

Ю.Є. Роговий¹, А.М. Печінка²,
З.Д. Гогітідзе³, С.В. Коноваленко⁴

¹ Буковинський державний
медичний університет

² НМАПО ім. П.Л. Шупика

³ Центр медичної інформації
«Regul Medical»

⁴ Інститут експериментальної
патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України

ПРОТИДІЯ ІНТОКСИКАЦІЇ ВАЖКИМИ МЕТАЛАМИ: УНІКАЛЬНІ НЕФРОПРОТЕКТОРНІ ЕФЕКТИ РОСЛИННИХ ПЕПТИДІВ

Резюме

У статті розглянуто основні види впливів важких металів на структуру та функціональний стан нирок і приділено увагу молекулярним механізмам нефротоксичної дії ртуті. Проведено експериментальне дослідження нефропротекторних властивостей імунотропного препарату ГА-40. Протягом дослідження встановлено, що ГА-40 знижує вміст ртуті і фактора некрозу пухлин у нирковій кірковій речовині під час поліурічної стадії сулемової нефропатії, що позитивно впливає на проксимальну частину нефрона. Також експеримент продемонстрував антинефросклеротичну дію ГА-40 під час хронічного періоду нефриту Масугі — це дозволяє запобігти атрофії канальців і клубочків нефрона за рахунок пригнічення процесів апоптозу. ГА-40 пригнічує запалення та попереджує виникнення фібротичних змін на тлі ушкодженої тканини. Високий профіль безпеки ГА-40 створює необхідні умови для поступового відновлення структури і функції нирок після отруєння важкими металами, зокрема хлоридом ртуті, тому препарат розглядається як перспективний для лікування токсичних нефропатій.

Ключові слова

Важкі метали, ртуть, нефропатія, рослинні пептиди, ГА-40, нефропротектор, нефрон, NF-κB, p53, апоптоз, детоксикація.

Вступ

Нирки є основним органом, який екскретує токсини, що надійшли в організм. Велике число нефронів забезпечує велику поверхню ендотеліальних клітин клубочків і епітелію канальців для контактів із ними. Поверхня капілярного ендотелію піддається прямій дії токсинів у процесі ультрафільтрації. Іншою особливістю ендотеліальних клітин клубочка, яка може сприяти ушкодженню нирки, є негативний заряд фільтруючих мембран. Позитивно заряджені ліганди можуть під дією електростатичних сил осідати на таких мембранах і змінювати проникність клубочка [1, 2, 4, 9].

До класу високонейротоксичних агентів відносяться метали, зокрема кадмій, ртуть, свинець, хром, миш'як, залізо, бор. Це пов'язано зі здатністю цих речовин утворювати депо в паренхіматозних органах і тривалим періодом напіввиведення. Вплив комплексу металів нерідко призводить до пошкодження ниркової тканини і розвитку прогресуючої ниркової недостатності [3, 5-7, 34].

Пошкодження епітелію канальців, особливо проксимального, характерно для свинцю і кад-

мію. Тривалий низькодозовий вплив свинцю на організм призводить до розвитку порушення функції проксимальних канальців нирок. Професійні інтоксикації свинцем із розвитком свинцевих нефропатій спостерігаються в осіб, що працюють при високій температурі зі сплавами або барвниками, які містять свинець: при виплавці свинцю, виробництві гальванічних елементів, захисних екранів, що використовуються в променевої діагностиці, дробу, переробці вторинної сировини, випалюванні керамічних виробів тощо [5, 8, 11, 33].

Фізіологічні процеси канальцевого транспорту сприяють накопиченню свинцю в нирках, особливо в епітелії проксимальних звивистих канальців, із подальшим їх пошкодженням. Це призводить до дистрофії клітин: мітохондрії набухають, в ядрах з'являються еозинофільні включення, багаті на свинець. Окрім дистрофії й атрофії епітелію канальців, для свинцевої нефропатії характерні ішемічне пошкодження клубочків, фіброз адвентиції ниркових артеріол і осередкове рубцювання кіркової речовини. При дослідженні сечі може виявлятися протеїнурія, циліндрурія, еритроцитурія, також

© Ю.Є. Роговий, А.М. Печінка, З.Д. Гогітідзе, С.В. Коноваленко

може визначатися свинець у сечі: більше ніж 0,6 мг/добу — ознака свинцевого отруєння. Свинець вражає головним чином каналці або інтерстиціальні структури, а саме ураження може бути як гострим, так і хронічним. При цьому гострі пошкодження клітин свинцем є в основному оборотними, а некроз виникає рідко [12-16].

Найбільш ранньою ознакою кадмієвої нефропатії є низькомолекулярна протеїнурія. Кадмієві нефропатії характеризуються переважним ураженням каналців і проявляються протеїнурією з виділенням низькомолекулярних білків (бета-2-мікроглобуліну), що не реабсорбуються пошкодженими каналцями. Надалі при ураженні клубочкового апарату можливий розвиток повільнопрогресуючого анемічного синдрому. Низькомолекулярна протеїнурія, імовірно, відображає порушення каналцевої реабсорбції, адже ступінь її вираженості тісно корелює з іншими проявами тубулярної дисфункції [5, 9, 35, 44].

Кадмій міститься в мазуті й дизельному паливі, його використовують як присадки до сплавів, при нанесенні гальванічних покриттів, для отримання кадмієвих пігментів, необхідних при виробництві лаків, емалей і кераміки, як стабілізатори для пластмас, в електричних батареях, де з ним і можливий професійний контакт. Тривале контактування з кадмієм веде насамперед до зміни функції клітин проксимального відділу нефрона, а потім до зниження гломерулярної фільтрації і розвитку тубулоінтерстиціального нефриту. Гостре тубулярне пошкодження токсинами може варіювати від некрозу тубулярних клітин із розвитком гострої ниркової недостатності до слабого субклітинного пошкодження з незначними функціональними розладами. Однак клінічні спостереження показують, що в більшості випадків, один раз виникнувши, кадмієва протеїнурія залишається незворотною і прогресування ниркової дисфункції після припинення впливу кадмію триває, хоча і дуже повільно [17, 20, 21, 37, 38].

При гострому отруєнні миш'яком може виникати некроз каналців. Неорганічний миш'як переважно пошкоджує органели і насамперед мітохондрії. Нефропатії при хронічній інтоксикації миш'яком характеризуються розладами проксимального відділу нефрона, що в подальшому також може призвести до розвитку тубулоінтерстиціального нефриту [16, 18, 19, 36].

Гострі й хронічні ефекти хрому, що виникають головним чином в органах дихання і шкірі, переважно пов'язані з впливом шестивалентного хрому. В експериментах на тваринах встановлено гостру токсичну дію солей хромової і дво-хромової кислот на клітини ниркових каналців. Некроз ниркових каналців описаний також в осіб із гострою інтоксикацією хрому. Хронічний

вплив хрому викликає слабо виражену дисфункцію каналців нирок. Відзначається підвищена екскреція із сечею β -глюкуронідази, а також такого чутливого маркера ураження каналців, як β_2 -мікроглобуліну [22-24, 39, 40].

Також добре відомі нефропатії, які викликаються органічними і неорганічними сполуками ртуті. Вплив ртуті можливий у професійних умовах — на ртутних рудниках і заводах, при виробництві вимірювальних приладів, рентгівських трубок, кварцових і електричних ламп, фармацевтичних препаратів. Високі концентрації ртуті викликають різноманітні захворювання нирок — гострий некроз, рідше — нефротичний синдром [10, 41, 43].

Вивчення функціонального стану нирок при легкій і помірній формі хронічного отруєння ртуттю виявило зміни переважно тубулярного апарату: наявність у сечі білка, циліндрів, еритроцитів. Виявлено тенденцію до зниження каналцевої реабсорбції при нормальній клубочковій фільтрації, у рідкісних випадках можливий розвиток хронічного гломерулонефриту [42, 45].

Механізм впливу ртуті на нирки добре вивчений, зокрема, на молекулярному рівні: Hg переноситься органічним аніонним транспортним білком 1 (Oat1) і органічним аніонним транспортним білком 3 (Oat3) у нирки вибірково в проксимальні каналці. Далі розщеплення вуглець-ртутного зв'язку перетворює органічну Hg у неорганічну ртуть як метаболіти або ферментативним чи неферментним процесом. Водночас відкладення Hg тісно пов'язано з реактивними сполуками кисню (ROS), експресією мікроРНК металотіонеїну (MT), апоптозом і пошкодженням проксимальних каналців. Органічний аніон транспорту 1 (Oat1) і органічний аніон транспорту 3 (Oat3) локалізуються переважно в лізосомах у проксимальних каналцях, поглинаючи Hg у нирку. Оскільки Hg^{2+} має більшу спорідненість до зв'язування з тіолвмісними ферментами, він інактивує ферменти тіоловою групою шляхом необоротного окиснення; це призводить до виснаження загального вмісту тіолу та окисного стресу. Інактивація сульфгідрильного білка також впливає на цілісність клітин, перериваючи мембранний потенціал і об'єм клітин, а також клітинних органел. Водночас дефіцит детоксикуючих білків або знижена антиоксидантна активність селеноліолу також сприяє пошкодженню проксимальних каналців. Цікаво відзначити, що регуляторний пептид NF- κ B також відіграє вирішальну роль в ураженні нирок, адже підвищує чутливість до апоптозу. Встановлено здатність Hg знижувати трансепітеліальний електричний опір (TER) і таким чином сприяти фосфорилуванню протеїну щільного з'єднання — оклюдину, використо-

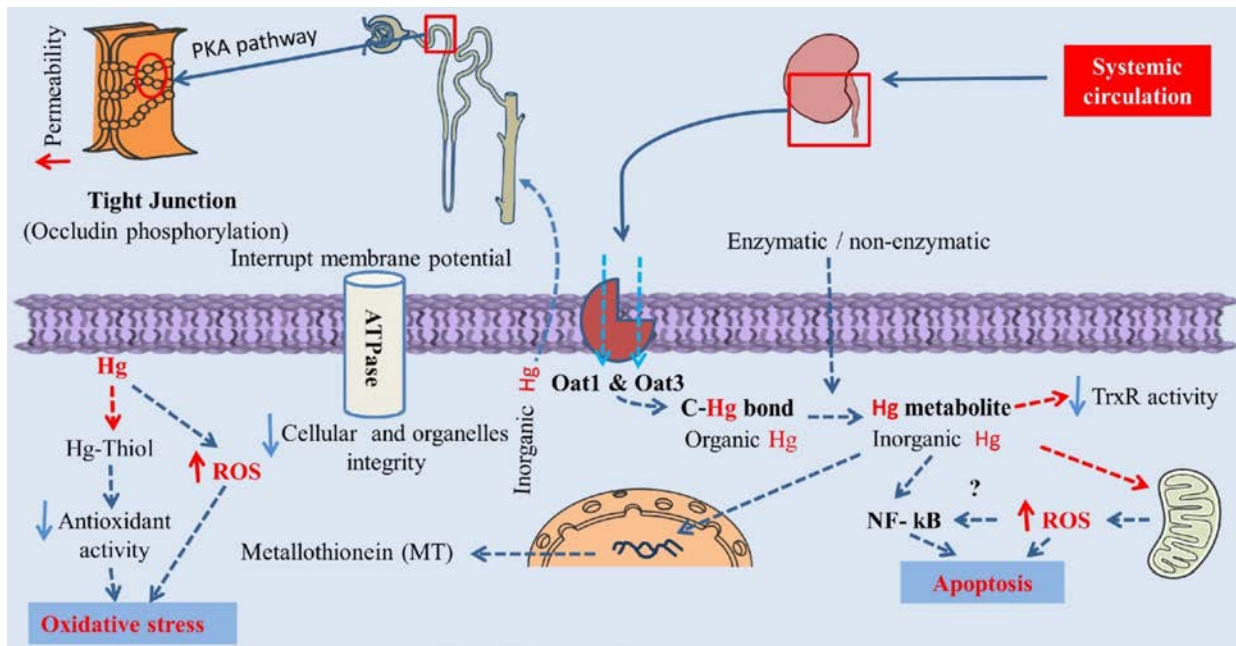


Рис. 1. Токсикодинаміка Hg-індукованої ниркової токсичності

вуючи механізми, залежні від протеїнкінази А (PKA) (рис. 1) [46, 47].

Більшість важких металів мають стимулюючий вплив на утворення токсичних вільних радикалів кисню в органах і тканинах із подальшим посиленням процесів перекисного окиснення ліпідів. Вони не тільки потенціюють утворення вільних радикалів кисню в тканинах, але й пригнічують окиснювальний метаболізм імунних клітин, що призводить до розвитку пошкодження і запального процесу в тканинах і, зокрема, нирках [25, 26, 48-50, 52].

Несприятливий вплив на організм людини чинить зазвичай не один якийсь метал, а їх комплекс. Із комплексним впливом несприятливих екологічних факторів пов'язують розвиток дисметаболічної нефропатії та інтерстиціального нефриту або тубулоінтерстиціального синдрому [27, 28, 51, 53].

Необхідно відзначити, що зростання частоти уратних, оксалатних та інших обмінних нефропатій певною мірою пов'язують із погіршенням екологічної обстановки і, зокрема, із впливом солей важких металів на організм. Особливе значення має підвищена екскреція нефротоксичних і каменеутворюючих субстанцій із сечею, що сприяє не тільки формуванню конкрементів у сечовивідних шляхах, а й розвитку хронічного запального процесу. У цих умовах нерідко ускладненням є виникнення гострого або хронічного абактеріального запального процесу в проміжній тканині нирок. Запалення супроводжується залученням каналців, кровоносних і лімфатичних судин ниркової стромы, що може призвести до формування хронічного інтерстиціального нефриту [29, 31, 54, 55, 57].

Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит характеризується інтерстиціальним фіброзом і атрофією каналців. Збільшення позаклітинного матриксу призводить до збільшення інтерстиціального простору. У міру прогресування тубулоінтерстиціального процесу запалення і клітинна інфільтрація зменшуються. На пізніх етапах інтоксикації важкими металами відзначаються морфологічні ознаки фокально-сегментарного гломерулосклерозу [30, 32, 56, 58]. На наш погляд, за наявності в людини ризику розвитку хвороби нирок унаслідок впливу важких металів, а тим більше при виявленні будь-яких концентрацій небезпечних речовин в організмі, навіть в умовах відсутності клінічної симптоматики, слід негайно вжити заходів щодо детоксикації та запобігти можливим негативним наслідкам.

Останнім часом вивчено багато речовин природного походження, які проявляють нефропротекторну дію після впливу на нирки різних токсичних речовин, зокрема важких металів. Серед них екстракти імбиру, олія насіння льону, куркумін, гінкго білоба, астаксантин, ресвератрол тощо [46]. Наше дослідження присвячено вивченню нефропротекторних ефектів екзогенних пептидів рослинного походження після моделювання тубулоінтерстиціального синдрому та нефриту Масугі [59] у тварин.

Мета роботи — з'ясувати можливості захисного ефекту препарату ГА-40, комплексу регуляторних пептидів рослинного походження, на перебіг сулемової нефропатії та хронічного нефриту Масугі в щурів із використанням гістологічних досліджень та можливостей вегетативно-го резонансного тесту «ІМЕДІС ТЕСТ+».

Матеріали та методи

На початку 90-х років минулого століття професор Георгій Алексідзе виділив із рослини Купена гірська (*Polygonatum verticillatum*) кілька груп рослинних регуляторних пептидів. Було встановлено, що ці пептиди мають молекулярну масу від 15 до 98 кілодалтон. Завдяки відносно малим розмірам такі пептиди можуть впливати не тільки на рецептори мембран, а й проникати всередину клітин через мембранні пори. Це дає їм можливість реагувати з внутрішньоклітинними структурами: регулюючими пептидами і генами, лігандами і ферментами. Згодом, завдяки численним експериментам, був отриманий перший в історії імунотерапевтичний препарат на основі рослинних регуляторних пептидів — препарат ГА-40.

Препарат ГА-40 взаємодіє з мембранними утвореннями: лектиновими рецепторами, Т-клітинними рецепторами, фосфоліпідами, глікопротеїдами. Внутрішньоклітинно пептиди ГА-40 змінюють мікроструктуру та активний потенціал учасників регулюючих каскадів: білків, асоційованих із мікроРНК, систему каспаз, протеїнази, проінтерлейкінів, інтерлейкінів тощо. Унікальність ГА-40 полягає в тому, що в умовах зниження протипухлинного імунітету внаслідок агресивної активності пухлин або після протипухлинної хіміотерапії екзогенні пептиди відновлюють імунний нагляд та сприяють апоптозу онкоклітин, і навпаки — в умовах гіперпродукції імунотропних молекул при запальних процесах, зокрема в нирках, рослинні пептиди здатні знижувати інтенсивність пептидо-пептидних взаємодій і попереджувати небажані ускладнення й апоптоз нефроцитів.

Історія винайдення та вивчення імунотропних та генопротекторних властивостей препарату ГА-40 викладена в монографії професора Георгія Алексідзе «ГА-40. Новий імунотерапевтичний та протираковий препарат», яку було видано у 2014 р. у США (*G. Alexidze. GA-40. A New Immunotherapeutic & Anti-Cancer Drug. Lambert Academic Publishing. Feb. 12, 2014*).

З метою вивчення нефропротекторної дії препарату ГА-40 нами було виділено 2 групи експериментальних тварин — щурів із сулемовою нефропатією, яку моделювали введенням 0,1% розчину сулеми в дозі 5 мг/кг із дослідженням у гострий період ранньої поліуричної стадії гострої ниркової недостатності (3-я доба) та період формування тубулоінтерстиціального синдрому (на 30-у добу) і нефриту Масугі, який моделювали шляхом двократного внутрішньочеревинного введення кролячої нефротоксичної сироватки з титром протиниркових антитіл у реакції зв'язування комплексу не нижче ніж 1:1024. Дослідження проводили на 45-у добу, що відповідало розвитку хронічного нефриту

Масугі зі сформованим тубулоінтерстиціальним синдромом.

Препарат ГА-40 вводився тваринам щодня в дозі 2 мкг/кг/добу.

Вміст креатиніну, тромбоксану, ртуті, препарату ГА-40 визначали через 72 год після введення сулеми за допомогою вегетативного резонансного тесту, що проводився з використанням апарату «ІМЕДІС-БРТ-ПК», а також програмних засобів.

Гістологічне дослідження проводилося за методикою фарбування депарафінованих зрізів гематоксилін-еозином та за Слінченком із використанням мікроскопа Levenhuk 870T, збільшення $\times 400$.

Гістологічні дослідження проводили на 45-у добу хронічного нефриту Масугі.

Резонансне дослідження здійснювали на 3-ю і 30-у добу сулемової нефропатії та 45-у добу хронічного нефриту Масугі.

Визначали маркери сполучної тканини та апоптозу: оксипролін та білок p53 за допомогою вегетативного резонансного тесту «ІМЕДІС-ТЕСТ+».

Аналіз вмісту аморфної та кристалічної речовини проводили за допомогою кореляційно-оптичного дослідження нирок.

Результати дослідження

Протягом дослідження ми встановили, що препарат ГА-40 зменшив рівень азотемії під час поліуричної стадії сулемової нефропатії, про що свідчить зниження рівня креатиніну в плазмі крові, а також вмісту ртуті, ангіотензину II, тромбоксану A_2 , фактора некрозу пухлин (табл.).

Таблиця. Вплив препарату ГА-40 на ступінь ретенційної азотемії, вмісту ртуті, ангіотензину II, тромбоксану A_2 , ФНП у кірковій речовині нирок на поліуричній стадії сулемової нефропатії при дослідженні щурів із використанням вегетативного резонансного тесту «ІМЕДІС-ТЕСТ+» ($x \pm Sx$)

Показники	Сулемова нефропатія — 72 год	Сулемова нефропатія — 72 год + ГА-40
Креатинін плазми крові, ум. од.	17,66 \pm 0,333	4,83 \pm 0,307 $p < 0,001$
Вміст ртуті в кірковій речовині, ум. од.	10,33 \pm 0,421	3,83 \pm 0,307 $p < 0,001$
Вміст ангіотензину II в кірковій речовині, ум. од.	17,16 \pm 0,307	8,50 \pm 0,223 $p < 0,001$
Вміст тромбоксану A_2 в кірковій речовині, ум. од.	15,83 \pm 0,401	8,83 \pm 0,307 $p < 0,001$
Вміст ФНП- α в кірковій речовині, ум. од.	15,00 \pm 0,365	5,16 \pm 0,307 $p < 0,001$

На 30-й день сулемової нефропатії в кірковій, медулярній речовині й сосочках нирок відзначено формування тубулоінтерстиціального синдрому, про що свідчить збільшення кристалічної

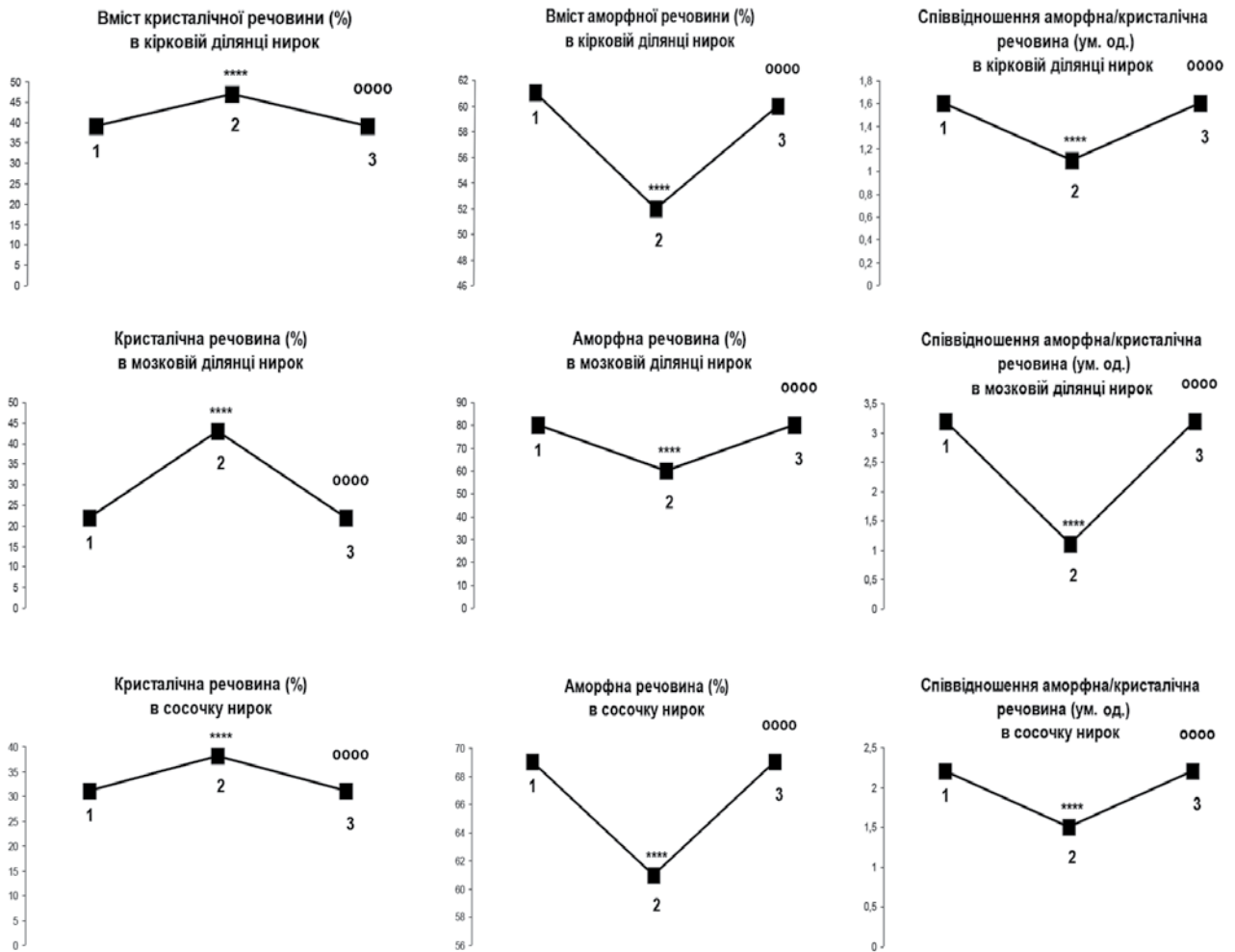


Рис. 2. Захисний вплив препарату ГА-40 на розвиток тубулоінтерстиціального синдрому на 30-й день сулемової нефропатії на основі даних кореляційно-оптичного дослідження нирок. 1 — контрольні висновки (інтактні тварини), 2 — тубулоінтерстиціальний синдром на тлі застосування препарату ГА-40. Значущість відмінностей: **** — $p < 0,001$ порівняно з контрольним; 0000 — $p < 0,001$ порівняно з тубулоінтерстиціальним синдромом на 30-й день сулемової нефропатії

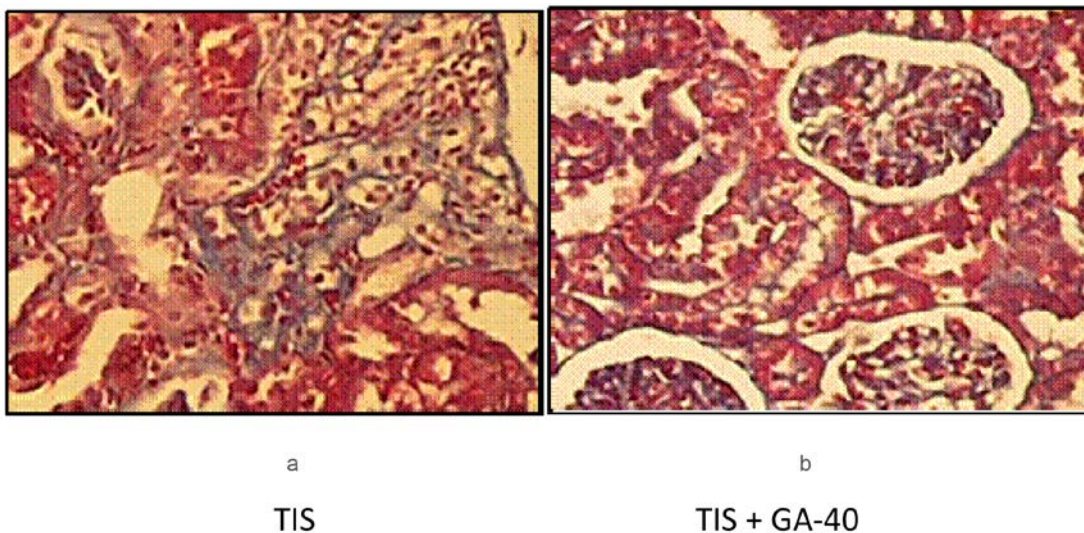


Рис. 3. Антинефросклеротичний ефект препарату ГА-40 при розвитку тубулоінтерстиціального синдрому (ТІС). Гістологічно визначається: інтерстиційний фіброз, атрофія клубочків та ушкодження каналців. На відміну від контрольної групи, у групі дослідження не виявляється розростання сполучної тканини в інтерстиції, покращується стан клубочків і каналців нирок

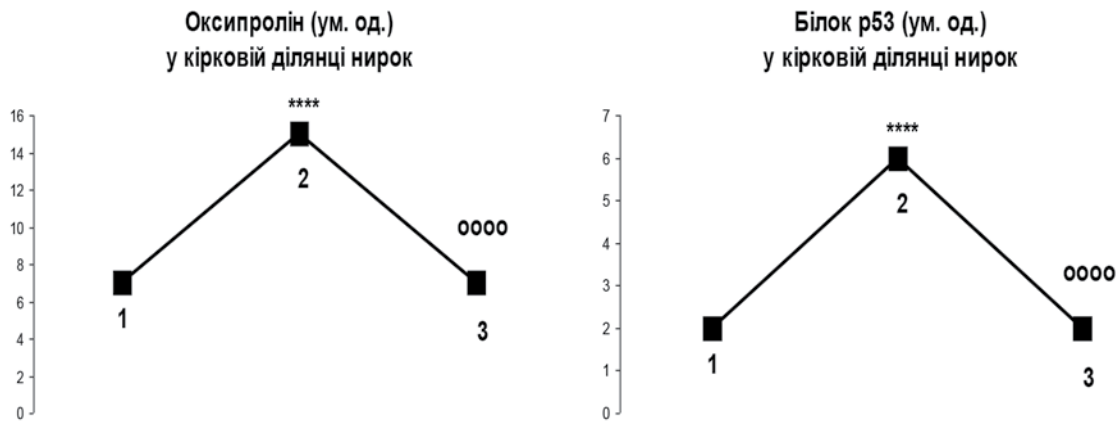


Рис. 4. Захисний ефект препарату ГА-40 на розвиток тубулоінтерстиціального синдрому на 45-й день хронічного нефриту Масугі за результатами тестування методом вегетативного резонансного тесту «IMEDIS TEST+». 1 — контроль (інтактні тварини), 2 — тубулоінтерстиціальний синдром, 3 — тубулоінтерстиціальний синдром на тлі застосування препарату ГА-40. Значення відмінностей відзначається: **** — $p < 0,001$ порівняно з контролем; oooo — $p < 0,001$ порівняно з тубулоінтерстиціальним синдромом на 45-й день хронічного нефриту Масугі

речовини (як маркера колагену) і зменшення аморфної (як відображення атрофії сегментів нефрона). За цих умов препарат ГА-40 справляв антинефросклеротичний ефект на рівні всіх ниркових шарів, причому останній супроводжувався нормалізацією рівня аморфної, кристалічної речовини та їх взаємозв'язку (рис. 2) [60].

Тубулоінтерстиціальний синдром також діагностується на 45-й день хронічного нефриту Масугі (рис. 3а), що проявляється інтерстиціальним фіброзом, атрофією каналців нефрона. За цих умов препарат ГА-40 справляв антинефросклеротичний профілактичний ефект (рис. 3б).

На 45-й день хронічного нефриту Масугі в нирковій субстанції діагностовано збільшення колагенового маркера — оксипроліну і проапоптотичного білка p53 (рис. 4). У цих умовах препарат ГА-40 справляв антинефросклеротичний профілактичний ефект.

Обговорення

Дослідження показало, що нефропротекторний ефект препарату ГА-40 зумовлений такими механізмами. По-перше, ГА-40 знижує вміст ртуті і фактора некрозу пухлин у нирковій кірковій речовині під час поліурічної стадії сулемової нефропатії, що позитивно впливає на проксимальну частину нефрона. Це супроводжується зниженням реактивності тубулогломерулярного зворотного зв'язку зі зниженням рівня вазоконстрикторів ангіотензину II і тромбоксану A_2 в кірковій речовині нирок, а також корелює зі зниженням рівня утримання азотемії, згідно з аналізом показників креатиніну в плазмі крові.

По-друге, зниження судинозвужувального колагеностимулюючого потенціалу ангіотензину II і тромбоксану A_2 під впливом препарату ГА-40 реалізує його антинефросклеротичну дію

під час хронічного періоду нефриту Масугі і запобігає атрофії каналців і клубочків нефрона за рахунок гальмування проапоптотичних процесів. Цей ефект також підтверджується результатами вимірювання потенцілу оксипроліну та p53 в ході експерименту. Регулюючу дію ГА-40 можна пояснити еволюційно зумовленими властивостями низькомолекулярних білків екзогенного походження гармонізувати біохімічні процеси в клітинах та впливати на потужність реалізації послідовних внутрішньоклітинних взаємодій, адже за своєю молекулярною будовою рослинні пептиди ідентичні таким у тварин і людини, мають не тільки аналогічні параметри молекулярної маси та біохімічної активності, а й у такий самий спосіб позиціонуються в тривимірному просторі у вітальному мікрооточенні.

По-третє, здатність ГА-40 пригнічувати запалення за рахунок дерегуляції прозапальних каскадів, зокрема за участю системи каспаз та регуляторного пептиду NF- κ B, і, як наслідок, попереджувати виникнення фібротичних змін на тлі ушкодженої тканини створює необхідні умови для поступового відновлення структури і функції нефрона. У цьому сенсі на перший план виступає профіль безпеки препарату. Через те що в стратегії лікування нефриту недостатньо лише знешкодження або цілеспрямованого виведення нефротоксичних речовин, це знешкодження і виведення потрібно здійснювати безпечно для ниркової тканини. І в цьому сенсі також проявляється нефропротекторна дія ГА-40, яку ми умовно можемо назвати «вторинною нефропротекцією». На відміну від інших пептидних препаратів, зокрема тваринного походження, ГА-40 має неперевершений профіль безпеки, адже не містить поліпептидів великої маси з вираженими антигенними властивостями

ми. Це вкрай важливо, коли організм пацієнтів ослаблений і немає ніяких додаткових резервів на нейтралізацію алергічних реакцій.

Висновки

На підставі викладеного вище можна зробити такі висновки:

1. Препарат ГА-40 реалізує чіткі нефропротекторні ефекти при сулемовій нефропатії та нефриті Масугі в експериментальних тварин.

2. Препарат ГА-40 має високий профіль безпеки і створює умови для відновлення структури і функцій ушкоджених нефроцитів.

3. Отримані дані дозволяють обґрунтовано рекомендувати препарат ГА-40 як потенційно перспективний засіб для попередження негативних нефротоксичних наслідків отруєння важкими металами, зокрема хлоридом ртуті. Дослідження препарату ГА-40 при нефрологічній патології слід продовжити.

Список використаної літератури

- Afsar B., Afsar R., Kanbay A., Covic A., Ortiz A., Kanbay M. Air pollution and kidney disease: review of current evidence // *Clin. Kidney J.* — 2019. — Vol. 12 (1). — P. 19-32.
- Lentini P., Zanoli L., Granata A., Signorelli S., Castellino P., Dell'Aquila R. Kidney and heavy metals — The role of environmental exposure (Review). *Molecular Medicin Reports.*
- Ponce-Canchihuamán J.C., Pérez-Méndez O., Hernández-Muñoz R., Torres-Durán P.V., Juárez-Oropeza M.A. Protective effects of *Spirulina maxima* on hyperlipidemia and oxidative-stress induced by lead acetate in the liver and kidney // *Lipids Health Dis.* — 2010. — Vol. 9 (35).
- Matović V., Buha A., Đukić-Čosić D. et al. Insight into the oxidative stress induced by lead and/or cadmium in blood, liver and kidneys // *Food Chem. Toxicol.* — 2015. — Vol. 78. — P. 130-140.
- Chung S., Chung J.H., Kim S.J. et al. Blood lead and cadmium levels and renal function in Korean adults // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2014. — Vol. 18. — P. 726-734.
- Barregard L., Fabricius-Lagging E., Lundh T., Mölne J., Wallin M., Olausson M., Modigh C., Sallsten G. Cadmium, mercury, and lead in kidney cortex of living kidney donors: impact of different exposure sources // *Environ. Res.* — 2010. — Vol. 110. — P. 47-54.
- Agarwal R., Goel S.K., Behari J.R. Detoxification and antioxidant effects of curcumin in rats experimentally exposed to mercury // *J. Appl. Toxicol.* — 2010. — Vol. 30. doi 10.1002/jat.1517.
- Sarwar Alam M., Kaur G., Jabbar Z., Javed K., Athar M. Eruca sativa seeds possess antioxidant activity and exert a protective effect on mercuric chloride induced renal toxicity // *Food Chem. Toxicol.* — 2007. — Vol. 45. — P. 910-920.
- Liu W., Xu Z., Yang H., Deng Y., Xu B., Wei Y. The protective effects of tea polyphenols and schisandrin B on nephrotoxicity of mercury // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2011. — Vol. 143. — P. 1651-1665.
- Hazelhoff M.H., Bulacio R.P., Torres A.M. Gender related differences in kidney injury induced by mercury // *Int. J. Mol. Sci.* — 2012. — Vol. 13. — P. 10523-10536.
- Sá Isabela, Semedo M., Cunha M.E. Kidney cancer. Heavy metals as a risk factor // *Porto Biomedical Journal.* — 2016. — Vol. 1, Issue 1. — P. 25-28.
- Storsley L., Gibson I.W. Adenovirus interstitial nephritis and rejection in an allograft // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 1423-1427.
- Chang J.-F., Peng Y.-S., Tsai C.-C., Hsu M.-S., Lai C.-F. A possible rare cause of renal failure in streptococcal infection // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — Vol. 26. — P. 368-371.
- Yamaguchi Y., Kanetsuna Y., Honda K., Yamanaka N., Kawano M., Nagata M. Japanese study group on IgG4-related nephropathy. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease // *Hum. Pathol.* — 2011. — Vol. 43. — P. 536-549.
- Saeki T., Nishi S., Imai N., Ito T., Yamazaki H., Kawano M., Yamamoto M., Takahashi H., Matsui S., Nakada S., Origuchi T., Hirabayashi A., Homma N., Tsubata Y., Takata T., Wada Y., Saito A., Fukase S., Ishioka K., Miyazaki K., Masaki Y., Umehara H., Sugai S., Narita I. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis // *Kidney Int.* — 2010. — Vol. 78. — P. 1016-1023.
- Takemura Y., Koshimichi M., Sugimoto K., Yanagida H., Fujita S., Miyazawa T., Miyazaki K., Okada M., Takemura T. A tubulointerstitial nephritis antigen gene defect causes childhood-onset chronic renal failure // *Pediatr. Nephrol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 1349-1353.
- Eckardt K.-U., Alper L., Antignac C., Bleyer A.J., Chauveau D., Dahan K., Deltas C., Hosking A., Knoch S., Rampoldi L., Wiesener M., Wolf M.T., Devuyst O. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management — A KDIGO consensus report // *Kidney Int.* — 2015. — Vol. 88. — P. 676-683.
- Robles N.R., Lopez-Gomez J., Garcia-Pino G., Ferreira F., Alvarado R., Sanchez-Casado E., Cubero J.J. Use of $\alpha 1$ -microglobulin for diagnosing chronic interstitial nephropathy // *Clin. Exp. Med.* — 2013. — Vol. 14. — P. 315-320.
- Tan Y., Yu F., Qu Z., et al. Modified C-reactive protein might be a target autoantigen of TINU syndrome // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — Vol. 6. — P. 93-100.
- Li C., Su T., Chu R., et al. Tubulointerstitial nephritis with uveitis in Chinese adults // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2014 — Vol. 9. — P. 21-28.
- Matsumoto K., Fukunari K., Ikeda Y., et al. A report of an adult case of tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome, with a review of 102 Japanese cases // *Am. J. Case Rep.* — 2015. — Vol. 16. — P. 119-123.
- Ungprasert P., Kue-A-Pai P., Surakiatchanukul T., et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in an older adult: a case report and review of the literature // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2013. — Vol. 61. — P. 1840-1842.
- García-Sánchez O., López-Hernández F.J., López-Novoa J.M. An integrative view on the role of TGF- β in the progressive tubular deletion associated with chronic kidney disease // *Kidney Int.* — 2010. — Vol. 77. — P. 950-955.
- Shah S., Carter-Monroe N., Atta M.G. Granulomatous interstitial nephritis // *Clin. Kidney J.* — 2015. — Vol. 8. — P. 516-523.
- Saarela V., Nuutinen M., Ala-Houhala M., Arikoski P., Ronnholm K., Jahnukainen T. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome in Children: A Prospective Multicenter Study // *Ophthalmology.* — 2013. — Vol. 120. — P. 1476-1481.
- Hettinga Y.M., Scheerlinck L.M.E., Lillen M.R., Rothova A., de Boer J.H. The value of measuring urinary $\beta 2$ -microglobulin and serum creatinine for detecting tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in young patients with uveitis // *JAMA Ophthalmol.* — 2014. — Vol. 133. — P. 140-145.
- Reddy A.K., Hwang Y.-S., Mandelcorn E.D., Davis J.L. HLA-DR, DQ Class II DNA Typing in Pediatric Panuveitis and Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis // *Ophthalmol.* — 2014. — Vol. 157. — P. 678-686.
- Ambruzs J.M., Walker P.D., Larsen C.P. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2013. — Vol. 9. — P. 265-270.
- Tokuyama H., Wakino S., Konishi K., Hashiguchi A., Hayashi K., Itoh H. Acute interstitial nephritis associated with ulcerative colitis // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2010. — Vol. 14. — P. 483-486.
- Jahnukainen T., Saarela V., Arikoski P., Ylinen E., Ronnholm K., Ala-Houhala M., Nuutinen M. Prednisone in the treatment of tubulointerstitial nephritis in children // *Pediatr. Nephrol.* — 2013. — Vol. 28. — P. 1253-1260.
- Reddy A.K., Hwang Y.-S., Mandelcorn E.D., et al. HLA-DR, DQ class II DNA typing in pediatric panuveitis and tubulointerstitial nephritis and uveitis // *Am. J. Ophthalmol.* — 2014. — Vol. 157. — P. 678-686.

32. Pešić I., Stefanović V., Müller G.A., Müller C.A., Cukuranovic R., Jahn O., Bojanic V., Koziolok M., Dihazi H. Identification and validation of six proteins as marker for endemic nephropathy // *J. Proteomics*. — 2011. — Vol. 74. — P. 1994-2007.
33. Stefanović V., Djukanović L., Cukuranović R., Bukvic D., Lezaic V., Maric I., Ogrizovic S.S., Jovanovic I., Vlahovic P., Pesic I., Djordjevic V. Beta2-microglobulin and alpha1-microglobulin as markers of Balkan endemic nephropathy, a worldwide disease // *Ren. Fail.* — 2011. — Vol. 33. — P. 176-183.
34. Hettinga Y.M., Scheerlinck L.M.E., Lilien M.R., Rothova A., de Boer J.H. The Value of Measuring Urinary β 2-Microglobulin and Serum Creatinine for Detecting Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome in Young Patients With Uveitis // *JAMA Ophthalmol.* — 2015. — Vol. 133. — P. 140-145.
35. Wu Y., Yang L., Su T., Wang C., Liu G., Li X.M. Pathological significance of a panel of urinary biomarkers in patients with drug-induced tubulointerstitial nephritis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 5. — P. 1954-1959.
36. Kelly K.J., Liu Y., Zhang J., et al. Renal C3 complement component: feed forward to diabetic kidney disease // *Am. J. Nephrol.* — 2015. — Vol. 41. — P. 48-56.
37. Akil I., Ozguven A., Canda E., Yilmaz O., Nese N., Ozkol M., May S., Franke A., Cirak S. Co-existence of chronic renal failure, renal clear cell carcinoma, and Blau syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 977-981.
38. Nakajima T., Tsujimoto I., Ujihira N., Sezaki R. Tubulointerstitial nephritis caused by chronic lymphocytic leukemia // *Intern. Med.* — 2015. — Vol. 54. — P. 685-686.
39. Jahnukainen T., Ala-Houhala M., Karikoski R., Kataja J., Saarela V., Nuutinen M. Clinical outcome and occurrence of uveitis in children with idiopathic tubulointerstitial nephritis // *Pediatr. Nephrol.* — 2010. — Vol. 26. — P. 291-299.
40. Fried L.F., Lewis J. Albuminuria is Not an Appropriate Therapeutic Target in Patients with CKD: The Con View // *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. — 2015. — Vol. 10 (6). — P. 1089-1093.
41. Lambers Heerspink H.J., Gansevoort R.T. Albuminuria Is an Appropriate Therapeutic Target in Patients with CKD: The Pro View // *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. — 2015. — Vol. 10 (6). — P. 1079-1088.
42. Chevalier R.L. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction // *American journal of physiology. Renal physiology*. — 2016. — Vol. 311 (1): F145-161.
43. Tang S.C., Lai K.N. The pathogenic role of the renal proximal tubular cell in diabetic nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association — European Renal Association*. — 2012. — Vol. 27 (8). — P. 3049-3056.
44. Gansevoort R.T., Matsushita K., van der Velde M., et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts // *Kidney international*. — 2011. — Vol. 80 (1). — P. 93-104.
45. Herget-Rosenthal S., Dehnen D., Kribben A., Quellmann T. Progressive chronic kidney disease in primary care: modifiable risk factors and predictive model // *Preventive medicine*. — 2013. — Vol. 57 (4). — P. 357-362.
46. Rana M.N., Tangpong J., Rahman M. Toxicodynamics of Lead, Cadmium, Mercury and Arsenic- induced kidney toxicity and treatment strategy: A mini review // *Toxicology Reports*. — 2018. — Vol. 5. — P. 704-713.
47. Reyes J.L., Molina-Jijín E., Rodríguez-Muñoz R., Bautista-García P., Debray-García Y., Namorado M.D.C. Tight junction proteins and oxidative stress in heavy metals-induced nephrotoxicity // *Biomed. Res. Int.* — 2013. — P. 730-789.
48. Ibrahim F., Hamzah L., Jones R., et al. Baseline kidney function as predictor of mortality and kidney disease progression in HIV-positive patients // *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. — 2012. — Vol. 60 (4). — P. 539-547.
49. Schnaper H.W. Pathophysiology of progressive renal disease. In: E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein, editors // *Pediatric Nephrology*. — 2016. — Vol. 4. — P. 2171-2206.
50. Alaygut D., Torun Bayram M., Ünlü M., et al. Acute tubulointerstitial nephritis-uveitis (TINU) syndrome developed secondary to paracetamol and codeine phosphate use: two case reports // *Turk. J. Pediatr.* — 2014. — Vol. 56. — P. 92-96.
51. Kolomeyer A.M., Kodati S. Lamotrigine-induced tubulointerstitial nephritis and uveitis-atypical Cogan syndrome // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 26: e14-e16.
52. Santoro D., Vita G., Rovito S., et al. Drug-induced TINU syndrome and genetic characterization // *Clin. Nephrol.* — 2012. — Vol. 78. — P. 230-236.
53. McMahon G.M., Preis S.R., Hwang S.J., Fox C.S. Mid-adulthood risk factor profiles for CKD // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. — 2014. — Vol. 25 (11). — P. 2633-2641.
54. Lv J., Ehteshami P., Sarnak M.J., et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association journal // Journal de l'Association medicale canadienne*. — 2013. — Vol. 185 (11). — P. 949-957.
55. Uliniski T., Sellier-Leclerc A.-L., Tudorache E., Bensman A., Aoun B. Acute tubulointerstitial nephritis // *Pediatr. Nephrol.* — 2011. — Vol. 27. — P. 1051-1057.
56. Hodgkins K.S., Schnaper H.W. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease // *Pediatr. Nephrol.* — 2011. — Vol. 27. — P. 901-909.
57. Perazella M.A., Markowitz G.S. Drug-induced acute interstitial nephritis // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2010. — Vol. 6. — P. 461-470.
58. Schubert C., Bates W.D., Moosa M.R. Acute tubulointerstitial nephritis related to antituberculous drug therapy // *Clin. Nephrol.* — 2010. — Vol. 73. — P. 413-419.
59. He S., Liu X., Lin Z., Liu Y., Gu L., Zhou H., Tang W., Zuo J. Reversible SAHH inhibitor protects against glomerulonephritis in lupus-prone mice by downregulating renal α -actinin-4 expression and stabilizing integrin-cytoskeleton linkage // *Arthritis Res. Ther.* — 2019. — Vol. 21. — P. 40. Published online 2019 Jan 29.
60. Rohovyi Yu, Savka V. Pathophysiological analysis of correlation-optical diagnostics of cortical substance of the kidneys under conditions of development of tubulo-interstitial syndrome // *Bulletin of scientific researches*. — 2006. — № 1. — P. 108-110.

Надійшла до редакції 18.07.2019 р.

COUNTERACTION TO INTOXICATION WITH HEAVY METALS: UNIQUE NEPHROPROTECTIVE EFFECTS OF PLANT PEPTIDES

Y.E.Rogovyy, A.M.Pechinka, Z.D.Gogitidze, S.V.Konovaleenko

Abstract

The article discusses the main types of effects of heavy metals on the structure and functional state of the kidneys and focuses on the molecular mechanisms of the nephrotoxic effect of mercury. An experimental study of the nephroprotective properties of the immunotropic drug GA-40 was conducted. During the study, it was established that GA-40 reduces the content of mercury and tumor necrosis factor in the renal cortex at the polyuric stage of sublimated nephropathy, which positively affects the proximal nephron. Also, the experiment showed the anti-nephrosclerotic effect of GA-40 during the chronic period of Masugi nephritis — this helps prevent atrophy of the tubules and glomeruli of the nephron by suppressing apoptosis. GA-40 suppresses inflammation and prevents the occurrence of fibrotic changes on the background of damaged tissue. The high safety profile of GA-40 provides the necessary conditions for the gradual restoration of the structure and function of the kidneys after poisoning with heavy metals, in particular mercury chloride, therefore the drug is considered as promising for the treatment of toxic nephropathy.

Keywords: heavy metals, mercury, nephropathy, plant peptides, GA-40, nephroprotector, nephron, NF-kB, p53, apoptosis, detoxification.