

УДК 616.61-002.16-092:616.397-008.64  
DOI <https://doi.org/10.26641/2307-5279.27.1-2.2023.291278>

## Оцінка активності енергетичних та біосинтетичних процесів як скринінг перебігу гострого експериментального пієлонефриту під впливом фармакологічного моніторингу

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

Одеський національний медичний університет, Україна, e-mail: [borisov-urol@ukr.net](mailto:borisov-urol@ukr.net)

С.О. Борисов  
orcid: 0000-0002-9872-1839  
Ф.І. Костєв  
orcid: 0000-0001-6480-564X  
К.О. Борисов  
orcid: 0000-0003-1979-5299

Надійшла: 17.11.2022  
Акцептована: 05.03.2023

### For citation:

ДСТУ 8302 2015:  
Борисов С. О., Костєв Ф. І., Борисов К. О. Оцінка активності енергетичних та біосинтетичних процесів як скринінг перебігу гострого експериментального пієлонефриту під впливом фармакологічного моніторингу. *Урологія*. 2023. Т. 27, № 1–2. С. 5–12.  
DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-5279.27.1-2.2023.291278>  
APA:  
Borisov, S. O., Kostev, F. I., & Borisov, K. O. (2023). Evaluation of the activity of energy and biosynthetic processes as a screening for the course of acute experimental pyelonephritis under the influence of pharmacological monitoring. *Urologiya*, 27(1–2), 5–12.  
<https://doi.org/10.26641/2307-5279.27.1-2.2023.291278>

### Ключові слова:

гострий пієлонефрит, цукровий діабет, перебіг, біосинтетичні процеси, медикаментозний вплив, діабетична нефропатія

### Keywords:

acute pyelonephritis, diabetes mellitus, course, biosynthetic processes, drug effect, diabetic nephropathy

### РЕФЕРАТ

В аспекті дослідження передумов розвитку діабетичної нефропатії, уявляється доцільним поглиблене вивчення окремих ферментних систем, що мають безпосереднє відношення до дихального ланцюга мітохондрій, реалізації функцій ендотелія, біосинтетичних процесів. Нікотин-амід аденін дінуклеотид (НАД) виконує ключові функції: це важливий кофермент в реакції перенесення електронів та кофермент для НАД-залежних ферментів. Роль НАД в реакціях перенесення електронів істотна, оскільки більше 400 ферментів потребують НАД та Нікотин-амід аденін дінуклеотид фосфат (НАДФ), в основному для прийняття або віддачі електронів для окислювально-відновних реакцій, тобто в енергетичних реакціях у мітохондріях та біосинтетичних процесах. Метою дослідження стало вивчення ролі піридінових нуклеотидів у патогенезі гострого пієлонефриту та супутнього цукрового діабету в експерименті за умов застосування медикаментозного впливу. Встановлено, що застосування ЕПМВ в порівнюванні з ЕМВ створює виражену нормалізуючу дію на рівень та співвідношення форм коферментної системи НАД/НАДН та НАДФ/НАДФН, сприяючи зменшенню підвищеного, при гострому пієлонефриті (ГП) і цукровому діабеті I типу, рівня відновленої форми НАД та підвищенню вмісту НАДФН у нирках, а також зниження рівня НАДФ та НАДФН при ГП та діабеті II типу на 17,9% та 36,3%, відповідно, порівняно з нормою, що стабілізує окисний потенціал нікотинамідних коферментів та внутрішньоклітинні окисно-відновні процеси у нирках. При ГП та діабеті II типу, в нирках виявлено виражене порушення окисно-

відновного стану нікотинамідних коферментів – зниження НАД/НАДН до 2,31 при нормі 4,10, а НАДФН/НАДФ до 3,07 при нормі 3,96. Застосування ЕПМВ при ГП та діабеті II типу, на відміну від ЕМВ, виявляло нормалізуючий вплив на редокс-стан НАД/НАДН (3,54) та НАДФН/НАДФ (3,65). Отримані нами результати експериментальних біохімічних досліджень переконливо доводять доцільність клінічного застосування ЕПМВ в цілях підвищення ефективності коригуючого впливу на наявні патологічні зміни та запобігання ускладненого перебігу діабетичної нефропатії.

## SUMMARY

**Evaluation of the activity of energy and biosynthetic processes as a screening for the course of acute experimental pyelonephritis under the influence of pharmacological monitoring. Borisov S.A. Kostev F.I. Borisov K.A.** In the aspect of studying the prerequisites for the development of diabetic nephropathy, it seems appropriate to study in depth individual enzyme systems that are directly related to the respiratory chain of mitochondria, the implementation of endothelial functions, and biosynthetic processes. Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) has key functions: it is an important coenzyme in the electron transfer reaction and a coenzyme for NAD-dependent enzymes. The role of NAD in electron transfer reactions is significant, since more than 400 enzymes require NAD and nicotine amide adenine dinucleotide phosphate (NADP), mainly to accept or donate electrons for redox reactions, that is, energy reactions in mitochondria and biosynthetic processes. The aim of the study was to study the role of pyridine nucleotides in the pathogenesis of acute pyelonephritis (AP) and concomitant diabetes mellitus in an experiment with the use of drug exposure. It has been established that the use of etiotropic-pathogenetic drug effect (EPDE) in comparison with etiotropic drug effect (EDE) creates a pronounced normalizing effect on the level and ratio of the forms of the coenzyme system NAD / NADH and NADP / NADPH, contributing to a decrease in the level of the reduced form of NAD increased in AP and type I diabetes and an increase in the content of NADPH in the kidneys, as well as decrease in the level of NADP and NADPH in AP and type II diabetes by 17.9% and 36.3%. The results of experimental biochemical studies obtained by us convincingly prove the expediency of the clinical use of EPDE in order to increase the effectiveness of the corrective effect on pathological changes and prevent the complicated course of diabetic nephropathy.

## ВСТУП

З огляду на безсумнівну актуальність подальшого дослідження патогенетичних аспектів перебігу гострого пієлонефриту (ГП) та супутнього йому цукрового діабету (ЦД), що створюють передумови для ймовірного розвитку діабетичної нефропатії (ДН), уявляється доцільним поглиблене вивчення окремих ферментних систем, що мають безпосереднє відношення до дихального ланцюга мітохондрій, реалізації функцій ендотелія, біосинтетичних процесів (Ronald and Ludwig, 2001; Hirji et al., 2012; Manischenkova et al., 2013; Forbes and Thorburn, 2018).

Особливої уваги заслуговують коферментні форми, що регулюють окислювально-відновлювальні, енергетичні та біосинтетичні процеси у тканинах, оскільки вони входять до складу активних центрів багатьох ферментних систем, що забезпечують оптимальну швидкість та координуючу спрямованість окремих ланок метаболічних ланцюгів (гліколізу, пентозофосфатного циклу, окислювально-відновлювальних перетворень метаболітів у циклі трикарбонових кислот та дихального ланцюга мітохондрій). Слід підкреслити, що коферменти, які беруть участь у процесах біокаталізу, одночасно значною мірою забезпечують стійкість білкових компонентів ензимів, зокрема, регуляцію швидкості реакцій обмеженого протеолізу – деградації білків (Ralto et al., 2020;

Mahtal et al., 2021; Kurskyi and Korzhenko, 2010; Wolf and Menssen, 2018).

Нікотин-амід аденін дінуклеотид (НАД) виконує ключові функції: це важливий кофермент в реакції перенесення електронів та кофермент для НАД-залежних ферментів.

Роль НАД в реакціях перенесення електронів істотна, оскільки більше 400 ферментів потребують НАД та Нікотин-амід аденін дінуклеотид фосфат (НАДФ), в основному для прийняття або віддачі електронів для окислювально-відновних реакцій, тобто в енергетичних реакціях у мітохондріях та біосинтетичних процесах.

Також відомо, що НАДФ та НАДФ-Н відіграють вирішальну роль у регенерації компонентів детоксикаційної та антиоксидантної систем. Для реалізації цих функцій є важливим певне співвідношення нікотинамідних коферментів (Ralto, 2020; Amjad et al., 2021; Agledal et al., 2010; Dhruv et al., 2011; Yan, 2021).

Мета дослідження: вивчити роль піридинових нуклеотидів у патогенезі гострого пієлонефриту та супутнього цукрового діабету в експерименті за умов застосування медикаментозного впливу.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні дослідження проводились на 122 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).

Тварини були розподілені на 8 груп: 1-ша контрольна група – норма (n=15), 2-га група – тварини з ГП (n=14), 3-тя та 4-та групи – тварини з ГП, ускладненим гіперглікемічним станом, що відтворює цукровий діабет I типу (n=12) та II типу (n=13) відповідно, та чотири групи щурів, які отримували етіотропний медикаментозний вплив (ЕМВ) (5-та група – n=13 та 6-та група – n=14) та етіопатогенетичний медикаментозний вплив (ЕПМВ) (7-ма група – n=14 та 8-ма група – n=15) на тлі ГП, ускладненого цукровим діабетом I типу та II типу, відповідно.

Воду та їжу протягом всього експерименту тварини отримували *ad libitum*.

Прототип цукрового діабету II типу викликали шляхом інтраперітоніальної ін'єкції стрептозотоцином в 10 мМ цитратному буфері (рН 4,5) двократно в дозі 35 мг на 1 кг протягом тижня, а модель цукрового діабету I типу одноразовою дозою 55 мг на 1 кг ваги (Байрашева, 2015). При моделюванні стрептозотоцинового діабету II типу тварини отримували висококалорійну жирову їжу. Загальний стан тварин оцінювали кожного дня, а рівень глюкози в плазмі крові тварин контролювали через добу протягом експерименту та реєстрували помірну гіперглікемію, появу надлишкової ваги, дисліпідемію та альбумінурію. Модель ЦД I типу характеризувалася вираженою гіперглікемією >30 ммоль/л. Інсулін вводився діабетичним тваринам з метою запобігання смертності та зниження ваги за умови тільки критичної гіперглікемії (Baishsheva, 2015; Zhang Ming, 2008). Модель гострого пієлонефриту відтворювали за методикою Авр'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. Експериментальна модель ГП максимально наближена до перебігу гострого пієлонефриту в клінічних умовах.

У період стабільної гіперглікемії у тварин, моделювали гострий пієлонефрит за вище наведеною методикою. Через 4 доби після початку моделювання ГП, застосовували етіотропний медикаментозний вплив (ЕМВ) та етіотропно-патогенетичний медикаментозний вплив (ЕПМВ).

При ЕМВ у групах тварин з діабетом I та II типу при ГП застосовували внутрішньом'язово

антибіотик «Гепациф» в дозі 60 мг/кг ваги тварини на добу протягом 14 днів після моделювання ГП.

При ЕПМВ у групах тварин при ГП на тлі моделі цукрового діабету I та II типу, крім внутрішньом'язового введення антибіотика «Гепациф» в дозі 60 мг/кг ваги тварини на добу, отримували метаболізм коригуючі лікарські засоби: перорально енерготропний 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-гідроксіпірідін-сукцинат) 4,5 мг/кг ваги на добу протягом 14 днів після моделювання гострого пієлонефриту.

Через 28 діб після початку моделювання цукрового діабету та послідовно гострого пієлонефриту, щурів виводили з експерименту в стані глибокого наркозу з попередньою анестезією тіопенталом натрію (50 мг препарату на кг ваги).

Аналіз нікотинамідних коферментів (НАД, НАДН, НАДФ, НАДФН) визначали в супернатанті, отриманому після центрифугування гомогенату нирок, циклічним методом, використовуючи спектрофотометр Спекол-210 (Німеччина). Отримані результати виражали як  $M \pm m$  в нмоль/г тканини.

Принцип методу полягає в циклічній взаємодії субстрату з відповідним досліджуваним коферментом при участі алкогольдегідрогенази чи глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та утворенні формази синього в результаті відновлення фенозинметасульфата та тiazолієвого синього. Переваги цього методу полягають в його чутливості та можливості проводити роздільне визначення чотирьох форм нікотинамідних коферментів спектрофотометричним методом.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою програми "Statistica" з використанням t-критерію Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При гострому пієлонефриті (ГП) та супутньому цукровому діабеті (ЦД) I типу, значно знижується рівень НАД та НАДН, що негативно впливає на перебіг енергетичних процесів, на метаболічні перетворення у крові та тканині нирок експериментальних тварин.

Як видно з даних, представлених у таблиці 1, при розвитку експериментального ГП у нирках значно знижується рівень НАД та НАДН, а при ГП та ЦД I типу тільки НАД. У той же час концентрація відновленого НАДН у цій групі тварин підвищується на 35,4%, внаслідок чого відбувається суттєве зниження окисного потенціалу НАД/НАДН.

**ТАБЛИЦЯ 1.** Вміст окисленого та відновленого НАД у нирках щурів із гострим пієлонефритом в умовах супутнього цукрового діабету I типу та при медикаментозному впливі (нмоль/г)

Досліджувані показники	Стат. показники	Умови експерименту					
		норма	ГП	цукровий діабет I типу+ГП			
				без МВ	ЕМВ	ЕПМВ	
НАД	n	15	14	12	13	14	
	M	116,25	95,32	70,10	81,38	98,81	
	m	7,35	6,32	5,32	5,72	5,68	
	p	–	<0,05	<0,01	<0,001	>0,05	
	%	100,0	82,0	60,3	70,0	85,0	
	p1	–	–	<0,05	>0,05	>0,05	
	%1	–	100,0	73,5	85,4	103,7	
	p2	–	–	–	>0,05	<0,05	
	%2	–	–	100,0	116,1	141,0	
НАДН	p3	–	–	–	–	<0,05	
	%3	–	–	–	100,0	121,5	
	n	15	14	12	13	14	
	M	28,32	21,98	38,35	34,52	32,56	
	m	1,64	1,47	1,92	1,82	1,70	
	p	–	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	
	%	100,0	77,6	135,4	121,9	115,0	
	p1	–	–	<0,001	<0,001	<0,01	
	%1	–	100,0	174,4	157,1	148,1	
НАД/НАДН	p2	–	–	–	>0,05	>0,05	
	%2	–	–	100,0	90,0	84,9	
	p3	–	–	–	–	>0,05	
	%3	–	–	–	100,0	94,1	
			4,10	4,34	1,82	2,36	3,03

Примітка. p – рівень вірогідності різниці даних по відношенню до норми.

Призначення ЕМВ підвищує рівень окисленої форми НАД у нирках, її вміст становить 70% від норми. У той же час вміст відновленої форми НАД знижується при порівнянні груп тварин із ГП на тлі ЦД I типу, які підлягали медикаментозному впливу.

Застосування ЕПМВ у названих групах тварин викликає більш виражені зміни рівня та співвідношення окислених та відновлених форм нікотинамідних коферментів – рівень НАД сягає 85%, а концентрація НАДН складала 115% по відношенню до норми. При цьому рівень НАД по відношенню до групи тварин із ГП на тлі цукрового діабету I типу без МВ вірогідно підвищувався на 41,0%.

З отриманих даних (табл. 2) зрозуміло, що відновлювальний потенціал фосфорильованих

форм нікотинамідних коферментів у нирках дослідних тварин з ГП та ГП на тлі ЦД I типу знижується головним чином за рахунок зниження концентрації відновленої форми НАДФ.

Застосування ЕМВ головним чином виявляє вплив на рівень відновленої форми НАДФ, коли її вміст становить 70% по відношенню до норми, проти 60,1% у тварин, із ГП та ЦД I типу без МВ (табл. 2).

Застосування ЕПМВ сприяє підвищенню рівня окисленої і відновленої форм нікотинамідних коферментів, і їх вміст статистично не відрізняється від контрольних величин.

У той же час відновлювальний потенціал системи НАДФН/НАДФ у цих умовах значно зростає по відношенню до тварин із ГП, ускладненим ЦД I типу, які не отримували зазначених препаратів.

**ТАБЛИЦЯ 2.** Вміст окисленого та відновленого НАДФ у нирках щурів із гострим піелонефритом в умовах супутнього цукрового діабету I типу та при медикаментозному впливі (нмоль/г)

Досліджувані показники	Стат. показники	Умови експерименту				
		норма	ГП	цукровий діабет I типу+ГП		
				без МВ	ЕМВ	ЕПМВ
НАДФ	n	15	14	13	14	15
	M	3,68	3,26	2,96	3,02	3,18
	m	0,17	0,15	0,20	0,23	0,20
	p	–	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
	%	100,0	88,6	80,4	82,14	86,4
	p1		–	>0,05	>0,05	>0,05
	%1		100,0	90,8	92,6	97,5
	p2			–	>0,05	>0,05
	%2			100,0	102,0	107,4
	p3				–	>0,05
	%3				100,0	105,3
НАДФН	n	15	14	13	14	15
	M	14,56	10,72	8,75	10,19	12,41
	m	0,72	0,64	0,68	0,82	0,67
	p	–	<0,05	<0,001	<0,01	>0,05
	%	100,0	73,6	60,1	70,0	85,2
	p1		–	<0,05	>0,05	>0,05
	%1		100,0	81,6	95,1	115,8
	p2			–	>0,05	<0,01
	%2			100,0	116,5	141,8
	p3				–	<0,05
	%3				100,0	121,8
НАДФН/НАДФ		3,96	3,29	2,97	3,37	3,90

Аналіз даних, отриманих нами при вивченні метаболічних показників при розвитку ГП та стрептозотоцинового діабету, свідчить про те, що в цих умовах виявляються глибокі патохімічні зміни в нирках, що характеризуються значним порушенням енергетичного та вуглеводного обміну. Представлені нами дані, щодо змін окисно-відновлювального потенціалу системи нікотинамідних ферментів, розкривають нові важливі ланки патогенезу ГП та супутнього йому ЦД I типу. Показана ефективність використання запропонованого ЕПМВ при досліджених патологічних станах, яку можна розглядати як експериментальне обґрунтування для його застосування у клінічних умовах.

Аналізуючи отримані результати по рівню нікотинамідних коферментів у нирках щурів при ГП та супутньому діабеті II типу нами виявлені суттєві зміни їх вмісту і співвідношення НАД/НАДН та НАДФН/НАДФ (табл. 3 і 4).

Після моделювання ГП та супутнього цукрового діабету II типу в нирках щурів вміст НАД знижувався на 27,7%, а НАДН був підвищений на 28,7% при порівнянні з нормою ( $p < 0,05$ ). При цьому співвідношення НАД/НАДН виявилось зниженим до 2,31 при нормі 4,10.

Застосування ЕМВ при ГП та супутньому цукровому діабеті II типу викликало лише тенденцію до підвищення рівня НАД та зниження вмісту НАДН у нирках щурів, достовірно відрізняючись від відповідних показників норми.

**ТАБЛИЦЯ 3.** Вміст окисленого та відновленого НАД у нирках щурів щурів із гострим пієлонефритом в умовах супутнього цукрового діабету II типу та при медикаментозному впливі (нмоль/г)

Досліджувані показники	Стат. показники	Умови експерименту				
		норма	ГП	цукровий діабет II типу+ГП		
				без МВ	ЕМВ	ЕПМВ
НАД	n	15	14	13	14	15
	M	116,25	95,32	84,05	90,89	110,87
	m	7,35	6,32	6,14	7,03	8,37
	p	–	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
	%	100,0	82,0	72,3	78,2	95,4
	p1		–	>0,05	>0,05	>0,05
	%1		100,0	88,2	95,4	116,3
	p2			–	>0,05	>0,05
	%2			100,0	108,1	131,9
	p3				–	<0,05
НАДН	n	15	14	13	14	15
	M	28,32	21,98	36,45	34,51	31,29
	m	1,64	1,47	1,83	1,76	1,68
	p	–	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
	%	100,0	77,6	128,7	121,9	110,5
	p1		–	<0,05	<0,05	<0,05
	%1		100,0	165,8	157,0	142,4
	p2			–	–	>0,05
	%2			100,0	94,7	85,8
	p3				–	>0,05
НАД/НАДН	%3				100,0	90,7
		4,10	4,34	2,31	2,63	3,54

Слід зазначити, що введення ЕПМВ за умови ГП та супутнього діабету II типу сприяло розвитку нормалізації рівня і співвідношення НАД/НАДН, а саме рівень НАД був вірогідно підвищений на 21,9%, а НАДН мав лише тенденцію до зниження по відношенню до групи тварин з ЕМВ, але ці показники не мали достовірної різниці при порівнянні з нормою. До того ж, співвідношення НАД/НАДН при ЕМВ становило 2,63, а при ЕПМВ вже 3,54, тобто на 134,6% вище, що свідчить про розвиток нормалізації окисно-відновного потенціалу НАД/НАДН.

Аналіз рівня фосфорильованих форм нікотинамідних коферментів свідчить про вірогідне зниження у нирках щурів при ГП та супутньому діабеті II типу НАДФ до 17,9%, і НАДФН до 30,5% відносно норми.

При застосуванні ЕМВ при ГП та супутньому діабеті II типу були виявлені не достовірні

зміни рівня НАДФ, а вміст НАДФН залишався вірогідно зниженим на 30,5% у нирках щурів при порівнянні з нормою.

При ЕПМВ на тлі ГП та супутнього діабету II типу була виявлена подальша нормалізація вмісту окисленої форми НАДФ у нирках щурів при ГП та супутньому діабеті II типу. Слід зазначити, що рівень НАДФН у нирках щурів при ГП та супутньому діабеті II типу вірогідно зростав на 25,9% по відношенню до даних групи з ЕМВ та на 37,4%, порівнюючи з групою без МВ.

Відновлювальний потенціал системи НАДФН/НАДФ у нирках при ГП та супутньому діабеті II типу становив 3,07 при нормі 3,96, тоді як при ЕМВ 3,18, а при ЕПМВ було виявлено суттєве зростання до 3,65, тобто на 18,9% за рахунок підвищення рівня НАДФН.

**ТАБЛИЦЯ 4.** Вміст окисленого та відновленого НАДФ у нирках щурів із гострим пієлонефритом в умовах супутнього цукрового діабету II типу та при медикаментозному впливі (нмоль/г)

Досліджувані показники	Стат. показники	Умови експерименту				
		норма	ГП	цукровий діабет II типу+ГП		
				без МВ	ЕМВ	ЕПМВ
НАДФ	n	15	14	13	14	15
	M	3,68	3,26	3,02	3,18	3,49
	m	0,17	0,15	0,18	0,20	0,24
	p	–	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	%	100,0	88,6	82,1	86,4	94,8
	p1		–	>0,05	>0,05	>0,05
	%1		100,0	92,6	97,5	107,1
	p2			–	>0,05	>0,05
	%2			100,0	105,3	115,6
	p3				–	>0,05
	%3				100,0	109,7
НАДФН	n	15	14	13	14	15
	M	14,56	10,72	9,27	10,12	12,74
	m	0,72	0,64	0,58	0,69	0,72
	p	–	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
	%	100,0	73,6	63,7	69,5	87,5
	p1		–	>0,05	>0,05	<0,05
	%1		100,0	86,5	94,4	118,8
	p2			–	>0,05	<0,05
	%2			100,0	109,2	137,4
	p3				–	<0,05
	%3				100,0	125,9
НАДФН/НАДФ		3,96	3,29	3,07	3,18	3,65

## ВИСНОВКИ

1. У тканинах нирки при гострому пієлонефриті та супутньому стрептозотоциновому діабеті I типу встановлено порушення рівня та співвідношення різних форм нікотинамідних коферментів, виявлено підвищення вмісту відновленої форми НАД на 35,4%, на тлі зниження рівня окисленої НАД на 39,7%, НАДФН на 39,9%.

2. При експериментальному гострому пієлонефриті та стрептозотоциновому цукровому діабеті II типу виявлено порівняно з відповідними даними при гострому пієлонефриті та цукровому діабеті I типу менш виражені порушення рівня нікотинамідних коферментів. У нирках при гострому пієлонефриті та супутньому цукровому діабеті II типу рівень НАД знижувався на 27,7%, а НАДН підвищувався на 28,7% відповідно до норми.

3. Встановлено, що застосування ЕПМВ у порівнюванні з ЕМВ створює виражену нормалізуючу дію на рівень та співвідношення форм коферментної системи НАД/НАДН та НАДФ/НАДФН, сприяючи зменшенню підвищеного при гострому пієлонефриті і цукровому діабеті I типу рівня відновленої форми НАД та підвищенню вмісту НАДФН у нирках, а також зниження рівня НАДФ та НАДФН при гострому пієлонефриті та діабеті II типу на 17,9% та 36,3%, відповідно, порівняно з нормою, що стабілізує окисний потенціал нікотинамідних коферментів та внутрішньоклітинні окисно-відновні процеси у нирках.

4. Доведено, що застосування ЕПМВ викликало підвищення рівня НАД на 21,9% та НАДФН на 25,9% порівняно з даними групи тварин з ЕМВ на тлі нормалізації рівня НАДН, і НАДФ в нирках щурів при гострому пієлонефриті та діабеті II типу.

5. При гострому пієлонефриті та діабеті II типу у шурів у нирках виявлено виражене порушення окисно-відновного стану нікотинамідних коферментів – зниження НАД/НАДН до 2,31 при нормі 4,10, а НАДФН/НАДФ до 3,07 при нормі 3,96. Застосування ЕПМВ у шурів із ГП та діабеті II типу, на відміну від ЕМВ, виявляло нормалізуючий вплив на редокс-стан НАД/НАДН (3,54) та НАДФН/НАДФ (3,65).

6. Отримані нами результати експериментальних біохімічних досліджень переконливо доводять доцільність клінічного застосування ЕПМВ у цілях підвищення ефективності коригуючого впливу на наявні патологічні зміни та запобігання ускладненого перебігу діабетичної нефропатії.

## REFERENCES

- Ronald, A., & Ludwig, E. (2001). Urinary tract infections in adults with diabetes. *Int J Antimicrob Agents*, 17, 287-292. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00356-3](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00356-3)
- Hirji, I., Guo, Z., Andersson, S. W., Hammar, N., & Gomez-Camirero, A. (2012). Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *J Diabetes Complications*, 26, 513-516. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.06.008>
- Manischenkova, Yu. A., Shkala, L. V., Dudich, T. I., Litvinova, M. I., & Ivanova, M. A. (2013). Oksidantnyi stress u bolnykh s sakharnym diabetom 2-go tipa, sochetannym s obostreniem khronicheskogo piyelonefrita [Oxidative stress in patients with diabetes mellitus type 2 associated with exacerbation of chronic pyelonephritis]. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*, 51(3), 19. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.3.51.2013.84311>
- Forbes, J. M., & Thorburn, D. R. (2018). Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 14, 291-312. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.9>
- Ralto, K. M., Rhee, E. P., & Parikh, S. M. (2020). NAD<sup>+</sup> homeostasis in renal health and disease. *Nat Rev Nephrol*, 16, 99-111. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0216-6>
- Mahtal, N., Lenoir, O. & Tharaux, P-L. (2021). Glomerular endothelial cell crosstalk with podocytes in diabetic kidney disease. *Front. Med.*, 8, 659013. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.659013>
- Kurskyi, M. T. S., & Korzhenko, O. M. (2010). Reguluvannya aktyvnosti fermentiv [Regulation of enzyme activity], *Visnyk problem biolohiyi ta medytsyny*, 1, 30-40.
- Wolf, D. H., & Messen, R. (2018). Mechanisms of cell regulation – proteolysis, the big surprise. *FEBS Letters*, 592, 2515-2524. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13109>
- Amjad, S., Nisar, S., Bhat, A. A., Shah, A. R., Frenneaux, M. P., Fakhro, K., ... Bagga, P. (2021). Role of NAD<sup>+</sup> in regulating cellular and metabolic signaling pathways. *Mol. Metab.*, 49, 101195. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101195>
- Line Agledal, Marc Niere, & Mathias Ziegler. (2010). The phosphate makes a difference: cellular functions of NADP. *Redox Report*, 15(1), 2-10. <https://doi.org/10.1179/174329210X12650506623122>
- Dhruv, K. Singh, Peter Winocour, & Ken Farrington. (2011). Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(3), 76-84. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.212>
- Yan, L.-J. (2021). NADH/NAD<sup>+</sup> redox imbalance and diabetic kidney disease. *Biomolecules*, 11, 730. <https://doi.org/10.3390/biom11050730>
- Bairasheva, V. K. (2015). Modelirovanie sakharnogo diabeta i diabeticheskoi nefropatii v eksperimente [Experimental modeling of diabetes mellitus and diabetic nephropathy]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*, 4. Retrieved from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view.id=21024>
- Zhang Ming, Xiao-Yan, Lv Jing Li, Zhi-Gang Xu, & Li Chen. (2008). The characterization of high – fat diet and multiple low – dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Exp. Diabetes Res*, 2008, Article ID 704045, 9. <https://doi.org/10.1155/2008/704045>