoid arthritis: Initial experience in 12 patients / R. B. Gremillion, J. O. Posever, N. Manek [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26, № 11. – P. 2332–2336.
192. Gross Dawn M. T-helper 1 response is dominant and localized to the synovial fluid in patients with Lyme arthritis / M. Gross Dawn, C. Steere Alien, T. Huber Bngitte // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 160, № 2. – P. 1022–1028.
193. Gruber H. E. Three-dimensional culture in agarose or alginate and responsiveness to TGF- β / H. E. Gruber, E. C. Fisher, Bhaloo Desai [et al.] // *Exp. Cell Res.* – 1997. – Vol. 235, № 1. – P. 13–21.
194. Guerassimov A. Autoimmunity to cartilage link protein in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / A. Guerassimov, Y. Zhang, S.

Banerjee [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, № 8. – P. 1480–1484.

195. Guerne P. A. Effects of IL-6 and its soluble receptor on proteoglycan synthesis and NO release by human articular chondrocytes: comparison with IL-1. Modulation by dexamethasone / P. A. Guerne, A. Desgeorges, J. M. Jaspard [et al.] // *Matrix Biol.* – 1999. – Vol. 18, № 3. – P. 253–260.

196. Guo J. Anti-inflammation role for mesenchymal stem cells transplantation in myocardial infarction / J. Guo, G. S. Lin, C. Y. Bao [et al.] // *Inflammation.* – 2007. – Vol. 30, № 3–4. – P. 97–104.

197. Haagsma C. J. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis / C. J. Haagsma, H. J. Blom, P. L. Van Riel [et al.] // *Ann. Rheum. Diseases.* – 1999. – Vol. 58, № 2. – P. 79–84.

198. Harrington L. E. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T-cells develop via a lineage distinct from the T-helper type 1 and 2 lineages / L. E. Harrington, R. D. Hatton, P. R. Mangan // *Nat. Immunol.* – 2005. – Vol. 6, № 11. – P. 1123–1132.

199. Hashimoto S. Chondrocyte-derived apoptotic bodies and calcification of articular cartilage / S. Hashimoto, R. L. Ochs, F. Rosen [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 95, № 6. – P. 3094–3099.

200. Hashimoto Y. Significance of cathepsin B accumulation in synovial fluid of rheumatoid arthritis / Y. Hashimoto, H. Kakegawa, Y. Narita [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001. – Vol. 283, № 2. – P. 334–339.

201. Hawley R. G. New feature: stem cells in the news / R. G. Hawley, D. A. Sobieski // *Stem Cells.* – 2002. – Vol. 20, № 2. – P. 103–104.

202. Hennig T. Reduced chondrogenic potential of adipose tissue derived stromal cells correlates with an altered TGFbeta receptor and BMP profile and is overcome by BMP-6 / T. Hennig, H. Lorenz, A. Thiel [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 211. – P. 682–691.

203. Hentorin Y. E. Effects of nimesulide and sodium diclofenac on interleukin-6, interleukin-8, proteoglycans and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes in vitro / Y. E. Hentorin, A. H. Labasse, P. E. Simonis

[et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 1999. – Vol. 17, № 2. – P. 151–160.

204. Herbert J. M. Urokinase mediates bFGF-induced vascular smooth muscle cell migration under the control of TGF- β / J. M. Herbert, P. Carmeliet // Fibrinolysis and Proteolysis. – 1998. – Vol. 12, № 2. – P. 89–96.

205. Hering M. Regulation of chondrocyte gene expression / M. Hering // Frontiers Bioscience. – 1999. – Vol. 15, № 4. – P. 743–761.

206. Hickery M. S. Interleukin-1 induced nitric oxide inhibits sulphation of glycosaminoglycan chains in human articular chondrocytes / M. S. Hickery, M. T. Bayliss // Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj. – 1998. – Vol. 1425, № 2. – P. 282–290.

207. Hinks A. Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: further support that PTPN22 is an autoimmunity gene / A. Hinks, A. Barton, S. John [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, № 6. – P. 1694–1699.

208. Hiran T. S. In situ detection of superoxide anions within porcine articular cartilage / T. S. Hiran, P. J. Moulton, J. T. Hancock // Brit. J. Biomed. Sci. – 1998. – Vol. 55, № 3. – P. 199–203.

209. Hirota K. T-cell self-reactivity forms a cytokine milieu for spontaneous development of IL-17⁺ Th-cells that cause autoimmune arthritis / K. Hirota, M. Hashimoto, H. Yoshitomi [et al.] // J. Exp. Med. – 2007. – Vol. 204, № 1. – P. 41–47.

210. Hocevar B. A. TGF- β induces fibronectin synthesis through a c-Jun N-terminal kinase-dependent, Smad4-independent pathway / B. A. Hocevar, Th. L. Brown, Ph. H. Howe // EMBO Journal. – 1999. – Vol. 18, № 5. – P. 1345–1356.

211. Hodge G. Effect of factor VIII concentrate on leucocyte cytokine production: Characterization of TGF-beta as an immunomodulatory component in plasma-derived factor VIII concentrate / G. Hodge, R. Flower, P. Han // Brit. J. Haematol. – 1999. – Vol. 106, № 3. – P. 784–791.

212. Horton W. E. Jr. Cytokine inducible matrix metalloproteinase expression in immortalized rat chondrocytes is independent of nitric oxide stimulation / W. E. Jr. Horton, I. Udo, P. Precht [et al.] // Cell. Dev. Biol. Anim. – 1998. – Vol. 34, № 5. –

P. 378–384.

213. Houssien D. A. Rheumatoid factor isotipes, disease activiti and the outcome of rheumatoid arthritis: comparative effects of different antigens / D. A. Houssien, Th. Jonsson, E. Davies, D. L. Scott // *Scand J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 27, № 1. – P. 46–53.

214. Huang Q. Increased macrophage activation mediated through toll-like receptors in rheumatoid arthritis / Q. Huang, Y. Ma, A. Adebayo, R. M. Pope // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, № 7. – P. 2192–2201.

215. Hummel K.-M. Cystein proteinase cathepsin K mRNA is expressed in synovium of patients with rheumatoid arthritis and is detected at sites of synovial bone destruction / K.-M. Hummel, P. K. Petrov, J. K. Franz [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, № 10. – P. 1887–1894.

216. Hunziker E. B. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects / E. B. Hunziker // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2002. – Vol. 10, № 6. – P. 432–463.

217. Ikari K. Haplotype analysis revealed no association between the PTPN22 gene and RA in a Japanese population / K. Ikari, S. Momohara, E. Inoue [et al.] // *Rheumatology (Oxford)* . – 2006. – Vol. 45. № 11. – P. 1345–1348.

218. Imai Shinji Ultrastructure of the synovial sensory peptidergic fibers is distinctively altered in different phases of adjuvant induced arthritis in rats: Ultramorphological characterization combined with morphometric and immunohistochemical study for substance P, caltion gene related peptide, and protein gene products / Shinji Imai, Yoshimitsu Tokunaga, Yrjo T. Konttinen [et al.] // *J. Rheum.* – 1997. – Vol. 24, № 11. – P. 2177–2187.

219. In't Anker P. S. Mesenchymal stem cells in human second-trimester bone marrow, liver, lung, and spleen exhibit a similar immunophenotype but a heterogeneous multilineage differentiation potential / P. S. In't Anker, W. A. Noort, S. A. Scherjon [et al.] // *Haematologica.* – 2003. – Vol. 88, № 8. – P. 845–852.

220. Ishiguro N. Relationship of matrix metalloproteinases and their inhibitors to cartilage proteoglycan and collagen turnover: analyses of synovial fluid

from patients with osteoarthritis / N. Ishiguro, T. Ito, H. Iwata [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42, № 1. – P. 129–136.

221. Jawaheer D. Screening the genome for rheumatoid arthritis susceptibility genes: a replication study and combined analysis of 512 multicase families / D. Jawaheer, M. F. Seldin, C. I. Amos [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48, № 4. – P. 906–916.

222. Jefferies W. McK. The etiology of rheumatoid arthritis / W. McK. Jefferies // *Med. Hypotheses.* – 1998. – Vol. 51, № 2. – P. 111–114.

223. Jiang X. X. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells / X. X. Jiang, Y. Zhang, B. Liu [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 105, № 10. – P. 4120–4126.

224. Jiang Y. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow / Y. Jiang, B. N. Jahagirdar, R. L. Reinhardt [et al.] // *Nature.* – 2002. – Vol. 418, № 6893. – P. 41–49.

225. Jikko A. Effects of interleukin-6 on proliferation and proteoglycan metabolism in articular chondrocyte cultures / A. Jikko, T. Wakisaka, M. Iwamoto [et al.] // *Cell Biol. Int.* – 1998. – Vol. 22, № 9–10. – P. 615–621.

226. Jimi E. Interleukin 1 induces multinucleation and bone-resorbing activity of osteoclasts in the absence of osteoblasts/stromal cells / E. Jimi, I. Nakamura, Le T. Duong [et al.] // *Exp. Cell Res.* – 1999. – Vol. 247, № 1. – P. 84–93.

227. Johansson M. PTPN22 polymorphism and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in combination strongly predicts future onset of rheumatoid arthritis and has a specificity of 100% for the disease / M. Johansson, L. Arlestig, G. Hallmans, S. Rantapaa-Dahlqvist // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8, № 1. – P. R19.

228. Jones E. Human bone marrow mesenchymal stem cells in vivo / E. Jones, D. McGonagle // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47, № 2. – P. 126–131.

229. Jones E. A. Enumeration and phenotypic characterization of synovial fluid multipotential mesenchymal progenitor cells in inflammatory and degenerative

arthritis / E. A. Jones, A. English, K. Henshaw [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 817–827.

230. Jones S. The antiproliferative effect of mesenchymal stem cells is a fundamental property shared by all stromal cells / S. Jones, N. Horwood, A. Cope, F. Dazzi // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179. – P. 2824–2831.

231. Jovanovic D. V. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL- β and TNF- α , by human macrophages / D. V. Jovanovic, J. A. Di Battista, J. Martel-Pelletier [et al.] // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 160. – P. 3513–3521.

232. Jorgensen N. R. Cytokiner og osteoporose / N. R. Jorgensen // *Ugeskr. Laeger.* – 1998. – Vol. 160, № 1. – P. 24–28.

233. Kafienah W. Three-dimensional cartilage tissue engineering using adult stem cells from osteoarthritis patients / W. Kafienah, S. Mistry, S. C. Dickinson [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, № 1. – P. 177–187.

234. Kamradt T. Cytokines and arthritis: Is the Th1/Th2 paradigm useful for understanding pathogenesis? / T. Kamradt, G. R. Burmester // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, № 1. – P. 6–8.

235. Kastrinaki M. C. Functional, molecular and proteomic characterisation of bone marrow mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis / M. C. Kastrinaki, P. Sidiropoulos, S. Roche [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 741–749.

236. Katz Y. Interleukin-17 enhances tumor necrosis factor alpha-induced synthesis of interleukins 1,6, and 8 in skin and synovial fibroblasts: a possible role as a 'fine-tuning cytokine' in inflammation processes / Y. Katz, O. Nativ, Y. Beer // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44, № 9. – P. 2176–2184.

237. Kawai J. Effects of transforming growth factor- β signaling on chondrogenesis in mouse chondrogenic EC cells, ATDC5 / J. Kawai, H. Akiyama, Ch. Shigeno, H. Ito // *Eur. J. Cell Biol.* – 1999. – Vol. 78, № 10. – P. 707–714.

238. Kawakami M. Hyaluronan production in human rheumatoid fibroblastic synovial lining cells is increased by interleukin 1 β but inhibited by transforming growth factor β 1 / M. Kawakami, K. Suzuki, Y. Matsuki [et al.] // *Ann. Rheum.*

Diseases. – 1998. – Vol. 57, № 10. – P. 602–605.

239. Kekow J. Intravenous immuno-globulins and transforming growth factor β / J. Kekow, D. Reinhold, Th. Pap, S. Ansorge // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351, № 9097. – P. 184–185.

240. Kikly K. The IL-23/Th(17) axis: therapeutic targets for autoimmune inflammation / K. Kikly, L. Liu, S. Na, J. D. Sedgwick // *Curr. Opin. Immunol.* – 2006. – Vol. 18, № 6. – P. 670–675.

241. Kim C. H. Effects of dexamethasone on proliferation, activity, and cytokine secretion of normal human bone marrow stromal cells: Possible mechanisms of glucocorticoid-induced bone loss / C. H. Kim, S.-L. Cheng, G. S. Kim // *J. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 162, № 3. – P. 371–379.

242. Kirkham B. W. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two-year prospective study (the DAMAGE study cohort) / B. W. Kirkham, M. N. Lassere, J. P. Edmonds [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, № 4. – P. 1122–1131.

243. Kim W. U. Divergent effect of cyclosporine on Th1/Th2 type cytokines in patients with severe, refractory rheumatoid arthritis / W. U. Kim, M. L. Cho, S. I. Kim [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, № 2. – P. 324–331.

244. Kirwan J. R. Anniversary: 50 years of glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis / J. R. Kirwan, G. Balint, B. Szebenyi // *Rheumatology (Oxford)*. – 1999. – Vol. 38, № 2. – P. 100–102.

245. Klareskog L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis / L. Klareskog, L. Padyukov, J. Ronnelid, L. Alfredsson // *Curr. Opin. Immunol.* – 2006. – Vol. 18, № 6. – P. 650–655.

246. Klareskog L. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination / L. Klareskog, P. Stolt, K. Lundberg [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, № 1. – P. 38–46.

247. Klein R. Immunomodulatory properties of rumalon, a glycosaminoglycan peptide complex, in patients with osteoarthritis: activation of T

helper cell type 2 cytokines and antigen-specific IgG4 antigen-specific IgG4 antibodies / R. Klein, E. W. Becker, P. A. Berg, A. Bernau // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, № 2. – P. 448–454.

248. Koc O. N. Rapid hematopoietic recovery after coinfusion of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy / O. N. Koc, S. L. Gerson, B. W. Cooper [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18, № 2. – P. 307–316.

249. Konttinen Y. T. Analysis of 16 different matrix metalloproteinase (MMP-1 to MMP-20) in the synovial membrane: Different profiles in trauma and rheumatoid arthritis / Y. T. Konttinen, M. Ainola, H. Valleala [et al.] // *Ann. Rheum. Diseases.* – 1999. – Vol. 58, № 11. – P. 691–697.

250. Kotake S. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis / S. Kotake, N. Udagawa, N. Takahashi [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103, № 9. – P. 1345–1352.

251. Kremer J. M. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial / J. M. Kremer, M. Dougados, P. Emery [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, № 8. – P. 2263–2271.

252. Kuhn K. A. Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis / K. A. Kuhn, L. Kulik, B. Tomooka [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 4. – P. 961–973.

253. Kurreeman F. A. A candidate gene approach identifies the TRAF1/C5 region as a risk factor for rheumatoid arthritis / F. A. Kurreeman, L. Padyukov, R. B. Marques [et al.] // *PLOS Med.* – 2007. – № 4. – P. e278.

254. Kusano K. Regulation of matrix metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, and-13) by interleukin-1 and interleukin-6 in mouse calvaria: Association of MMP induction with bone resorption / K. Kusano, Ch. Miyaura, M. Inada [et al.] // *Endocrinology.* – 1998. – Vol. 139, № 3. – P. 1338–1343.

255. Lawrence R. C. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II / R. C. Lawrence, D. T. Felson, C.

G. Helmick [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, № 1. – P. 26–35.

256. Layton M. A. The therapeutic response to D-penicillamine in rheumatoid arthritis: influence of glutathione S-transferase polymorphisms / M. A. Layton, P. W. Jones, J. E. Alldersea [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 1999. – Vol. 38, № 1. – P. 43–47.

257. Lazennec G. Concise review: adult multipotent stromal cells and cancer: risk or benefit? / G. Lazennec, C. Jorgensen // *Stem Cells*. – 2008. – Vol. 26, № 6. – P. 1387–1394.

258. Le Blanc K. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience / K. Le Blanc, O. Ringden // *J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 262, № 5. – P. 509–525.

259. Le Blanc K. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells / K. Le Blanc, C. Tammik, K. Rosendahl [et al.] // *Exp. Hematol.* – 2003. – Vol. 31, № 10. – P. 890–896.

260. Lee H. S. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts / H. S. Lee, P. Irigoyen, M. Kern [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, № 6. – P. 1745–1753.

261. Lee H. S. Association of STAT4 with rheumatoid arthritis in the Korean population / H. S. Lee, E. F. Remmers, J. M. Le [et al.] // *Mol. Med.* – 2007. – Vol. 13, № 9-10. – P. 455–460.

262. Leeb B.F., Sautner Judith Anti-TNF- α -Therapie als neue Option in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis? // *Wien. Med. Wochenschr.* – 1999. – Vol. 149, № 19–20. – P. 554–557.

263. Lewthwaite J. Antifibrotic action of interleukin-1 receptor antagonist in lapine monoarticular arthritis / J. Lewthwaite, S. Blake, R. C. Thompson [et al.] // *Ann. Rheum. Diseases*. – 1995. – Vol. 54, № 7. – P. 591–596.

264. Li E. Disease-modifying antirheumatic drugs / E. Li, P. Brooks, P. G. Conaghan // *Curr Opin. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 10, № 3. – P. 159–168.

265. Li X. An essential role of NF-kappaB in the 'tumor-like' phenotype of

arthritic synoviocytes / X. Li, S. S. Makarov // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103, № 46. – P. 17432–17437.

266. Liechty K. W. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep / K. W. Liechty, T. C. MacKenzie, A. F. Shaaban [et al.] // *Nat. Med.* – 2000. – Vol. 6, № 11. – P. 1282–1286.

267. Ling S. The rheumatoid arthritis shared epitope increases cellular susceptibility to oxidative stress by antagonizing an adenosine-mediated anti-oxidative pathway / S. Ling, Z. Li, O. Borschukova [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2007. – № 9. – P. R5.

268. Linn-Rasker S. P. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles / S. P. Linn-Rasker, A. H. van der Helm-van Mil, F. A. van Gaalen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 366–371.

269. Lipsky P. E. The central involvement of T-cells in rheumatoid arthritis / P. E. Lipsky, L. S. Davis // *Immunologist.* – 1998. – Vol. 6, № 3. – P. 121–128.

270. Lisignoli G. Chondrogenic differentiation of murine and human mesenchymal stromal cells in a hyaluronic acid scaffold: differences in gene expression and cell morphology / G. Lisignoli, S. Cnstino, A. Piacentim [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2006. – Vol. 77, № 3. – P. 497–506.

271. Lisignoli G. Osteoblasts and stromal cells isolated from femora in rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) patients express IL-11. Leukaemia inhibitory factor and oncostatin M / G. Lisignoli, A. Piacentini, S. Toneguzzi [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – Vol. 119, № 2. – P. 346–353.

272. Lisignoli G. Proinflammatory cytokines and chemokine production and expression by human osteoblasts isolated from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / G. Lisignoli, S. Toneguzzi, C. Pozzi [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26, № 4. – P. 791–799.

273. Lisignoli G. Chemokine expression by subchondral bone marrow stromal cells isolated from osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) patients / G.

Lisignoli, S. Toneguzzi, C. Pozzi [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – Vol. 116, № 2. – P. 371–378.

274. Liu F. L. Interleukin (IL)-23 p19 expression induced by IL-1beta in human fibroblast-like synoviocytes with rheumatoid arthritis via active nuclear factor-kappaB and AP-1 dependent pathway / F. L. Liu, C. H. Chen, S. J. Chu [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2007. – Vol. 46, № 8. – P. 1266–1273.

275. Liu M. F. The presence of cytokine-suppressive CD4⁺CD25⁺ T-cells in the peripheral blood and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis / M. F. Liu, C. R. Wang, L. L. Fung [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2005. – Vol. 62, № 3. – P. 312–317.

276. LoBner M. IgE-haltige Immunkomplexe im Serum und in der Synovialfliissigkeit von Patienten mil rheumatoider Arthritis / M. LoBner, G. Hein, D. Herrmann // *Allergologie*. – 1999. – Vol. 22, № 2. – P. 113–118.

277. Loch H. Anti-lactoferrin antibodies and other types of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in reactive arthritis and ankylosing spondylitis / H. Loch, T. Skogh, E. Kihistrom // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – Vol. 117, № 3. – P. 568–573.

278. Lorenz H. M. In vivo blockade of tumor necrosis factor- α in patients with rheumatoid arthritis: Longtenn effects after repeated infusion of chimeric monoclonal antibody cA2 / H. M. Lorenz, M. Gninke, Th. Hieronymus [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, № 2. – P. 304–310.

279. Lotz M. Mechanisms of chondrocyte apoptosis / M. Lotz, S. Hashimoto, K. Kuhn // *Osteoarthritis Cartilage*. – 1999. – Vol. 7, № 4. – P. 389–391.

280. Lubberts E. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models / E. Lubberts, M. I. Koenders, W. B. van den Berg // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7, № 1. – P. 29–37.

281. Lucey M. D. Association between IgM response to IgG damaged by glyoxidation and disease activity in rheumatoid arthritis / M. D. Lucey, M. M. Newkirk, C. Neville [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, № 2. – P. 319–323.

282. Lundy S. K. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T-

lymphocytes / S. K. Lundy, S. Sarkar, L. A. Tesmer, D. A. Fox // *Arthritis Res. Ther.* – 2007. – Vol. 9. – P. 202.

283. Majumdar M. K. Human marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) express hematopoietic cytokines and support long-term hematopoiesis when differentiated toward stromal and osteogenic lineages / M. K. Majumdar, M. A. Thiede, S. E. Haynesworth [et al.] // *J. Hematother. Stem Cell Res.* – 2000. – № 9. – P. 841–848.

284. Mangan P. R. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage / P. R. Mangan, L. E. Harrington, D. B. O'Quinn [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 441. – P. 231–234.

285. Marinova-Mutafchieva L. Inflammation is preceded by tumor necrosis factor-dependent infiltration of mesenchymal cells in experimental arthritis / L. Marinova-Mutafchieva, R. O. Williams, K. Funa [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46, № 2. – P. 507–513.

286. Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis / J. Martel-Pelletier // *Osteoarthritis Cartilage.* – 1999. – Vol. 7, № 4. – P. 371–373.

287. Martel-Pelletier J. Cytokines and their role in the pathophysiology of osteoarthritis / J. Martel-Pelletier, N. Allaaeddine, J. P. Pelletier // *Frontiers Bioscience.* – 1999. – Vol. 4, № 15. – P. 694–703.

288. Martel-Pelletier J. In vitro effects of diacerhein and rhein on interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes / J. Martel-Pelletier, F. Mineau, F. C. Jolicoeur [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, № 4. – P. 753–762.

289. Martinez-Gamboa L., Brezinschek H.P., Burmester G.R., Dorner T. Immunopathologic role of B-lymphocytes in rheumatoid arthritis: rationale of B cell-directed therapy // *Autoimmun. Rev.* – 2006. – № 5. – P.437–442.

290. Mason U. CD4 coating, but not CD4 depletion, is a predictor of efficacy with primatized monoclonal anti-CD4 treatment of active rheumatoid arthritis / U. Mason, J. Aldrich, F. Breedveld [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29, № 2. – P. 220–229.

291. Mastana S. Association of PTPN22 with rheumatoid arthritis among South Asians in the UK / S. Mastana, A. Gilmour, A. Ghelani [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34, № 10. – P. 1984–1986.
292. Mathur A. N. Stat3 and Stat4 direct development of IL-17-secreting Th cells / A. N. Mathur, H. C. Chang, D. G. Zisoulis [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 4901–4907.
293. Mauck R. L. Chondrogenic differentiation and functional maturation of bovine mesenchymal stem cells in long-term agarose culture / R. L. Mauck, X. Yuan, R. S. Tuan // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2006. – Vol. 14, № 2. – P. 179–189.
294. McCarthy G. M. Basic calcium phosphate crystals activate human osteoarthritic synovial fibroblasts and induce matrix metalloproteinase-13 (collagenase-3) in adult porcine articular chondrocytes / G. M. McCarthy, P. R. Westfall, I. Masuda [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol. 60, № 4. – P. 399–406.
295. McCarty M. F. Niacinamide therapy for osteoarthritis-does it inhibit nitric oxide synthase induction by interleukin-1 in chondrocytes? / M. F. McCarty, A. L. Russell // *Med Hypotheses.* – 1999. – Vol. 53, № 4. – P. 350–360.
296. McComb J. Antiarthritic activity of soluble tumor necrosis factor receptor type I forms in adjuvant arthritis: Correlation of plasma levels with efficacy / J. McComb, T. Goild, El. Chlipala [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26, № 6. – P. 1347–1351.
297. McInnes I. B. Interleukin-15 mediates T-cell-dependent regulation of tumor necrosis factor-alpha production in rheumatoid arthritis / I. B. McInnes, B. P. Leung, R. D. Sturrock [et al.] // *Nat. Med.* – 1997. – Vol. 3, № 2. – P. 189–195.
298. Mello M. A. Effects of TGF-beta1 and triiodothyronine on cartilage maturation: in vitro analysis using long-term high-density micromass cultures of chick embryonic limb mesenchymal cells / M. A. Mello, R. S. Tuan // *J. Orthop. Res.* – 2006. – Vol. 24. – P. 2095–2105.
299. Mengshol J. A. Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expression in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor kappaB: differential regulation of collagenase 1

and collagenase 3 / J. A. Mengshol, M. P. Vincenti, C. I. Coon, A. Barchowsky // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43, № 4. – P. 801–811.

300. Mewar D. Independent associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis / D. Mewar, A. Coote, D. J. Moore [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8, № 4. – P. R128.

301. Mewar D. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review / D. Mewar, A. G. Wilson // *Biomed. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 60, № 10. – P. 648–655.

302. Mimeault M. Recent progress on tissue-resident adult stem cell biology and their therapeutic implications / M. Mimeault, S. K. Batra // *Stem Cell Rev.* – 2008. – Vol. 4, № 1. – P. 27–49.

303. Miura M. Accumulated chromosomal instability in murine bone marrow mesenchymal stem cells leads to malignant transformation / M. Miura, Y. Miura, H. M. Padilla-Nash [et al.] // *Stem Cells.* – 2006. – Vol. 24, № 4. – P. 1095–1103.

304. Moos V. Immunohistological analysis of cytokine expression in human osteoarthritic and healthy cartilage / V. Moos, S. Fickert, B. Miller [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26, № 4. – P. 870–819.

305. Mor A. The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: a key player in inflammation and joint destruction / A. Mor, S. B. Abramson, M. H. Pillinger // *Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115, № 2. – P. 118–128.

306. Moreland L. W. Non-depleting humanized anti-CD4 monoclonal antipody in patients with refractory rheumatoid arthritis / L. W. Moreland, Th. P. Haverty, M. C. Wacholtz [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, № 2. – P. 221–228.

307. Morito T. Synovial fluid-derived mesenchymal stem cells increase after intra-articular ligament injury in humans / T. Morito, T. Muneta, K. Hara [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47, № 8. – P. 1137–1143.

308. Mottonen M. CD4⁺CD25⁺ T-cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T-cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis / M. Mottonen, J. Heikkinen, L. Mustonen [et al.] // *Clin. Exp.*

Immunol. – 2005. – Vol. 140, № 2. – P. 360–367.

309. Mottonen T. For the FIN-RACo trial group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial / T. Mottonen, P. Hanonnen, M. Leirisalo-Repo // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353, № 9164. – P. 1568–1573.

310. Moyes S. P. Differential use of immunoglobulin light chain genes and B-lymphocyte expansion at sites of disease in rheumatoid arthritis (RA) compared with circulating B lymphocytes / S. P. Moyes, R. N. Maini, R. A. Mageed // *Clin. Exp. Immunol.* – 1998. – Vol. 113, № 2. – C. 276–288.

311. Murakami T. Transforming growth factor- β 1 increases mRNA levels of osteoclastogenesis inhibitory factor in osteoblastic/stromal cells and inhibits the survival of murine osteoclast-like cells / T. Murakami, M. Yamamoto, M. Yamamoto [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – Vol. 252, № 3. – P. 747–752.

312. Murdoch C. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation / C. Murdoch, M. Muthana, C. E. Lewis // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175. – P. 6257–6263.

313. Murphy C. A. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation / C. A. Murphy, C. L. Langrish, Y. Chen [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol. 198, № 12. – P. 1951–1957.

314. Murphy J. M. Reduced chondrogenic and adipogenic activity of mesenchymal stem cells from patients with advanced osteoarthritis / J. M. Murphy, K. Dixon, S. Beck [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46, № 3. – P. 704–713.

315. Murphy J. M. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis / J. M. Murphy, D. J. Fink, E. B. Hunziker, F. P. Barry // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48, № 12. – P. 3464–3474.

316. Murray K. J. Contrasting cytokine profiles in the synovium of different forms of juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy: Prominence of interleukin 4 in restricted disease / K. J. Murray, Al. A. Grom, S. D. Thompson, D. Lieuwen // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, № 7. – P. 1388–1398.

317. Musci G. The multifunctional oxidase activity of ceruloplasmin as

revealed by anion binding studies / G. Musci, G. C. Bellenchi, L. Calabrese // *Eur. J. Biochem.* – 1999. – Vol. 265, № 2. – P. 589–597.

318. Mwale F. Limitations of using aggrecan and type X collagen as markers of chondrogenesis in mesenchymal stem cell differentiation / F. Mwale, D. Stachura, P. Roughley, J. Antoniou // *J. Orthop. Res.* – 2006. – Vol. 24, № 8. – P. 1791–1798.

319. Nadkarni S. Anti-TNF- α therapy induces a distinct regulatory T-cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF- β / S. Nadkarni, C. Mauri, M. R. Ehrenstein // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204, № 1. – P. 33–39.

320. Nagafuchy H. Prolactin locally produced by synovium infiltrating T-lymphocytes induced excessive synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis / H. Nagafuchy, N. Suzuki, A. Kaneko [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26, № 9. – P. 1890–1900.

321. Nakagawa K. Complement C1s activation in degenerating articular cartilage of rheumatoid arthritis patients: Immunohistochemical studies with an active form specific antibody / K. Nakagawa, H. Sakiyama, T. Tsuchida [et al.] // *Ann. Rheum. Diseases.* – 1999. – Vol. 58, № 3. – P. 175–181.

322. Nakagawa S. Bone marrow stromal cells contribute to synovial cell proliferation in rats with collagen induced arthritis / S. Nakagawa, Y. Toritsuka, S. Wakitani [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 23, № 12. – P. 2098–2103.

323. Nakano S. Characteristics of the protease activity in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / S. Nakano, T. Ikata, I. Kinochita [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 17, № 2. – P. 161–170.

324. Nauta A. J. Donor-derived mesenchymal stem cells are immunogenic in an allogeneic host and stimulate donor graft rejection in a nonmyeloablative setting / A. J. Nauta, G. Westerhuis, A. B. Kruisselbrink [et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol. 108. – P. 2114–2120.

325. Nisihara R. Sales anticorpo anticitoplasma de neutrofilo em artrite reumatoide / R. Nisihara, B. C. Silva Maria, J. Guardiano, E. Doi // *J. Bras. Patol.* – 1999. – Vol. 35, № 1. – P. 13–17.

326. Noth U. Technology insight: adult mesenchymal stem cells for

osteoarthritis therapy / U. Noth, A. F. Steinert, R. S. Tuan // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 4, № 7. – P. 371–380.

327. Nurai C. Rheumatoid arthritis after human parvovirus B19 infection / C. Nurai, Y. Munakata, Y. Takahashi [et al.] // *Ann. Rheum. Diseases.* – 1999. – Vol. 58, № 2. – P. 130–132.

328. Oh M. Concurrent generation of nitric oxide and superoxide inhibits proteoglycan synthesis in bovine articular chondrocytes: Involvement of peroxynitrite / M. Oh, K. Fukuda, Sh. Asada [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, № 11. – P. 2169–2174.

329. Okazaki K. Expression of insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid in developing osteophytes in murine experimental osteoarthritis and in rats inoculated with growth hormone-secreting tumor / K. Okazaki, S. Jingushi, T. Ikenoue [et al.] // *Endocrinology.* – 1999. – Vol. 140, № 10. – P. 4821–4830.

330. Orozco G. Genetic basis of rheumatoid arthritis / G. Orozco, B. Rueda, J. Martin // *Biomed. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 60, № 10. – P. 656–662.

331. Ortiz L. A. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury / L. A. Ortiz, M. Dutreil, C. Fattman [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, № 26. – P. 11002–11007.

332. Otto W. R. Tomorrow's skeleton staff: mesenchymal stem cells and the repair of bone and cartilage / W. R. Otto, J. Rao // *Cell Prolif.* – 2004. – Vol. 37, № 1. – P. 97–110.

333. Oursler M. J. Mechanisms of steroid action on osteoclasts and osteoblasts / M. J. Oursler // *Biochem. Soc. Trans.* – 1998. – Vol. 26, № 1. – P. 33–38.

334. Ozen S. Identification of Th subsets in juvenile rheumatoid arthritis confirmed by intracellular cytokine staining / S. Ozen, L. B. Tucker, L. C. Miller // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, № 8. – P. 1651–1653.

335. Page S. Xanthine oxidoreductase in human mammary epithelial cells: Activation in response to inflammatory cytokines / S. Page, D. Powell, M. Benboubetra [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj.* – 1998. – Vol. 138, № 2. –

P. 191–202.

336. Papadaki H. A. Bone marrow progenitor cell reserve and function and stromal cell function are defective in rheumatoid arthritis: evidence for a tumor necrosis factor alpha-mediated effect / H. A. Papadaki, H. D. Kritikos, C. Gemetzi [et al.] // *Blood*. – 2002. – Vol. 99, № 5. – P. 1610–1619.

337. Pearson H. J. L. TGF- β is not the principal immunosuppressive component in coagulation factor concentrates / H. J. L. Pearson, D. Stirling, C. A. Ludlam, C. M. Steel // *Brit. J. Haematol.* – 1999. – Vol. 106, № 4. – P. 971–979.

338. Pedersen M. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides / M. Pedersen, S. Jacobsen, M. Klarlund [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – № 8. – P. R133.

339. Pelttari K. Premature induction of hypertrophy during in vitro chondrogenesis of human mesenchymal stem cells correlates with calcification and vascular invasion after ectopic transplantation in SCID mice / K. Pelttari, A. Winter, E. Steck [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, № 10. – P. 3254–3266.

340. Pereira R. F. Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage, and lung in irradiated mice / R. F. Pereira, K. W. Halford, M. D. O'Hara [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – Vol. 92, № 11. – P. 4857–4861.

341. Pettit Al. R. Dendritic cells: The driving force behind autoimmunity in rheumatoid arthritis? / Al. R. Pettit, R. Thomas // *Immunol. Cell Biol.* – 1999. – Vol. 77, № 5. – P. 420–427.

342. Pierer M. Association of PTPN22 1858 single-nucleotide polymorphism with rheumatoid arthritis in a German cohort: higher frequency of the risk allele in male compared to female patients / M. Pierer, S. Kaltenhauser, S. Arnold [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. R75.

343. Pittenger M. F. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck [et al.] // *Science*. – 1999. – Vol. 284, № 5411. – P. 143–147.

344. Plenge R. M. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis – a genomewide study / R. M. Plenge, M. Seielstad, L. Padyukov [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 12. – P. 1199–1209.

345. Prigozhina T. B. Mesenchymal stromal cells lose their immunosuppressive potential after allotransplantation / T. B. Prigozhina, S. Khitrin, G. Elkin [et al.] // *Exp. Hematol.* – 2008. – Vol. 36, № 10. – P. 1370–1376.

346. Prockop D. J. Marrow stromal cells as stem cells for non-hematopoietic tissues / D. J. Prockop // *Science.* – 1997. – Vol. 276, № 5309. – P. 71–74.

347. Proudman S. M. Effects of tumor necrosis factor- α , interleukin 1 β , and activated peripheral blood mononuclear cells on the expression of adhesion molecules and recruitment of leukocytes in rheumatoid synovial xenografts in SCID mice / S. M. Proudman, L. G. Cleland, G. Mayrhofer // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26, № 9 – P. 1877–1889.

348. Pujol J. P. TGF-beta and osteoarthritis: in vivo veritas? / Pujol J. P. // *Osteoarthritis Cartilage.* – 1999. – Vol. 7, № 5. – P. 439–440.

349. Pulsatelli L. Chemokine production by human chondrocytes / L. Pulsatelli, P. Dolzani, A. Piacentini [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26, № 9. – P. 1992–2001.

350. Ramasamy R. Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle / R. Ramasamy, H. Fazekasova, E. W. Lam [et al.] // *Transplantation.* – 2007. – Vol. 83, № 1. – P. 71–76.

351. Raynauld J. P. Clinical trials: impact of intraarticular steroid injections on the progression of knee osteoarthritis / J. P. Raynauld // *Osteoarthritis Cartilage.* – 1999. – Vol. 7, № 3. – P. 348–349.

352. Raza K. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T-cell and stromal cell origin / K. Raza, F. Falciani, S. J. Curnow [et al.] // *Arthritis Research Therapy.* – 2005. – № 7. – P. R784–795.

353. Raza K. Synovial fluid leukocyte apoptosis is inhibited in patients with

very early rheumatoid arthritis / K. Raza, D. Scheel-Toellner, C. Y. Lee [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – № 8. – P. R120.

354. Remmers E. F. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / E. F. Remmers, R. M. Plenge, A. T. Lee [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 10. – P. 977–986.

355. Ringdén O. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease / O. Ringdén, M. Uzunel, I. Rasmusson [et al.] // *Transplantation.* – 2006. – Vol. 81. – P. 1390–1397.

356. Ringden O. Tissue repair using allogeneic mesenchymal stem cells for hemorrhagic cystitis, pneumomediastinum and perforated colon / O. Ringden, M. Uzunel, B. Sundberg [et al.] // *Leukemia.* – 2007. – Vol. 21. – P. 2271–2276.

357. Rodenburg R. J. T. Peripheral blood monocytes of rheumatoid arthritis patients do not express elevated TNF α , IL-1 β , and IL-8 mRNA levels. A comparison of monocyte isolation procedures / R. J. T. Rodenburg, van den F. H. J. Hoogen, L. B. A. van de Putte, W. J. van Venrooij // *J. Immunol. Meth.* – 1998. – Vol. 221, № 1 2. – P. 169–175.

358. Rojkovich B. Cyclosporin and sulfasalazine combination in the treatment of early rheumatoid arthritis / B. Rojkovich, L. Hodinka, G. Balint [et al.] // *Scand J.Rheumatol.* – 1999. – Vol. 28, № 4. – P. 216–221.

359. Rosenstein E. D. Rheumatoid arthritis / E. D. Rosenstein, L. J. Kushner, N. Kramer // *J. Am. Dent Assoc.* – 1999. – Vol. 130, № 10. – P. 1424–1426.

360. Rubio D. Human mesenchymal stem cell transformation is associated with a mesenchymal-epithelial transition / D. Rubio, S. Garcia, T. De la Cueva [et al.] // *Exp. Cell Res.* – 2008. – Vol. 314, № 4. – P. 691–698.

361. Ryu S. IL-17 increased the production of vascular endothelial growth factor in rheumatoid arthritis synoviocytes / S. Ryu, J. H. Lee, S. I. Kim // *Clin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 25, № 1. – P. 16–20.

362. Saha N. Interleukin-1beta-converting enzyme/caspase-1 in human osteoarthritic tissues: localization and role in the maturation of interleukin-1beta and interleukin-18 / N. Saha, F. Moldovan, G. Tardif, J. P. Pelletier // *Arthr. Rheum.* –

1999. – Vol. 42, № 8. – P. 1577–1587.

363. Sakaguchi N. Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice / N. Sakaguchi, T. Takahashi, H. Hata [et al.] // *Nature*. – 2003. – Vol. 426. – P. 454–460.

364. Sakaguchi Y. Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: superiority of synovium as a cell source / Y. Sakaguchi, I. Sekiya, K. Yagishita, T. Muneta // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, № 8. – P. 2521–2529.

365. Salvatierra J. Cartilage and serum levels of nitric oxide in patients with hip osteoarthritis / J. Salvatierra, G. Escames, P. Hernandez [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26, № 9. – P. 2015–2017.

366. Sandmark H. Osteoarthrosis of the knee in men and women in association with overweight, smoking, and hormone therapy / H. Sandmark, C. Hogstedt, S. Lewold, E. Vingard // *Ann. Rheumatol. Diseases.* – 1999. – Vol. 58, № 3. – P. 151–155.

367. Sato K. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T-cell subset that links T-cell activation and bone destruction / K. Sato, A. Suematsu, K. Okamoto [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203, № 12. – P. 2673–2682.

368. Scatizzi J. C. Pro-apoptotic Bid is required for the resolution of the effector phase of inflammatory arthritis / J. C. Scatizzi, J. Hutcheson, E. Bickel [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. R49.

369. Schirmer M. Resistance to apoptosis and elevated expression of Bcl-2 in clonally expanded CD4⁺CD28⁻ T-cells from rheumatoid arthritis patients / M. Schirmer, A. N. Vallejo, C. M. Weyand, J. J. Goronzy // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 161, № 2. – P. 1018–1025.

370. Schroder A. E. Differentiation of B-cells in the nonlymphoid tissue of the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis / A. E. Schroder, A. Greiner, C. Seyfert, C. Berek // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93, № 1. – P. 221–225.

371. Schulze-Koops H. Reduction of Th1 cell activity in the peripheral

circulation of patients with rheumatoid arthritis after treatment with a non-depleting humanized monoclonal antibody to CD4 / H. Schulze-Koops, L. S. Davis, T. P. Haverty [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 2065–2076.

372. Schurman S. J. Interleukin 1 β mediated calciotropic activity in serum of children with juvenile rheumatoid arthritis / S. J. Schurman, W. H. Bergstrom, A. W. Root [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, № 1. – P. 161–165.

373. Schwartz Z. The synergistic effects of vitamin D metabolites and transforming growth factor- β on costochondral chondrocytes are mediated by increases in protein kinase C activity involving two separate pathways / Z. Schwartz, V. Sylvia, D. D. Dean, B. D. Boyan // *Endocrinology.* – 1998. – Vol. 139, № 2. – P. 534–545.

374. Sebbag M. Cytokine stimulation of T-lymphocytes regulates their capacity to induce monocyte production of tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-10: possible relevance to pathophysiology of rheumatoid arthritis / M. Sebbag, S. L. Parry, F. M. Brennan, M. Feldmann // *Eur. J. Immunol.* – 1997. – Vol. 27, № 3. – P. 624–632.

375. Sekine Ch. Expression and function of CD40 in rheumatoid arthritis synovium / Ch. Sekine, H. Yagita, N. Miyasaka, K. Okumura // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, № 6. – P. 1048–1053.

376. Sekiya I. Comparison of effect of BMP-2, -4, and -6 on in vitro cartilage formation of human adult stem cells from bone marrow stroma / I. Sekiya, B. L. Larson, J. T. Vuoristo [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2005. – Vol. 320. – P. 269–276.

377. Sen M. Wnt signalling in rheumatoid arthritis / M. Sen // *Rheumatology (Oxford).* – 2005. – Vol. 44, № 6. – P. 708–713.

378. Sethe S. Aging of mesenchymal stem cells / S. Sethe, A. Scutt, A. Stolzing // *Ageing Res. Rev.* – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 91–116.

379. Shahrara S. Differential expression of the angiogenic Toll receptor family in arthritic and normal synovial tissue / S. Shahrara, M. V. Volin, M. A. Connors [et al.] // *Arthritis Research.* – 2002. – № 4. – P. 201–208.

380. Shlopov B. V. Autocrine regulation of collagenase 3 (matrix

metalloproteinase 13) during osteoarthritis / B. V. Shlopov, M. L. Gumanovskaya, K. A. Hasty // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43, № 1. – P. 195–205.

381. Slot O. Soluble urokinase plasminogen activator in plasma of patients with inflammatory rheumatic disorders: eased concentration in rheumatoid arthritis / O. Slot, N. Brunner, H. Locht [et al.] // *Rheum. Diseases.* – 1999. – Vol. 58, № 8. – P. 488–492.

382. Smeets T. J. M. Analysis of the cellular infiltrates and expression of cytokines in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis and reactive arthritis / T. J. M. Smeets, R. J. E. M. Dolhain, F. C. Breedveld, P. P. Tak // *J. Pathol.* – 1998. – Vol. 186, № 1. – P. 75–81.

383. Sotiropoulou P. A. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells / P. A. Sotiropoulou, S. A. Perez, A. D. Gritzapis [et al.] // *Stem Cells.* – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 74–85.

384. Sotiropoulou P. A. Characterization of the optimal culture conditions for clinical scale production of human mesenchymal stem cells / P. A. Sotiropoulou, S. A. Perez, M. Salagianni [et al.] // *Stem Cells.* – 2006. – Vol. 24, № 2. – P. 462–471.

385. Spaggiari G. M. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E₂ / G. M. Spaggiari, A. Capobianco, H. Abdelrazik [et al.] // *Blood.* – 2008. – Vol. 111. – P. 1327–1333.

386. Sporn M. B. The Transforming growth factor- β in peptide grown factors and their receptors / M. B. Sporn, A. B. Roberts. – New York : Springer-Verland, 1999. – 699 p.

387. Stoop R. Denaturation of type II collagen in articular cartilage in experimental, murine arthritis. Evidence for collagen degradation in both reversible and irreversible cartilage damage / R. Stoop, P. M. Van der Kraan, P. Buma [et al.] // *J. Pathol.* – 1999. – Vol. 188, № 3. – P. 329–337.

388. Studer R. Nitric oxide in osteoarthritis / R. Studer, D. Jaffurs, M. Stefanovic-Racic [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 1999. – Vol. 7, № 4. – P. 377–379.

389. Sugimoto K. Identification of aggrecanase activity in medium of cartilage culture / K. Sugimoto, M. Takahashi, Y. Yamamoto [et al.] // *J. Biochem.* – 1999. – Vol. 126, № 2. – P. 449–455.
390. Suzuki Y. Osteoclast-like cells in murine collagen induced arthritis / Y. Suzuki, F. Nishikaku, M. Nakatuka, Y. Koga // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 1154–1160.
391. Sweeney S. E. Rheumatoid arthritis: regulation of synovial inflammation / S. E. Sweeney, G. S. Firestein // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 36, № 3. – P. 372–378.
392. Taipaleenmaki H. Impact of stromal cell composition on BMP-induced chondrogenic differentiation of mouse bone marrow derived mesenchymal cells / H. Taipaleenmaki, S. Suomi, T. Hentunen [et al.] // *Exp. Cell Res.* – 2008. – Vol. 314, № 13. – P. 2400–2410.
393. Takemura S. T-cell activation in rheumatoid synovium is B-cell dependent / S. Takemura, P. A. Klimiuk, A. Braun [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167, № 8. – P. 4710–4718.
394. Takeuchi E. Establishment and characterization of nurse-like stromal cell lines from synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis / E. Takeuchi, T. Tomita, T. Toyosaki-Maeda [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42, № 2. – P. 221–228.
395. Togel F. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms / F. Togel, Z. Hu, K. Weiss [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. F31–42.
396. Tolar J. Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells / J. Tolar, A. J. Nauta, M. J. Osborn [et al.] // *Stem Cells.* – 2007. – Vol. 25, № 2. – P. 371–379.
397. Toussiro E. The use of TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis: an update / E. Toussiro, D. Wendling // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2007. – Vol. 8, № 13. – P. 2089–2107.
398. Tran C. N. Molecular interactions between T-cells and fibroblast-like

synoviocytes. Role of membrane tumor necrosis factor- α on cytokine-activated T-cells / C. N. Tran, S. K. Lundy, P. T. White [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 171. – P. 1588–1598.

399. Tse W. T. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation / W. T. Tse, J. D. Pendleton, W. M. Beyer [et al.] // *Transplantation.* – 2003. – Vol. 75, № 3. – P. 389–397.

400. Tsuchida H. Engineered allogeneic mesenchymal stem cells repair femoral segmental defect in rats / H. Tsuchida, J. Hashimoto, E. Crawford [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 44–53.

401. Tsuchiya H. Chondrogenesis enhanced by overexpression of sox9 gene in mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells / H. Tsuchiya, H. Kitoh, F. Sugiura, N. Ishiguro // *Biochem Biophys Res. Commun.* – 2003. – Vol. 301, № 2. – P. 338–343.

402. Tsuji F. Effects of bucillamine and N-acetyl-L-cysteine on cytokine production and collagen-induced arthritis (CIA) / F. Tsuji, Y. Miyake, H. Aono [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – Vol. 115, № 1. – P. 26–31.

403. Tuan R. S. Biology of developmental and regenerative skeletogenesis / R. S. Tuan // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2004. – Vol. 427. – P. S105–S117.

404. Tuan R. S. Adult mesenchymal stem cells and cell based tissue engineering / R. S. Tuan, G. Boland, R. Tuli // *Arthritis Res. Ther.* – 2003. – Vol. 5, № 1. – P. 32–45.

405. Tuli R. Transforming growth factor- β -mediated chondrogenesis of human mesenchymal progenitor cells involves N-cadherin and mitogen-activated protein kinase and Wnt signaling cross-talk / R. Tuli, S. Tuli, S. Nandi [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 42. – P. 41227–41236.

406. Uccelli A. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? / A. Uccelli, V. Pistoia, L. Moretta // *Trends Immunol.* – 2007. – Vol. 28, № 5. – P. 219–226.

407. Valcourt U. Functions of transforming growth factor-beta family type I receptors and Smad proteins in the hypertrophic maturation and osteoblastic

differentiation of chondrocytes / U. Valcourt, J. Gouttenoire, A. Moustakas [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 37. – P. 33545–33558.

408. Valencia X. TNF downmodulates the function of human CD4⁺CD25^{hi} T-regulatory cells / X. Valencia, G. Stephens, R. Goldbach-Mansky [et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol. 108, № 1. – P. 253–261.

409. Van Amelsfort J. M. CD4(+)/CD25(+) regulatory T-cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid / J. M. Van Amelsfort, K. M. Jacobs, J. W. Bijlsma [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, № 9. – P. 2775–2785.

410. Van den Berg W. B. The role of cytokines and growth factors in cartilage destruction in osteoarthritis and rheumatoid arthritis / W. B. Van den Berg // *Z. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 58, № 3. – P. 136–141.

411. Van der Helm-van Mil A. H. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis / A. H. Van der Helm-van Mil, K. N. Verpoort, F. C. Breedveld [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, № 4. – P. 1117–1121.

412. Van der Horst-Bruinsma I. E. The influence of a partially HLA-matched blood transfusion on the disease activity of rheumatoid arthritis / I. E. Van der Horst-Bruinsma, T. W. Huizinga, E. M. Lagaay [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 1999. – Vol. 38, № 1. – P. 53–58.

413. Van Meurs J. B. J. Increased vulnerability of postarthritic cartilage to a second arthritic insult: Accelerated MMP activity in a flare up of arthritis / J. B. J. Van Meurs, P. L. E. M. van Lent, A. A. L. van de Loo [et al.] // *Ann. Rheum. Diseases.* – 1999. – Vol. 58, № 6. – P. 350–356.

414. Veale D. J. Intra-articular primatised anti-CD4: Efficacy in resistant rheumatoid kness. A study of combined arthroscopy, magnetic resonance imaging, and histology / D. J. Veale, R. J. Reece, W. Parsons [et al.] // *Ann. Rheumatol. Diseases.* – 1999. – Vol. 58, № 6. – P. 342–349.

415. Veldhoen M. TGF β in the context of an inflammatory cytokine milieu

supports de novo differentiation of IL-17-producing T-cells / M. Veldhoen, R. J. Hocking, C. J. Atkins [et al.] // *Immunity*. – 2006. – Vol. 24, № 2. – P. 179–189.

416. Verhoef C. M. The immune suppressive effect of dexamethasone in rheumatoid arthritis is accompanied by upregulation of interleukin 10 and by differential changes in interferon γ and interleukin 4 production / C. M. Verhoef, A. G. van Roon Joel, M. E. Vianen [et al.] // *Ann. Rheum. Diseases*. – 1999. – Vol. 58, № 1. – P. 49–54.

417. Wakisaka S. Modulation by proinflammatory cytokine of Fas/Fas ligand-mediated apoptotic cell death of synovial cells in patients with rheumatoid arthritis (RA) / S. Wakisaka, N. Suzuki, Y. Takeba [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1998. – Vol. 114, № 1. – P. 119–128.

418. Walter H. Immunohistochemical analysis of several proteolytic enzymes as parameters of cartilage degradation / H. Walter, A. Kawashima, W. Nebelung [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 1998. – Vol. 194, № 2. – P. 73–81.

419. Wang Min A single cell analysis of Fas ligand positive T-cells in rheumatoid synovial fluid / Min Wang, Hiroshi Keino, Isao Matsumoto [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, № 2. – P. 311–318.

420. Watts N. B. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates / N. B. Watts // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2001. – Vol. 27, № 1. – P. 197–214.

421. Webb G. R. Osteoarthritic synovial fluid and synovium supernatants up-regulate tumor necrosis factor receptors on human articular chondrocytes / G. R. Webb, C. I. Westacott, C. J. Elson // *Osteoarthritis Cartilage*. – 1998. – Vol. 6, № 3. – P. 167–176.

422. Williams R. O. Rodent models of arthritis: Relevance for human disease / R. O. Williams // *Clin. Exp. Immunol.* – 1998. – Vol. 114, № 3. – P. 330–332.

423. Wilson N. J. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T-cells / N. J. Wilson, K. Boniface, J. R. Chan [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2007. – Vol. 8, № 9. – P. 950–957.

424. Yamada H. Th1 but not Th17 cells predominate in the joints of patients with rheumatoid arthritis / H. Yamada, Y. Nakashima, K. Okazaki [et al.] // *Ann.*

Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67, № 9. – P. 1299–1304.

425. Yudoh K. Decreased cellular activity and replicative capacity of osteoblastic cells isolated from the periarticular bone of rheumatoid arthritis patients compared with osteoarthritis patients / K. Yudoh, H. Matsuno, R. Osada [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 2178–2188.

426. Zappia E. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy / E. Zappia, S. Casazza, E. Pedemonte [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 106, № 5. – P. 1755–1761.

427. Zheng Z. H. Allogeneic mesenchymal stem cell and mesenchymal stem cell-differentiated chondrocyte suppress the responses of type II collagen-reactive T-cells in rheumatoid arthritis / Z. H. Zheng, X. Y. Li, J. Ding [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47, № 1. – P. 22–30.

428. Zhou S. Cooperation between TGF-beta and Wnt pathways during chondrocyte and adipocyte differentiation of human marrow stromal cells / S. Zhou, K. Eid, J. Glowacki // *J. Bone Miner. Res.* – 2004. – Vol. 19, № 3. – P. 463–470.

429. Zvaifler N. J. Pannus and pannocytes. Alternative models of joint destruction in rheumatoid arthritis / N. J. Zvaifler, G. S. Firestein // *Arthr. Rheum.* – 1994. – Vol. 37, № 6. – P. 783–789.