

# Вплив препаратів багатовекторної дії на активність глутатіонпероксидази у крові та тканині нирок щурів під час моделюванні гострого пієлонефриту та супутнього цукрового діабету 1-го типу

С.О. Борисов

Одеський національний медичний університет

**Мета дослідження:** визначення активності ферменту антиоксидантної системи глутатіонпероксидази у плазмі крові та тканині нирок щурів за умови моделювання гострого пієлонефриту (ГП) та супутнього стрептозотоцинового цукрового діабету (ЦД) 1-го типу.

**Матеріали та методи.** Експериментальні дослідження проводили на щурах лінії Вістар масою 200–300 г у віці 8–9 міс. Тварини були розподілені на п'ять груп.

**Результати.** При ГП активність глутатіонпероксидази у плазмі крові і в тканині нирок тварин була суттєво знижена, а при моделюванні у щурів ГП на тлі ЦД 1-го типу активність глутатіонпероксидази у плазмі крові знижувалась майже вдвічі щодо неускладненого ЦД 1-го типу форми запалення. Традиційний медикаментозний вплив (ТМВ) сприяв лише розвитку тенденції до підвищення активності глутатіонпероксидази у плазмі крові і в тканині нирок. Активність ферменту залишалась вірогідно зниженою щодо норми. У разі запропонованого медикаментозного впливу препаратами багатовекторної дії активність глутатіонпероксидази у плазмі крові і в тканині нирок суттєво зростала відповідно до групи тварин з ТМВ, на 48% покращила ферментативний стан плазми крові і на 38% в тканині нирок щодо групи тварин без медикаментозного впливу.

**Заключення.** Слід вважати патогенетично значущими порушення процесу детоксикації пероксидів та гідроксидів у разі розвитку гострого пієлонефриту (ГП) при супутньому цукровому діабеті (ЦД) 1-го типу. Застосування препаратів багатовекторної дії сприяло підвищенню активності глутатіонпероксидази у плазмі крові та в нирках тварин при ГП з супутнім ЦД 1-го типу.

**Ключові слова:** пієлонефрит, моделювання, цукровий діабет, ферментопатія, оксидативний стрес, антиоксидантна система, медикаментозна корекція, мембранопroteкція, детоксикація.

Наявність супутнього цукрового діабету (ЦД) при пієлонефриті спричинює посилення негативної дії окислювального стресу у сечовій системі. Підвищення інтенсивності перекисного окиснення ліпідів та вільно-радикальних процесів зумовлює зростання вмісту активних сполук, які здатні утворювати внутрішні або міжмолекулярні зв'язки в молекулах структурних білків, порушуючи функціональні властивості мембран клітин нирок [1–4].

Зі свого боку порушення балансу в проантиоксидантній системі в організмі також може зумовити оксидацію ліпопротеїдів мембранних структур, їхню модифікацію та поглиблення патологічних змін у нирках [5, 6].

Згідно з даними низки досліджень, під час розвитку діабету активність супероксиддисмутази, каталази і глутатіонпероксидази знижується, наводяться і суперечливі дані щодо зміни напряму активності деяких ферментів антиоксидантної системи [7–9]. Була досліджена активність ферменту антиоксидантної системи глутатіонпероксидази, яка відіграє в організмі важливу роль щодо детоксикації ендогенних пероксидів та гідроксидів за участі відновленого глутатіону [10].

**Мета дослідження:** вивчення активності ферменту антиоксидантної системи глутатіонпероксидази у плазмі крові та тканині нирок щурів за умови моделювання гострого пієлонефриту (ГП) та супутнього стрептозотоцинового ЦД 1-го типу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проводилися на щурах лінії Вістар масою 200–300 г у віці 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).

Тварини були розподілені на п'ять груп:

- перша (контрольна) група (n=30) – норма, тобто ці тварини не підлягали будь-якому експериментальному впливу,
- друга група (n=35) – тварини з відтвореним пієлонефритом,
- третя група (n=50) – тварини з ЦД 1-го типу та пієлонефритом без медикаментозного впливу (МВ),
- четверта група (n=50) – тварини з ЦД 1-го типу і пієлонефритом при традиційному медикаментозному впливі (ТМВ),
- п'ята група (n=50) – тварини з ЦД 1-го типу і пієлонефритом при запропонованому медикаментозному впливі (ЗМВ).

ЦД викликали шляхом інтраперітоніальної ін'єкції стрептозотоцину у 10 мМ цитратному буфері (рН 4,5) – ЦД 1-го типу одноразовою дозою 55 мг на 1 кг маси (Байрашева В.К., 2015).

Інсулін вводили діабетичним тваринам з метою запобігання смертності та зниженню маси за умови підтримки гіперглікемії. У тварин з підтвердженим ЦД моделювали ГП (Авер'янова Н.К., 2008). Щурам одноразово ректально вводили ізолят *Escherichia coli* (ступінь бактеріурії в 1 мл 10<sup>7</sup> КОЕ), отриманий із сечі пацієнта з клінічною картиною ГП. На другу добу тварини підлягали холододовому стресу за температури 0+2 °С протягом 2 год. Даний спосіб забезпечує отримання моделі, яка максимально наближена до перебування ГП в клінічних умовах.

Активність глутатіонпероксидази у крові та тканині нирки щурів з гострим пієлонефритом в умовах супутнього цукрового діабету 1-го типу та під час комплексного лікування

Досліджуванні тканини	Статистичні показники	Умови експерименту				
		Норма	ГП	ЦД 1-го типу + ГП		
				Без МВ	ТМВ	ЗМВ
Кров, мккат/л	n	30	35	44	45	48
	M	392,45	274,72	220,71	250,94	326,72
	m	20,13	18,74	15,08	17,26	21,54
	p	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
	%	100,0	70,0	56,2	63,9	83,3
	p <sub>1</sub>	-	-	<0,05	>0,05	>0,05
	% <sub>1</sub>	-	100,0	80,3	91,3	118,9
	p <sub>2</sub>	-	-	-	>0,05	<0,001
	% <sub>2</sub>	-	-	100,0	113,7	148,0
	p <sub>3</sub>	-	-	-	-	<0,01
	% <sub>3</sub>	-	-	-	100,0	130,2
Нирки, мккат/г	n	30	35	44	45	48
	M	478,23	322,81	251,54	276,19	347,17
	m	30,24	27,14	17,23	16,78	28,40
	p	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
	%	100,0	67,5	52,6	57,8	72,6
	p <sub>1</sub>	-	-	<0,05	>0,05	>0,05
	% <sub>1</sub>	-	100,0	77,9	85,6	107,5
	p <sub>2</sub>	-	-	-	>0,05	<0,01
	% <sub>2</sub>	-	-	100,0	109,8	138,0
	p <sub>3</sub>	-	-	-	-	<0,01
	% <sub>3</sub>	-	-	-	100,0	125,7

Примітки: p – рівень вірогідності різниці щодо норми; p<sub>1</sub> – рівень вірогідності різниці даних щодо групи «ГП»; p<sub>2</sub> – рівень вірогідності різниці даних щодо групи «ТМВ»; p<sub>3</sub> – рівень вірогідності різниці даних щодо групи тварин, які піддавалися ЗМВ.

За медикаментозного впливу у групі тварин з ЦД та ГП застосовували внутрішньом'язово антибіотик Гепациф у дозі 30 мг на 1 кг маси тварини 2 рази на добу протягом 14 днів після моделювання ГП.

При ЗМВ тварини групи із ЦД та ГП, крім антибіотика Гепациф у дозі 30 мг на 1 кг маси тварини 2 рази на добу, отримували per os метаболізмкоригуючий енерготропний препарат – кислота рибонуклеїнова Нуклекс з розрахунку на 1 кг маси по 7 мг 3 рази на добу та внутрішньом'язово препарат – інгібітор вільнорадикальних процесів, мембранопротектор (2-етил-6-метил-3-гідроксіпіридину сукцинат) Армадин 1,5 мг на 1 кг маси 3 рази на добу протягом 14 днів після моделювання ГП.

Через 14 діб після моделювання ГП та ЦД щурів виводили з експерименту з попередньою анестезією тіопенталом натрію (50 мг препарату на 1 кг маси).

У крові та тканині нирок спектрофотометрично визначали активність глутатіонпероксидази [8].

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою програми Statistica 5.5.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Дані про активність глутатіонпероксидази у крові та нирках щурів при моделюванні ГП та стрептозотоцинового ЦД 1-го типу представлені у таблиці.

Так, за наявності ГП активність глутатіонпероксидази у плазмі крові і в тканині нирок тварин була суттєво знижена на 30,0% і 32,5% відповідно даних норми (p<0,001).

Під час моделювання у щурів ГП на тлі ЦД 1-го типу активність глутатіонпероксидази знижувалася в плазмі крові на 43,8% і в нирках на 47,4% щодо норми (p<0,001). Слід також зазначити, що при цьому активність ферменту у досліджуваних крові та нирках щурів була вірогідно знижена порівняно з тваринами, у яких моделювали тільки ГП, а саме – на 19,7% і 22,1% відповідно щодо групи тварин з ГП (p<0,05).

Традиційний МВ на тварин з ГП та ЦД 1-го типу сприяв лише розвитку тенденції до підвищення активності глутатіонпероксидази у плазмі крові і в тканині нирок. Активність ферменту залишалась вірогідно зниженою порівняно з нормою (у плазмі крові на 36,1% і нирках на 42,2%; p<0,001).

При запропонованому медикаментозному впливі на щурів з ГП і ЦД 1-го типу препаратами багатовекторної дії активність глутатіонпероксидази у плазмі крові і в тканині нирок зростала на 30,2% і 25,7% відповідно порівняно з групою тварин з ТМВ (p<0,05), на 48,0% у плазмі крові і на 38,0% у нирках щодо групи тварин без МВ (p<0,01).

Незважаючи на значне підвищення активності глутатіонпероксидази у плазмі крові і в тканині нирок дослідних тварин при застосуванні препаратів багатовекторної дії активність ферменту залишалась вірогідно підвищеною порівняно з даними норми – у плазмі крові на 16,7% (p<0,05), у нирках – на 27,4% (p<0,01).

Отже, застосування препаратів багатовекторної дії з антиоксидантними властивостями у щурів з ГП та супутнім ЦД 1-го типу обумовило суттєве зростання активності глутатіонпероксидази, що ймовірно сприятиме нормалізації процесу пероксидації у нирках тварин з ГП при супутньому ЦД 1-го типу.

**ВИСНОВКИ**

1. Було встановлено, що при моделюванні гострого пієлонефриту (ГП) активність глутатіонпероксидази у плазмі крові і нирках щурів вірогідно знижувалась на 30,0% і 32,5% відповідно до норми.

2. Виявлено, що при моделюванні ГП та цукрового діабету (ЦД) 1-го типу у щурів активність глутатіонпероксидази знижувалась у плазмі крові на 43,8%, у нирках на 47,8% щодо норми (p<0,001). Це може бути пов'язано з виснаженням антиоксидантної системи, а саме – дефіцитом відновленого глутатіону у тканині нирок у разі розвитку оксидативного стресу.

3. Враховуючи те, що активність глутатіонпероксидази у плазмі крові і нирках тварин з ГП при ЦД 1-го типу вірогідно відрізнялись від відповідних показників групи з ГП, слід вважати патогенетично значущими порушення процесу детоксикації пероксидів та гідроксидів при розвитку ГП при супутньому ЦД 1-го типу.

**Влияние препаратов многовекторного действия на активность глутатионпероксидазы в крови и ткани почек крыс при моделировании острого пиелонефрита и сопутствующего сахарного диабета 1-го типа**  
**С.А. Борисов**

**Цель исследования:** определение активности фермента антиоксидантной системы глутатионпероксидазы в плазме крови и ткани почек крыс при моделировании острого пиелонефрита (ОП) и сопутствующего стрептозоточинового сахарного диабета (СД) 1-го типа.

**Материалы и методы.** Экспериментальные исследования проводили на крысах линии Вистар массой 200–300 г в возрасте 8–9 мес. Животные были разделены на пять групп.

**Результаты.** При ОП активность глутатионпероксидазы в плазме крови и в ткани почек животных была существенно снижена, а при моделировании у крыс ОП на фоне СД 1-го типа активность глутатионпероксидазы в плазме крови снижалась почти вдвое в отношении неосложненной СД формы воспаления. Традиционный МВ (ТМВ) способствовал лишь развитию тенденции к повышению активности глутатионпероксидазы в плазме крови и в ткани почек. Активность фермента оставалась достоверно пониженной при сравнении с нормой. В случае предложенного медикаментозного воздействия препаратами многовекторного действия активность глутатионпероксидазы в плазме крови и в ткани почек существенно возрастала по сравнению с группой животных с ТМВ, на 48% улучшила ферментативный состояние плазмы крови и на 38% ткани почек относительно группы животных без МВ.

**Заключение.** Следует считать патогенетически значимыми нарушения процесса детоксикации пероксидов и гидроксидов при развитии острого пиелонефрита (ОП) при сопутствующем сахарном диабете (СД) 1-го типа. Применение препаратов многовекторного действия способствовало повышению активности глутатионпероксидазы в плазме крови и в почках животных при ОП с сопутствующим СД 1-го типа.

**Ключевые слова:** пиелонефрит, моделирование, сахарный диабет, ферментопатия, оксидативный стресс, антиоксидантная система, медикаментозная коррекция, мембранопротекция, детоксикация.

4. Застосування препаратів багатовекторної дії сприяло підвищенню активності глутатіонпероксидази у плазмі крові і в нирках тварин при ГП із супутнім ЦД 1-го типу: активність ферменту зростала у плазмі крові та в нирках на 30,2% і на 25,7% по відношенню до групи з ТМВ ( $p < 0,05$ ), на 48,0% і 38,0% щодо групи без МВ ( $p < 0,01$ ).

**The effect of multi-vector drugs on the activity of glutathione peroxidase in the blood and tissues of the kidneys of rats in the simulation of acute pyelonephritis and concomitant type 1 diabetes**  
**S.A. Borisov**

**The objective:** to determine the activity of the enzyme antioxidant system glutathione peroxidase in blood plasma and kidney tissues of rats in the simulation of acute pyelonephritis (OD) and concomitant streptozotocin diabetes mellitus (DM) type 1.

**Materials and methods.** Experimental studies were performed on Wistar rats weighing 200–300 g at the age of 8–9 months. Animals were divided into five groups.

**Results.** In acute pyelonephritis, the activity of glutathione peroxidase in blood plasma and in kidney tissues of animals was significantly reduced, and when simulated in acute pyelonephritis rats against the background of type I diabetes, the activity of glutathione peroxidase in blood plasma decreased almost twice, with respect to uncomplicated SD inflammation. Traditional CF contributed only to the development of a tendency to increase the activity of glutathione peroxidase in blood plasma and in kidney tissue. The enzyme activity remained significantly lower when compared with the norm. With the proposed drug exposure to multivectoral agents, the activity of glutathione peroxidase in plasma and in renal tissue increased significantly in accordance with the group of animals with TMB and improved the enzymatic state of plasma by 48% and by 38% in renal tissue relative to the group of animals without DE.

**Conclusion.** It should be considered pathogenetically significant violations of the detoxification of peroxides and hydroxides in the development of acute pyelonephritis with concomitant type I diabetes mellitus. The use of multi-vector drugs promoted an increase in the activity of glutathione peroxidase in the blood plasma and in the kidneys of animals with acute pyelonephritis complicated by concomitant type I diabetes mellitus.

**Key words:** pyelonephritis, modeling, diabetes, fermentopathy, oxidative stress, antioxidant system, drug correction, membraneprotection, detoxification.

**Сведения об авторе**

**Борисов Сергей Александрович** – Кафедра урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одеса, пер. Валиховский, 2; тел.: (050) 503-84-51. E-mail: borisov-urol@ukr.net

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Ефремова Е.Д., Ботвинева Л.А. Сахарный диабет: современные достижения и перспективные направления в профилактике и лечении. Материалы Всерос. науч.-практич. конф., посвященной 60-летию ФГБУ СКФНЦЗ ФМБА России. – Петрозаводск: РИА-КМВ, 2017. – С. 77–86.
- Omer Evirgen, Ahmet Gökçe, Oktay Hasan Ozturk et al. Effect of Thymoquinone on Oxidative Stress in Escherichia coli-Induced Pyelonephritis in Rats // Current Therapeutic Research. – 2011. – V. 72, № 5. – P. 204–2015.
- Emin Ozbek. Induction of Oxidative Stress in Kidney // International Journal of Nephrology. – 2012, Article ID 465897, 9 pages. doi:10.1155/2012/465897.
- Derai El-hadjela, Kechrid Zine, Bouhaf Laila. The beneficial effect of combined administration of vitamins C and E on renal function and selected parameters of antioxidant system in diabetic rats fed zinc-deficient diet // Afr. J. Biotechnol. – 2013. – Vol. 12 (43). – P. 6240–6232.
- Nasri H. Antioxidant therapy to ameliorate chronic kidney disease induced by oxidative stress; an updated mini-review. J. Prev. Epidemiol. 2017; 2(1): e04.
- Drachuk V.M., Zamorskii I.I., Goroshko O.M. The influence of glutathione on the prooxidant-antioxidant activity in kidneys and blood of rats with rhabdomyolytic model of acute kidney injury // Укр. біофарм. журн., № 4 (45). – 2016. – С. 20–123.
- Sefa Celik, Sadik Gorur, Ozkan Aslantas, Suat Erdogan, Sabahattin Ocak, Sibel Hakverdi Caffeic acid phenethyl ester suppresses oxidative stress in Escherichia coli-induced pyelonephritis in rats Molecular and Cellular Biochemistry March 2007, Volume 297, № 1–2, p. 131–138.
- Vysakh A., Raji N.R., Suma D., Jayesh K., Jyothis M., Latha M.S. Role of antioxidant defence, renal toxicity markers and inflammatory cascade in disease progression of acute pyelonephritis in experimental rat model // Microb Pathog. – 2017. – V. 109. – 189–194. doi: 10.1016/j.micpath.2017.05.047. Epub 2017 May 31.
- Emin Ozbek. Induction of Oxidative Stress in Kidney. International Journal of Nephrology. Volume 2012, Article ID 465897, 9 pages doi:10.1155/2012/465897
- Góth L. Reactive oxygen species, hydrogen peroxide, catalase and diabetes mellitus. // Redox Rep. – 2006. – V. 11 (6). – P. 281–282.

Статья поступила в редакцию 11.10.2018