

Надійшла 01.10.2021

Акцептована 10.12.2021

УДК 616.61-002.16-092:616.397-008.64

DOI 10.26641/2307-5279.25.4.2021.253248

**УРОЛОГІЯ**

## **Про- та протизапальні ефекти простагландинів та лейкотрієнів, що до крові та нирки при експериментальному пієлонефриті, ускладненому цукровим діабетом з оцінкою фармакокорекції**

**С.О. Борисов**, orcid: 0000-0002-9872-1839, e-mail: borisov-urol@ukr.net

**Ф.І. Костєв**, orcid: 0000-0001-6480-564X, e-mail: prof.Kostev@gmail.com

**О.В. Борисов**, orcid: 0000-0001-6930-3243, e-mail: borisovurol@gmail.com

*Одеський національний медичний університет*

### **Keywords:**

pyelonephritis, hyperglycemia, research, course, blood plasma, kidney tissue, cytokines, leukotrienes, drug effect

### **For citation:**

ДСТУ 8302 2015:

Борисов С.О., Костєв Ф.І., Борисов О.В. Про- та протизапальні ефекти простагландинів та лейкотрієнів, що до крові та нирки при експериментальному пієлонефриті, ускладненому цукровим діабетом з оцінкою фармакокорекції. *Урологія*. 2021. Т. 25, № 4. С. 265–274. DOI: 10.26641/2307-5279.25.4.2021.253248.

### **APA:**

Borisov, S.O., Kostev, F.I., & Borisov, O.V. (2021). Pro- ta protyzapal'ni efekty prostahlandyniv ta leykotriyeniv, shcho do krovi ta nyrky pry eksperymental'nomu piyelonefryti, uskladnenomu tsukrovym diabetom z otsinkoyu farmakokorektsiyi [Inflammatory and anti-inflammatory effects of prostaglandins and leukotrienes on the blood and kidneys in experimental pyelonephritis complicated by diabetes mellitus with evaluation of pharmacocorrection]. *Urolohiya – Urologiya*, 25(4), 265–274.

### **SUMMARY**

**Inflammatory and anti-inflammatory effects of prostaglandins and leukotrienes on the blood and kidneys in experimental pyelonephritis complicated by diabetes mellitus with evaluation of pharmacocorrection**

**S.O. Borisov, F.I. Kostev, O.V. Borisov**

This study is experimental and clinical, performed on laboratory rats and is dedicated to the purpose of determining the level of prostaglandin E-2 and leukotriene B-4 in the blood plasma and kidney tissue of animals with acute pyelonephritis against the background of a concomitant hyperglycemic state for monitoring the development and course of the inflammatory process and assessing the effectiveness drug influence. The renal tissue contains a significant amount of prostaglandins and is actively involved in their synthesis and metabolism, regulating the inflammatory reactions and tone of the upper urinary tract, maintaining a normal balance between different groups of PGs, which have multidirectional physiological effects. It was found that in acute pyelonephritis in rats, a significant increase in the level of prostaglandin E2 in blood plasma by 106.4% and kidney tissue by 48.9%, and leukotriene B4 in blood plasma by 54.8% and in kidney by 27.5% was revealed. compared to the norm. It should be noted that the use of etiotropic-pathogenetic drug action contributed to a significant decrease in the levels of PGE2 and LV4 in the blood plasma and in the kidney tissue of rats with reproductive acute pyelonephritis and diabetes mellitus, which indicates the effectiveness of the proposed drug effect on the course of the infectious and inflammatory process and prevention of the development of severe renal complications due to concomitant hyperglycemic conditions. The aforementioned etiopathogenetically oriented drug effect allows achieving a certain balance of pro- and

DOI: 10.26641/2307-5279.25.4.2021.253248 [in Ukrainian].

anti-inflammatory regulators, the combined action of which prevents not only the progression and complication of inflammation, but also the transition of an acute inflammatory process into a chronic phase. It is likely that the investigated inflammatory mediators (eicosanoids) are able to activate apoptosis; in this aspect, the last protective mechanism contributing to the elimination of excess damaged cells from the renal glomeruli and tubules and restoration of their structure, providing a favorable completion of the inflammatory process and preventing the development of its complications in a concomitant hyperglycemic state.

## ВСТУП

### Introduction

Відомо, що запалення є захисною реакцією організму на проникнення інфекційного агента, надходження антигену або пошкодження клітин. Це один з найважливіших біологічних процесів та найчастіша причина розвитку численних захворювань.

Поглиблене дослідження морфологічних та патофізіологічних аспектів запалення в останні роки доповнено вивченням біохімічних механізмів регуляторного та ферментативного впливу на його розвиток і перебіг [1, 2, 3, 4]. Певні ферментні системи утворюють прозапальні гормони (ПЗГ). Поряд з цитокінами найбільш важливі ПЗГ це – простаноїди і лейкотриєни, що синтезуються у запальних клітинах та діють пара- і аутокринно [4, 5, 6, 7, 9].

Конститутивна циклооксигеназа (ЦОГ-1) і різкоіндукована запальними цитокінами циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) утворюють простагландини (простаноїди), а ліпоксигеназа (5-ЛОГ) – лейкотриєни (Л) [4–8, 10–13]. Простагландини (ПГЕ<sub>2</sub> і F<sub>2</sub>L), діючи через відповідні рецептори, викликають запалення, гіперчутливість, а також міграцію та виражений хемотаксис лейкоцитів [4–10, 11, 12, 14, 15–18].

Вищезгадані прозапальні гормони, зокрема ейкозаноїди інтегративно регулюють не менше 15 реакцій при розвитку запалення і до 10 реакцій при його гальмуванні і вирішуванні.

Ниркова тканина вміщує значну кількість простагландинів та приймає активну участь у їх синтезі та метаболізмі, регулюючи запальні реакції і тонус верхніх сечових шляхів, підтримуючи у нормі баланс між різними групами ПГ, що мають різнонаправлену фізіологічну дію [19–24].

**Мета роботи:** визначення рівня ПГЕ-2 та ЛВ-4 в плазмі крові та тканині нирок щурів з гострим пієлонефритом на тлі супутнього гіперглікемічного стану для моніторингу розвитку

та перебігу запального процесу в нирках та оцінки ефективності медикаментозного впливу.

## МАТЕРАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Materials and methods

Експериментальні дослідження проводилися на щурах лінії Вістар, вагою 200–300 г віком 8–9 міс. Експеримент був здійснений відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які схвалені 3-м Національним конгресом (Київ, 2007) і відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986). Воду та їжу протягом всього експерименту тварини отримували *ad libitum*.

Гострий пієлонефрит моделювали за методикою Авер'янової Н.К. (2008). Щурам одноразово ректально вводили ізолят *Escherichia coli* (ступінь бактеріурії в 1 мл 10<sup>7</sup> КОЕ), отриманий з сечі пацієнта з клінічною картиною гострого пієлонефриту. На другу добу тварини підлягали холодовому стресу при температурі 0+2 °С протягом 2 годин. Отримана модель ГП максимально наближена до перебігу гострого пієлонефриту в клінічних умовах.

У тварин моделювали гіперглікемічний стан, який за характером перебігу відтворює цукровий діабет I (інтраперітоніальна ін'єкція стрептозотоцину одноразово дозою 55 мг на 1 кг ваги) та ЦД II (інтраперітоніальна ін'єкція стрептозотоцину двократно в дозі 35 мг на 1 кг на тлі отримання висококалорійної жирової їжі) типу (Байрашева В.К., 2015). Інсулін вводився діабетичним тваринам з метою запобігання смертності та зниження ваги за умови підтримки гіперглікемії.

При підтвердженні гіперглікемічного стану моделювали гострий пієлонефрит за вищенаведеною методикою Авер'янової Н.К. (2008).

Тварини були розподілені на 8 груп: 1-ша група – контрольна група – норма (n=15), 2-га гру-

па – тварини з ГП (n=17), 3-тя група – тварини з ГП, ускладненим гіперглікемічним станом, що є прототипом цукрового діабету I типу (n=13) та 4-та група – тварини з ГП на тлі прототипу цукрового діабету II типу (n=14) та чотири групи щурів, які отримували етіотропний медикаментозний вплив (ЕМВ) (n=14 та n=15) та етіопатогенетичний медикаментозний вплив (ЕПМВ) (n=16 та n=16) на тлі ГП з цукровим діабетом I типу та II типу, відповідно. При ЕМВ в групах тварин з діабетом I та II типу при експериментальному ГП застосовували внутрішньом'язово антибіотик цефалоспоринового ряду – «Гепациф» в дозі 60 мг/кг ваги тварини на добу протягом 14 днів.

При ЕПМВ в групах тварин при експериментальному ГП і цукровому діабеті I та II типу крім внутрішньом'язового введення антибіотику «Гепациф» в дозі 60 мг/кг ваги тварини на добу отримували метаболізмкоригуючі лікарські засоби: перорально препарат «Нуклекс» (кислота рибонуклеїнова) з розрахунку по 21 мг/кг на добу та внутрішньом'язово препарат «Армадин» (інгібітор вільно-радикальних процесів та мембранопротектор 2-етил-6-метил-3-гідро-

ксіпірідін-сукцинат) 4,5 мг/кг ваги на добу протягом 14 днів.

Визначення рівня простагландину  $E_2$  та лейкотрієну  $B_4$  в плазмі крові та нирках щурів проводили використовуючи імуоферментний метод. Аналіз вмісту ейкозаноїдів у плазмі крові та в супернатанті тканини, отриманому після центрифугування гомогенату нирок, проводили за допомогою селективних антитіл тест-системи для кількісного визначення рівня простагландину  $E_2$  та лейкотрієну  $B_4$  методом імуоферментного аналізу Prostaglandin  $E_2$  та Leukotriene  $B_4$  («Biotrak» система «Amersham Pharmacia Biotech», Великобританія) на аналізаторі «Stat Fax 2100».

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою програми «Statistica».

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### Results and discussion

При дослідженні вмісту простагландину  $E_2$  в плазмі крові та нирках щурів з ГП встановлено, що його рівень вірогідно підвищувався на 106,4% в плазмі крові та 48,9% в нирках порівняно з нормою (табл. 1).

**ТАБЛИЦЯ 1.** Вміст простагландину  $E_2$  в плазмі крові та нирках щурів з гострим пієлонефритом в умовах супутнього цукрового діабету II типу при медикаментозному впливі

Досліджувані тканини	Статистичні показники	Норма	Умови експерименту			
			ГП	Діабет II типу + ГП Без МВ	ЕМВ	ЕПМВ
Плазма крові (нг/л)	n	15	17	14	15	16
	M	356,72	736,27	1099,25	948,65	506,57
	m	20,14	58,36	83,14	79,38	42,35
	p	–	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
	%	100,0	206,40	308,2	265,9	142,0
	$p_1$	–	–	<0,01	<0,05	<0,01
	$\%_1$	–	100,0	149,3	128,8	68,8
	$p_2$	–	–	–	>0,05	<0,001
	$\%_2$	–	–	100,0	86,3	46,1
	$p_3$	–	–	–	–	<0,001
$\%_3$	–	–	–	100,0	53,4	
Нирки (нг/г)	n	15	17	14	15	16
	M	292,34	435,28	621,54	497,56	396,71
	m	18,05	30,47	53,78	35,87	27,32
	p	–	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
	%	100,0	148,9	212,6	170,2	135,7
	$p_1$	–	–	<0,01	>0,05	<0,01
	$\%_1$	–	100,0	142,8	114,3	91,1
	$p_2$	–	–	–	>0,05	<0,001
	$\%_2$	–	–	100,0	80,1	63,8
	$p_3$	–	–	–	–	<0,05
$\%_3$	–	–	–	100,0	79,7	

Примітки: p – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до норми;  $p_1$  – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до групи «ГП»;  $p_2$  – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до групи «без МВ»;  $p_3$  – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до групи тварин з ТМВ.

При відтворенні ГП в умовах супутнього цукрового діабету II типу у щурів виявлено значне зростання рівня простагландину  $E_2$  в плазмі крові та нирках тварин – на 208,2% та на 112,6% відносно норми ( $p < 0,001$ ), а по відношенню до групи тварин з ГП на 49,3% ( $p < 0,01$ ) та на 42,8% ( $p < 0,01$ ), відповідно (табл. 1).

Моделювання ГП при супутньому цукровому діабеті I типу у щурів сприяло ще більшому підвищенню рівня простагландину  $E_2$  в плазмі крові на 235,2% та нирках на 132,7% при порівнянні з нормою ( $p < 0,001$ ), а відносно групи тварин з ГП на 62,4% ( $p < 0,01$ ) в плазмі крові та на 56,3% ( $p < 0,01$ ) в нирках (табл. 2).

Вміст лейкотрієну  $B_4$  в плазмі крові та нирках щурів з ГП в умовах супутнього цукрового діабету II типу характеризувався більш низьким рівнем у співставленні з простагландином  $E_2$ . Отримані експериментальні дані свідчать про вірогідне зростання вмісту лейкотрієну  $B_4$  в плазмі крові на 192,7% та нирках тварин на 67,4% відносно норми ( $p < 0,001$ ), а по відношенню до групи тварин з ГП на 24,5% ( $p < 0,05$ ) та на 31,3% ( $p < 0,05$ ), відповідно (табл. 3).

У щурів при ГП та супутньому цукровому діабеті I типу виявлено виразне зростання рівня лейкотрієну  $B_4$  в плазмі крові на 128,7% та нирках на 103,7% відносно норми ( $p < 0,001$ ), а при порівнянні з групою тварин з ГП на 47,7% ( $p < 0,01$ ) в плазмі крові та на 59,8% ( $p < 0,001$ ) в нирках (табл. 4).

Виявлені істотні зміни рівня ПГЕ<sub>2</sub> та ЛВ<sub>4</sub> в плазмі крові та тканині нирок щурів при моделюванні ГП на тлі супутнього гіперглікемічного стану свідчили про негативний вплив останнього на перебіг запального процесу в нирках та ймовірність розвитку функціональних розладів у сечовидільній системі. Застосування ЕМВ викликало зниження рівня простагландину  $E_2$  в плазмі крові, і нирках щурів, при цьому його рівень суттєво відрізнявся від норми, складаючи при ГП на тлі діабету II типу 265,9% ( $p < 0,001$ ) в плазмі крові, а нирках 170,2% ( $p < 0,001$ ), при ГП на тлі діабету I типу 273,8% ( $p < 0,001$ ) в плазмі крові, а у нирках 192,0% ( $p < 0,001$ ) та вірогідно не відрізняючись від показників групи тварин без МВ, відповідно (табл. 1, 2).

При відтворенні ГП в умовах супутнього гіперглікемічного стану у щурів та застосуванні

**ТАБЛИЦЯ 2.** Вміст простагландину  $E_2$  в плазмі крові та нирках щурів з гострим піелонефритом в умовах супутнього цукрового діабету I типу при медикаментозному впливі

Досліджувані тканини	Статистичні показники	Норма	Умови експерименту			
			ГП	ГП + Діабет I типу	Без МВ	ЕМВ
Плазма крові (нг/л)	n	15	17	13	14	16
	M	356,72	736,27	1195,73	976,70	582,12
	m	20,14	58,36	98,25	82,34	44,08
	p	–	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	%	100,0	206,40	335,20	273,8	163,2
	$p_1$	–	–	<0,001	<0,05	<0,05
	$\%_1$	–	100,0	162,4	132,7	79,1
	$p_2$	–	–	–	>0,05	<0,001
	$\%_2$	–	–	100,0	81,7	48,7
	$p_3$	–	–	–	–	<0,001
$\%_3$	–	–	–	100,0	59,6	
Нирки (нг/г)	n	15	17	13	14	16
	M	292,34	435,28	680,34	561,24	428,71
	m	18,05	30,47	53,48	48,52	35,08
	p	–	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
	%	100,0	148,9	232,7	192,0	146,7
	$p_1$	–	–	<0,001	<0,05	>0,05
	$\%_1$	–	100,0	156,3	128,9	98,5
	$p_2$	–	–	–	>0,05	<0,001
	$\%_2$	–	–	100,0	82,5	63,0
	$p_3$	–	–	–	–	<0,05
$\%_3$	–	–	–	100,0	76,4	

Примітки:  $p$  – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до норми;  $p_1$  – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до групи «ГП»;  $p_2$  – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до групи «без МВ»;  $p_3$  – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до групи тварин з ТМВ.

**ТАБЛИЦЯ 3.** Вміст лейкотрієну  $V_4$  в плазмі крові та нирках шурів з гострим пієлонефритом в умовах супутнього цукрового діабету II типу при медикаментозному впливі

Досліджувані тканини	Статистичні показники	Норма	Умови експерименту			
			ГП	ГП + ЦД II типу		
			ГП	Без МВ	ЕМВ	ЕПМВ
Плазма крові (нг/л)	n	15	17	14	15	16
	M	263,28	407,56	507,34	433,28	346,02
	m	22,06	29,07	37,15	30,47	26,35
	p	—	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
	%	100,0	154,8	192,7	164,6	131,4
	$p_1$	—	—	<0,05	>0,05	>0,05
	$\%_1$	—	100,0	124,5	106,3	84,9
	$p_2$	—	—	—	>0,05	<0,01
	$\%_2$	—	—	100,0	85,4	68,2
	$p_3$	—	—	—	—	<0,05
	$\%_3$	—	—	—	100,0	79,9
Нирки (нг/г)	n	15	17	14	15	16
	M	12,14	15,48	20,32	18,63	15,10
	m	0,85	1,20	1,64	1,25	1,14
	p	—	<0,05	<0,001	<0,001	<0,01
	%	100,0	127,5	167,4	153,5	124,4
	$p_1$	—	—	<0,05	<0,05	>0,01
	$\%_1$	—	100,0	131,3	120,3	97,5
	$p_2$	—	—	—	>0,05	<0,001
	$\%_2$	—	—	100,0	91,7	74,3
	$p_3$	—	—	—	—	<0,05
	$\%_3$	—	—	—	100,0	81,1

Примітки: p – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до норми;  $p_1$  – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до групи «ГП»;  $p_2$  – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до групи «без МВ»;  $p_3$  – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до групи тварин з ТМВ.

ЕМВ спостерігалась лише тенденція до зниження рівня лейкотрієну  $V_4$  порівняно з групою тварин без МВ (табл. 3, 4). Відносно норми рівень цього ейкозаноїду залишався вірогідно підвищеним: при ГП та діабеті II типу в плазмі крові на 64,6% і тканині нирок на 53,5% ( $p < 0,001$ ), при ГП та діабеті I типу на 89,4% ( $p < 0,001$ ) в плазмі крові і у тканині нирок на 71,7% ( $p < 0,001$ ).

При застосуванні ЕПМВ у тварин з відтвореним ГП та супутнім цукровим діабетом I і II типу, на відміну від ЕМВ, спостерігаємо вірогідне зниження рівня простагландину  $E_2$  при ГП і діабеті II типу в плазмі крові на 46,6% ( $p < 0,001$ ) і у тканині нирок на 20,3% ( $p < 0,05$ ) та при ГП і діабеті I типу в плазмі крові на 40,4% ( $p < 0,001$ ) і нирках на 23,6% ( $p < 0,05$ ) відносно груп шурів при ЕМВ (табл. 1, 2).

Порівняння з відповідними даними норми показало, що рівень простагландину  $E_2$  був ще достатньо високим – в плазмі крові вище на 42,0% ( $p < 0,01$ ) та у нирках на 35,7% ( $p < 0,01$ ) при ГП на тлі діабету II типу; в плазмі крові вище на 63,2% ( $p < 0,001$ ) і у тканині нирок на 46,7% ( $p < 0,01$ ) при ГП ускладненому ЦД I типу,

але при цьому вірогідно відрізняючись від показників групи тварин без МВ – в плазмі крові на 53,9% ( $p < 0,001$ ) і у нирках на 36,2% ( $p < 0,001$ ) при ГП і діабеті II типу та на 51,3% ( $p < 0,001$ ) в плазмі крові ( $p < 0,001$ ) і у нирках на 37,0% ( $p < 0,001$ ) при ГП на тлі діабету I типу.

Застосування ЕПМВ у тварин з ГП при супутньому гіперглікемічному стані викликало суттєве зниження рівня лейкотрієну  $V_4$  в плазмі крові на 20,1% ( $p < 0,05$ ) і у нирках на 18,9% ( $p < 0,05$ ) при ГП та діабеті II типу, а також в плазмі крові на 19,4% ( $p < 0,05$ ) і у нирках на 22,6% ( $p < 0,05$ ) при ГП і діабеті I типу відносно групи шурів при ЕМВ (табл. 3,4). Слід зазначити, що незалежно від типу гіперглікемічного стану вміст лейкотрієну  $V_4$  в досліджуваних тканинах був вірогідно нижче за відповідні дані в групі без МВ, так, при ГП на тлі діабету II типу в плазмі крові на 31,8% ( $p < 0,01$ ), у нирках на 25,7% ( $p < 0,001$ ), при ГП та діабеті I типу в плазмі крові на 33,3% ( $p < 0,001$ ), нирках на 34,8% ( $p < 0,001$ ). Проте, незважаючи на виразну тенденцію до нормалізації рівня цього ейкозаноїду, його вміст залишався вірогідно підвищеним порівняно з нормою (при ГП та діабеті II типу в

**ТАБЛИЦЯ 4.** Вміст лейкотрієну  $B_4$  в плазмі крові та нирках щурів з гострим пієлонефритом в умовах супутнього цукрового діабету I типу при медикаментозному впливі

Досліджувані тканини	Статистичні показники	Норма	Умови експерименту			
			ГП	Без МВ	ГП + ЦД I типу ЕМВ	ЕПМВ
Плазма крові (нг/л)	n	15	17	13	14	16
	M	263,28	407,56	602,13	498,56	401,76
	m	22,06	29,07	45,20	34,09	28,12
	p	—	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	%	100,0	154,8	228,7	189,4	152,6
	$p_1$	—	—	<0,01	>0,05	>0,05
	$\%_1$	—	100,0	147,7	122,3	98,6
	$p_2$	—	—	—	>0,05	<0,001
	$\%_2$	—	—	100,0	82,8	66,7
	$p_3$	—	—	—	—	<0,05
	$\%_3$	—	—	—	100,0	80,6
Нирки (нг/г)	n	15	17	13	14	16
	M	12,14	15,48	24,73	20,85	16,13
	m	0,85	1,20	1,84	1,57	1,25
	p	—	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05
	%	100,0	127,5	203,7	171,7	132,9
	$p_1$	—	—	<0,001	<0,05	>0,05
	$\%_1$	—	100,0	159,8	134,7	104,2
	$p_2$	—	—	—	>0,05	<0,001
	$\%_2$	—	—	100,0	84,3	65,2
	$p_3$	—	—	—	—	<0,05
	$\%_3$	—	—	—	100,0	77,4

Примітки: p – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до норми;  $p_1$  – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до групи «ГП»;  $p_2$  – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до групи «без МВ»;  $p_3$  – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до групи тварин з ТМВ.

плазмі крові на 31,4% ( $p < 0,05$ ), нирках на 24,4% ( $p < 0,01$ ), при ГП та діабеті I типу в плазмі крові на 52,6% ( $p < 0,001$ ), нирках на 32,9% ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що застосування ЕПМВ сприяло суттєвому зниженню рівнів ПГЕ<sub>2</sub> та ЛВ<sub>4</sub> в плазмі крові і в тканині нирок щурів з відтвореним ГП та ЦД, що свідчить про ефективність запропонованого нами медикаментозного впливу на перебіг інфекційно-запального процесу та попередження розвитку тяжких ниркових ускладнень, обумовлених супутнім гіперглікемічним станом. На наш погляд, вищезгаданий етіопатогенетично орієнтований медикаментозний вплив дозволяє досягти певного балансу про- і протизапальних регуляторів, сукупна дія яких попереджує не лише прогресування і ускладнення запалення, а і перехід гострого запального процесу у хронічну фазу. Ймовірно, що досліджувані медіатори запалення (ейкозаноїди) спроможні активізувати апоптоз, у цьому аспекті останній захисний механізм, що сприяє елімінації з ниркових клубочків та каналців надлишку ушкоджених клітин і відновленню їх структури, забезпечуючи сприятливе завершення запаль-

ного процесу та запобігання розвитку його ускладнень за умов супутнього гіперглікемічного стану.

## ВИСНОВКИ Conclusions

1. При гострому пієлонефриті у щурів виявлено суттєве підвищення рівня простагландину  $E_2$  в плазмі крові на 106,4% та у тканині нирок на 48,9% ( $p < 0,001$ ), лейкотрієну  $B_4$  в плазмі крові на 54,8% ( $p < 0,001$ ) та у нирках 27,5% ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормою ( $p < 0,001$ ).

2. Виявлено, що гострий пієлонефрит при супутньому гіперглікемічному стані обумовлює підвищення рівня простагландину  $E_2$ , при діабеті II типу в плазмі крові на 208,2% а тканині нирок тварин – на 112,6% відносно норми ( $p < 0,001$ ), по відношенню до групи тварин з гострим пієлонефритом на 49,3% ( $p < 0,01$ ) та на 42,8% ( $p < 0,01$ ), відповідно; при діабеті I типу виявлено виражене зростання рівня простагландину  $E_2$  в плазмі крові на 235,2% та нирках на 132,7% при порівнянні з нормою ( $p < 0,001$ ), а відносно групи тварин з гострим пієлонефритом

том на 62,4% ( $p < 0,01$ ) в плазмі крові та на 56,3% ( $p < 0,01$ ) в тканині нирок.

3. Встановлено, що вміст лейкотрієну  $B_4$  при гострому пієлонефриті та супутньому гіперглікемічному стані суттєво підвищується: при діабеті II типу в плазмі крові на 92,7% та нирках тварин – на 67,4% відносно норми ( $p < 0,001$ ), по відношенню до групи тварин з гострим пієлонефритом на 24,5% ( $p < 0,05$ ) та на 31,3% ( $p < 0,05$ ), відповідно; при діабеті I типу виявлено суттєве зростання рівня цього ейкозаноїду в плазмі крові на 128,7% та нирках на 103,7% при порівнянні з нормою ( $p < 0,001$ ), відносно групи тварин з гострим пієлонефритом на 47,7% ( $p < 0,01$ ) в плазмі крові та на 59,8% ( $p < 0,001$ ) в тканині нирок.

4. Застосування етіопатогенетичного медикаментозного впливу у тварин з гострим пієлонефритом та супутнім відтвореним цукровим діабетом на відміну від ефекту етіотропного медикаментозного впливу сприяло розвитку вираженої тенденції до нормалізації вмісту простагландину  $E_2$  та лейкотрієну  $B_4$  в плазмі крові та тканині нирок, вірогідно відрізняючись від даних групи тварин без медикаментозного впливу – рівень простагландину  $E_2$  знижувався в плазмі крові на 53,9% ( $p < 0,001$ ) і нирках на 36,2% ( $p < 0,001$ ) при діабеті II типу та на 51,3% ( $p < 0,001$ ) в плазмі крові ( $p < 0,001$ ) і у нирках на 37,0% ( $p < 0,001$ ) при діабеті I типу; рівень лейкотрієну  $B_4$  знижувався в плазмі крові на 31,8% ( $p < 0,01$ ) і нирках на 25,7% ( $p < 0,001$ ) при діабеті II типу та на 33,3% ( $p < 0,001$ ) в плазмі крові ( $p < 0,001$ ) і у нирках на 34,8% ( $p < 0,001$ ) при діабеті I типу.

5. Виявлено, що застосування етіопатогенетичного медикаментозного впливу за умов супутнього гострого пієлонефриту гіперглікемічного стану у щурів забезпечує вірогідне зниження рівня простагландину  $E_2$  при діабеті II типу в плазмі крові на 46,6% ( $p < 0,001$ ) і нирках на 20,3% ( $p < 0,05$ ) та при діабеті I типу в плазмі крові на 40,4% ( $p < 0,001$ ) і нирках на 23,6% ( $p < 0,05$ ), рівня лейкотрієну  $B_4$  при діабеті II типу в плазмі крові на 20,1% ( $p < 0,05$ ) і нирках на 18,9% ( $p < 0,05$ ) при діабеті I типу в плазмі крові на 19,4% ( $p < 0,05$ ) і нирках на 22,6% ( $p < 0,05$ ) відносно групи щурів з ЕМВ.

6. Доведено, що застосування ЕПМВ за умов моделювання гострого пієлонефриту та супутнього цукрового діабету забезпечує досягнення балансу про – і протизапальних ефектів ейкозаноїдів, обумовлюючи сприятливе завершення інфекційно-запального процесу в нирках за умов супутнього гіперглікемічного стану. Оцінка рівня вмісту ПГЕ<sub>2</sub> та ЛВ<sub>4</sub> в крові та тканині нирок щурів дозволяє проводити дієвий моніторинг

перебігу виучуваного патологічного стану та оцінку ефективності медикаментозного впливу в експериментальних умовах.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

### References

1. Habib A., Creminon C., Frobert Y. et al. Demonstration of an inducible cyclooxygenase in human endothelial cells using antibodies raised against the carboxyl-terminal region of the cyclooxygenase-2. *J. Biol. Chem.* 1993. V. 268, No. 31. P. 23448–23454.
2. Roy R., Polgar P., Wang Y. et al. Regulation of lysyl oxidase and cyclooxygenase expression in human lung fibroblasts: interactions among TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , and prostaglandin E. *J. Cell. Biochem.* 1996. V. 62, No. 3. P. 411–417.
3. Barrios-Rodiles M., Chadee K. Novel regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E<sub>2</sub> production by IFN- $\gamma$  in human macrophages. *J. Immunol.* 1998. V. 161, No. 5. P. 2441–2448.
4. Hao C.M., Breyer M.D. Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. *Annu. Rev. Physiol.* 2008. V. 70. P. 357–377.
5. Moro M.G., Sanchez P.K.V., Lupepsa A.C. et al. Cyclooxygenase biology in renal function – literature review. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2017. V. 4, No. 1. P. 27–37.
6. Norregaard R., Kwon T.H., Frokier J. Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E<sub>2</sub> in the kidney. *Kidney Res. Clin. Pract.* 2015. V. 34. P. 194–200.
7. Sales K.J., Grant V., Jabbour H.N. Prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2 $\pm$</sub>  activate the FP receptor and up-regulate cyclooxygenase-2 expression via the cyclic AMP response element. *Mol. Cell Endocrinol.* 2008. V. 285, No. 1–2. P. 51–61.
8. Патологія: [підручник] / М.Н. Зайко, Ю.В. Биць, М.В. Кришталь та ін. 6-те вид., переробл. і допов. К.: ВСВ «Медицина», 2017. 704 с.
9. Sirois P., Borgeat P. Pharmacology of the leukotrienes. *J. Pharmacol.* 1984. V. 15. P. 53–68.
10. Wang B., Wu L., Chen J. et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Sig. Transduct. Target Ther.* 2021. V. 6, No. 94. Doi: 10.1038/s41392-020-00443-w.
11. Norregaard R., Madsen K., Hansen P.B.L. et al. COX-2 disruption leads to increased central vasopressin stores and impaired urine concentrating ability in mice. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011. V. 301. P. F1303–F1313.
12. Yang T., Huang Y.G., Ye W. et al. Influence of genetic background and gender on hypertension

and renal failure in COX-2-deficient mice. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2005. V. 288. P. F1125–F1132.

13. Kamei D., Yamakawa K., Takegoshi Y. et al. Reduced pain hypersensitivity and inflammation in mice lacking microsomal prostaglandin e synthase-1. *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 33684–33695.

14. Trebino C.E., Stock J.L., Gibbons C.P. et al. Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. P. 9044–9049.

15. Breyer M.D., Zhang Y., Guan Y.F. et al. Regulation of renal function by prostaglandin E receptors. *Kidney Int. Suppl.* 1998. V. 67. P. 88–94.

16. Breyer M.D., Breyer R.M. Prostaglandin E receptors and the kidney. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2000. V. 279. P. F12–F23.

17. Muhammad Sajid Hamid Akash, Kanwal Rehman, Shuqing Chen. Role of inflammatory mechanisms in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J. Cell Biochem.* 2013. V. 114, No. 3. P. 525–531.

18. Zahner G., Harendza S., Muller E. et al. Prostaglandin E2 stimulates expression of matrix metalloproteinase 2 in cultured rat mesangial cells. *Kidney International.* 1997. V. 51, No. 4. P. 1116–1123.

19. Ozen G., Boumiza S., Deschildre C. et al. Inflammation increases MMP levels via PGE<sub>2</sub> in human vascular wall and plasma of obese women. *Int. J. Obes. (Lond).* 2019. V. 43, No. 9. P. 1724–1734.

20. Catania J.M., Chen G., Parrish A.R. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiologies. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007. V. 292. P. F905–F911.

21. Eddy A.A. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr. Nephrol.* 2000. V. 15. P. 290–301.

22. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol.* 2007. V. 35, No. 4. P. 495–516.

23. Cantaluppi V., Quercia A.D., Dellepiane S. et al. Interaction between systemic inflammation and renal tubular epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. V. 29. P. 2004–2011.

24. Priante G., Giancesello L., Ceol M. et al. Cell Death in the Kidney. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20, No. 14. P. 3598. Doi: 10.3390/ijms20143598.

## REFERENCES

### Список літератури

1. Habib, A., Creminon, C., Frobert Y., et al. (1993). Demonstration of an inducible cyclooxygenase in human endothelial cells using antibodies raised against the carboxyl-terminal region of the cyclooxygenase-2. *J. Biol. Chem.*, 268, 31, 23448–23454.

2. Roy, R., Polgar, P., Wang, Y., et al. (1996). Regulation of lysyl oxidase and cyclooxygenase expression in human lung fibroblasts: interactions among TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , and prostaglandin E. *J. Cell. Biochem.*, 62, 3, 411–417.

3. Barrios-Rodiles, M., & Chadee, K. (1998). Novel regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production by IFN- $\gamma$  in human macrophages. *J. Immunol.*, 161, 5, 2441–2448.

4. Hao, C.M., & Breyer, M.D. (2008). Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. *Annu. Rev. Physiol.*, 70, 357–377.

5. Moro, M.G., Sanchez, P.K.V., Lupepsa, A.C. et al. (2017). Cyclooxygenase biology in renal function – literature review. *Rev. Colomb. Nefrol.*, 4, 1, 27–37.

6. Norregaard, R., Kwon, T.H., & Frokier, J. (2015). Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney. *Kidney Res. Clin. Pract.*, 34, 194–200.

7. Sales, K.J., Grant, V., & Jabbour, H.N. (2008). Prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2 $\pm$</sub>  activate the FP receptor and up-regulate cyclooxygenase-2 expression via the cyclic AMP response element. *Mol. Cell Endocrinol.*, 285, 1–2, 51–61.

8. Zayko, M.N., Byts, Y.V., Kryshchal, M.V., et al. (2017). *Patofiziologiya [Pathophysiology]*. Kyiv: VSV «Medytsyna» [in Ukrainian].

9. Sirois, P., & Borgeat, P. (1984). Pharmacology of the leukotrienes. *J. Pharmacol.*, 15, 53–68.

10. Wang, B., Wu, L., Chen, J., et al. (2021). Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Sig. Transduct. Target Ther.*, 6, 94. Doi: 10.1038/s41392-020-00443-w.

11. Norregaard, R., Madsen, K., Hansen, P.B.L., et al. (2011). COX-2 disruption leads to increased central vasopressin stores and impaired urine concentrating ability in mice. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 301, F1303–F1313.

12. Yang, T., Huang, Y.G., Ye, W., et al. (2005). Influence of genetic background and gender on hypertension and renal failure in COX-2-deficient mice. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 288, F1125–F1132.

13. Kamei, D., Yamakawa, K., Takegoshi, Y., et al. (2004). Reduced pain hypersensitivity and inflammation in mice lacking microsomal prostaglandin e synthase-1. *J. Biol. Chem.*, 279, 33684–33695.

14. Trebino, C.E., Stock, J.L., Gibbons, C.P., et al. (2003). Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 100, 9044–9049.

15. Breyer, M.D., Zhang, Y., Guan, Y.F., et al. (1998). Regulation of renal function by prostaglandin E receptors. *Kidney Int. Suppl.*, 67, 88–94.



16. Breyer, M.D., & Breyer, R.M. (2000). Prostaglandin E receptors and the kidney. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 279, F12–F23.

17. Muhammad Sajid Hamid Akash, Kanwal Rehman, Shuqing Chen. (2013). Role of inflammatory mechanisms in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J. Cell Biochem.*, 114, 3, 525–531.

18. Zahner, G., Harendza, S., Muller, E., et al. (1997). Prostaglandin E2 stimulates expression of matrix metalloproteinase 2 in cultured rat mesangial cells. *Kidney International.*, 51, 4, 1116–1123.

19. Ozen, G., Boumiza, S., Deschildre, C., et al. (2019). Inflammation increases MMP levels via PGE<sub>2</sub> in human vascular wall and plasma of obese women. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 43, 9, 1724–1734.

## РЕФЕРАТ

**Про- та протизапальні ефекти простагландинів та лейкотрієнів, що до крові та нирки при експериментальному пієлонефриті, ускладненому цукровим діабетом з оцінкою фармакокорекції**

С.О. Борисов, Ф.І. Костєв,  
О.В. Борисов

Проведене дослідження є експериментально-клінічним, виконано на лабораторних щурах та присвячено меті визначення рівня простагландину E-2 та лейкотрієну B-4 в плазмі крові та тканині нирок тварин з гострим пієлонефритом на тлі супутнього гіперглікемічного стану для моніторингу розвитку та перебігу запального процесу та оцінки ефективності медикаментозного впливу.

Ниркова тканина вміщує значну кількість простагландинів та приймає активну участь у їх синтезі та метаболізмі, регулюючи запальні реакції і тонус верхніх сечових шляхів, підтримуючи у нормі баланс між різними групами ПГ, що мають різнонаправлену фізіологічну дію.

Встановлено, що при гострому пієлонефриті у щурів виявлено суттєве підвищення рівня простагландину E<sub>2</sub> в плазмі крові на 106,4% та у тканині нирок на 48,9%, а лейкотрієну B<sub>4</sub> в плазмі крові на 54,8% та у нирках 27,5% порівняно з нормою. Виявлено, що гострий пієлонефрит при супутньому гіперглікемічному стані обумовлює підвищення рівня простагландину E<sub>2</sub>, при діабеті II типу в плазмі крові на 208,2%, а тканині нирок тварин – на 112,6% відносно норми, при діабеті I типу виявлено виражене зростання рівня простагландину E<sub>2</sub> в плазмі крові на 235,2% та нирках на 132,7% при порівнянні з нормою. Слід зазначити, що застосування етіо-

20. Catania, J.M., Chen, G., & Parrish, A.R. (2007). Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 292, F905–F911.

21. Eddy, A.A. (2000). Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr. Nephrol.*, 15, 290–301.

22. Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol.*, 35, 4, 495–516.

23. Cantaluppi, V., Quercia, A.D., Dellepiane, S., et al. (2014). Interaction between systemic inflammation and renal tubular epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 29, 2004–2011.

24. Priante, G., Giancesello, L., Ceol, M., et al. (2019). Cell Death in the Kidney. *Int. J. Mol. Sci.*, 20, 14, 3598. Doi: 10.3390/ijms20143598.

## РЕФЕРАТ

**Про- и противовоспалительные эффекты простагландинов и лейкотриенов в крови и почке при экспериментальном пиелонефрите, осложненном сахарным диабетом с оценкой фармакокоррекции**

С.А. Борисов, Ф.И. Костєв,  
А.В. Борисов

Проведенное исследование является экспериментально-клиническим, выполнено на лабораторных крысах и посвящено цели определения уровня простагландина E-2 и лейкотриена B-4 в плазме крови и ткани почек животных с острым пиелонефритом на фоне сопутствующего гипергликемического состояния для мониторинга развития и протекания воспалительного процесса и оценки эффективности медикаментозного влияния.

Почечная ткань содержит значительное количество простагландинов и активно участвует в их синтезе и метаболизме, регулируя воспалительные реакции и тонус верхних мочевых путей, поддерживая в норме баланс между разными группами ПГ, имеющими разнонаправленное физиологическое действие. Установлено, что при остром пиелонефрите у крыс выявлено существенное повышение уровня простагландина E2 в плазме крови на 106,4% и ткани почек на 48,9%, а лейкотриена B4 в плазме крови на 54,8% и почках 27,5%. по сравнению с нормой. Выведено, что острый пиелонефрит при сопутствующем гипергликемическом состоянии обуславливает повышение уровня простагландина E2, при диабете II типа в плазме крови на 208,2%, а ткани почек животных – на 112,6% относительно нормы, при диабете I типа выявлен выраженный рост уровня простагландина E2. в плаз-

тропно-патогенетичного медикаментозного впливу сприяло суттєвому зниженню рівнів ПГЕ<sub>2</sub> та ЛВ<sub>4</sub> у плазмі крові і в тканині нирок щурів з відтвореним гострим піелонефритом та цукровим діабетом, що свідчить про ефективність запропонованого нами медикаментозного впливу на перебіг інфекційно-запального процесу та попередження розвитку тяжких ниркових ускладнень, обумовлених супутнім гіперглікемічним станом. Вищезгаданий етіопатогенетично орієнтований медикаментозний вплив дозволяє досягти певного балансу про- і протизапальних регуляторів, сукупна дія яких попереджує не лише прогресування і ускладнення запалення, а і перехід гострого запального процесу у хронічну фазу. Ймовірно, що досліджувані медіатори запалення (ейкозаноїди) спроможні активізувати апоптоз, в цьому аспекті останній захисний механізм, що сприяє елімінації з ниркових клубочків та каналців надлишку ушкоджених клітин і відновленню їх структури, забезпечуючи сприятливе завершення запального процесу та запобігання розвитку його ускладнень за умов супутнього гіперглікемічного стану.

**Ключові слова:** піелонефрит, гіперглікемія, дослідження, перебіг, плазма крові, тканина нирок, цитокіни, лейкотрієни, медикаментозний вплив.

ме крові на 235,2% і почках на 132,7% по сравнению с нормой.

Следует отметить, что применение этиотропно-патогенетического медикаментозного воздействия способствовало существенному снижению уровней ПГЕ<sub>2</sub> и ЛВ<sub>4</sub> в плазме крови и в ткани почек крыс с воспроизведенным острым пиелонефритом и сахарным диабетом, что свидетельствует об эффективности предложенного нами медикаментозного воздействия на течение инфекционно-воспалительного процесса и предупреждение развития тяжелых почечных осложнений, обусловленных сопутствующим гипергликемическим состоянием. Вышеупомянутое этиопатогенетически ориентированное медикаментозное влияние позволяет достичь определенного баланса про- и противовоспалительных регуляторов, совокупное действие которых предупреждает не только прогрессирование и осложнение воспаления, но и переход острого воспалительного процесса в хроническую фазу. Вероятно, что исследуемые медиаторы воспаления (эйкозаноиды) способны активизировать апоптоз, в этом аспекте последний защитный механизм, способствующий элиминации из почечных клубочков и канальцев избытка поврежденных клеток и восстановлению их структуры, обеспечивая благоприятное завершение воспалительного процесса и предупреждение развития его осложнений в условиях сопутствующего гипергликемического состояния.

**Ключевые слова:** пиелонефрит, гипергликемия, исследование, течение, плазма крови, ткань почек, цитокины, лейкотриены, медикаментозное влияние.