

Моніторинг перебігу гострого пієлонефриту, ускладненого цукровим діабетом, в експерименті

С. О. Борисов¹, Ф. І. Костєв¹, О. В. Борисов¹, С. Г. Коломійчук², Д. В. Мартинюк³

¹Одеський національний медичний університет

²ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», м. Одеса

³ІТ-компанія Goodweb, м. Чорноморськ

Дослідження патогенезу дисфункції сечовивідної системи при гострому пієлонефриті (ГП) у наш час включає вивчення реакції організму у відповідь на транзиторну інфекцію, рівня молекулярних медіаторів запалення та захисних клітинних механізмів за умови дії уропатогенів, враховуючи характер перебігу захворювання, що обґрунтовує необхідність розробки нових підходів до комплексного лікування.

Мета дослідження: визначити патогенетичну роль ейкозаноїдів у реалізації процесів апоптозу у структурних елементах нирок шляхом застосування математичної моделі прогнозування перебігу ГП та супутньої гіперглікемії при медикаментозному впливі.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проводилися на щурах лінії Вістар, вагою 200–300 г у віці 8–9 міс. Тварини були розподілені на 8 груп. Експеримент був здійснений відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах».

Для визначення кореляційних зв'язків між вмістом простагландину E_2 , лейкотрієну B_4 та рівнем фрагментованої ДНК (фДНК) у нирках використовувались експериментальні дані, які були отримані при визначенні прозапальних ефектів ейкозаноїдів та рівня фрагментованої ДНК при ГП у щурів, ускладненому гіперглікемічним станом, в умовах фармакокорекції. Щури з ГП, ускладненим гіперглікемічним станом (II типу), отримували етіотропний медикаментозний вплив (ЕМВ) – внутрішньом'язово антибактеріальний препарат цефалоспоринового ряду (цефоперазону натрієва сіль) у дозі 60 мг/кг ваги тварини на добу та етіопатогенетичний медикаментозний вплив (ЕПМВ) – внутрішньом'язово антибактеріальний препарат (цефоперазону натрієва сіль), а перорально – препарат групи імуномодуляторів, метаболізмкоригуючої, енерготропної дії – кислота рибонуклеїнова з розрахунку по 21 мг/кг на добу та внутрішньом'язово препарат групи антиагрегантів, інгібіторів вільнорадикальних процесів, мембранопротектор, (2-етил-6-метил-3 – гідроксипіридину сукцинат) 4,5 мг/кг ваги тварини на добу протягом 14 днів після моделювання ГП. Через 28 діб після початку моделювання в нирках щурів досліджували вміст простагландину E_2 , лейкотрієну B_4 та фДНК.

Результати. Наведено дані про наявність прямого кореляційного взаємозв'язку між прозапальними чинниками: ейкозаноїдами – простагландином E_2 та лейкотрієном B_4 і рівнем фрагментованої ДНК (фДНК) у тканині нирок щурів при ГП, ускладненому цукровим діабетом (ЦД), в експерименті. У нирках тварин при ГП виявлено значне підвищення рівня фрагментованої ДНК та вищезгаданих ейкозаноїдів щодо норми. У щурів із ГП супутній ЦД 2-го типу та особливо 1-го типу був причиною суттєвого підвищення рівня фДНК у нирках та збільшення вмісту прозапальних ейкозаноїдів – простагландину E_2 та лейкотрієну B_4 порівняно з нормою.

Водночас встановлено наявність високої позитивної кореляційної залежності між рівнем деградації ДНК та накопиченням простагландину E_2 та лейкотрієну B_4 у тканині нирок при ГП із супутнім ЦД 1-го та 2-го типу, що переконливо свідчить про патогенетичну роль прозапальних чинників ейкозаноїдів у реалізації процесів апоптозу.

Висновки. Отримані дані можна розглядати як клініко-біохімічне експериментальне обґрунтування інформативності встановлення взаємозв'язку між характером перебігу інфекційно-запального процесу в нирках за умови супутнього ЦД за вмістом ейкозаноїдів і рівнем фрагментації ДНК у нирках та можливості використання кореляційної залежності цих показників у прогнозуванні перебігу ГП та супутнього ЦД, а також в оцінюванні ефективності етіопатогенетичного медикаментозного впливу.

Проаналізована математична модель з логістичною регресією дозволяє прогнозувати ймовірність несприятливого характеру перебігу захворювання та ефективність медикаментозного впливу на підставі отриманих даних щодо наявності або відсутності лабораторних ознак досліджуваного патологічного стану.

Ключові слова: гострий пієлонефрит, супутній цукровий діабет, кореляція, ейкозаноїди, простагландин E_2 , лейкотрієн B_4 , фрагментована ДНК, експериментальний медикаментозний вплив, логістична регресія.

Monitoring the course of acute pyelonephritis complicated by diabetes mellitus in the experiment S. O. Borisov, F. I. Kostyev, O. V. Borisov, S. G. Kolomiichuk, D. V. Martyniuk

The study of the pathogenesis of the dysfunction of the urinary system in AP nowadays includes the study of the body's reaction in response to a transient infection, the level of molecular mediators of inflammation and protective cellular mechanisms under the conditions of the action of uropathogens, taking into account the nature of the course of the disease, which justifies the need to develop new approaches to complex treatment.

The objective: to determinate the pathogenetic role of eicosanoids in the implementation of apoptosis processes in the structural elements of the kidneys by using a mathematical model for predicting the course of AP and concomitant hyperglycemia under drug exposure.

Materials and methods. Experimental studies were conducted on Wistar line rats weighing 200-300 g at the age of 8-9 months. The animals were divided into 8 groups. The experiment was carried out in accordance with the "General Ethical Principles for Experiments on Animals".

To determine the correlations between the content of prostaglandin E_2 , leukotriene B_4 and the level of fragmented DNA (fDNA) in the kidneys, the experimental data obtained during the determination of the proinflammatory effects of eicosanoids and the level of fragmented DNA in acute pyelonephritis in rats complicated by hyperglycemic state under conditions of pharmacocorrection were used. Rats with AP complicated by hyperglycemic state (type II) received etiopathic drug treatment (EDT) – intramuscular antibacterial drug of cephalosporin series (cefoperazone sodium salt) at a dose of 60 mg/kg animal weight per day and etiopathogenic drug treatment (EPDT) – intramuscular antibacterial drug (cefoperazone sodium salt), and orally – a drug of the group of immunomodulators, metabolism-correcting, energotropic action – ribonucleic acid at the rate of 21 mg/kg per day and intramuscularly a drug of the group of antiaggregants, inhibitors of free radical processes, membrane protector, (2-ethyl-6-methyl-3 – hydroxypyridine succinate) 4.5 mg/kg of animal weight per day for 14 days after modeling of AP. The content of prostaglandin E_2 , leukotriene B_4 and fDNA in the kidneys of rats was studied 28 days after the start of the modeling.

Results. Data on the presence of a direct correlation between pro-inflammatory factors – eicosanoids (prostaglandin E_2 and leukotriene B_4) and the level of fragmented DNA (fDNA) in the kidney tissue of rats with acute pyelonephritis (AP) complicated by diabetes mellitus (DM) in the experiment are given. In the kidneys of animals, with AP, a significant increase in the level of fragmented DNA and the above-mentioned eicosanoids was found relative to the norm. In rats with AP, concomitant diabetes of type II and especially type I contributed to a significant increase in the level of fDNA in the kidneys and an increase in the content of pro-inflammatory eicosanoids – prostaglandin E_2 and leukotriene B_4 compared to the norm.

At the same time, the presence of a high positive correlation between the level of DNA degradation and the accumulation of prostaglandin E_2 and leukotriene B_4 in the kidney tissue was established in AP with concomitant type I and II diabetes, which convincingly testifies to the pathogenetic role of pro-inflammatory factors of eicosanoids in the implementation of apoptosis processes.

Conclusion. The data obtained can be considered as a clinical and biochemical experimental justification of the informative value of establishing the relationship between the nature of the infectious and inflammatory process in the kidneys in conditions of concomitant DM by the content of eicosanoids and the level of DNA fragmentation in the kidneys and the possibility of using the correlation between these indicators in predicting the course of AP and concomitant DM, as well as in assessing the effectiveness of etiopathogenic drug treatment.

The used mathematical model with logistic regression makes it possible to predict the probability of an unfavorable course of the disease and the effectiveness of medication based on the obtained data regarding the presence or absence of laboratory signs of the studied pathological condition.

Keywords: acute pyelonephritis, concomitant diabetes mellitus, correlation, eicosanoids, prostaglandin E_2 , leukotriene B_4 , fragmented DNA, experimental drug exposure, logistic regression.

Інфекції верхніх сечових шляхів на сьогодні є одним з найпоширеніших захворювань нирок [1]. Гострий пієлонефрит (ГП) на тлі тяжких супутніх захворювань, таких як цукровий діабет (ЦД), здатний призвести до генералізації інфекційно-запального процесу та розвитку незворотніх морфофункціональних змін у нирках [2].

У наукових дослідженнях останніх років велика увага приділяється дослідженню патогенетичних механізмів інфекційно-запальної патології нирок, зокрема виявлення ефektorів, які здатні посилювати запальний процес або ускладнювати його перебіг, а також пошуку нових, більш ефективних, патогенетично обґрунтованих засобів фармакокорекції інфекційно-запальних захворювань нирок, в тому числі при ГП та супутньому ЦД [3–6].

Відомо, що завдяки ейкозаноїдам – простагландинам та лейкотрієнам – імунні клітини ефективно реагують на бактеріальну інфекцію, їх роль в регуляції запалення безсумнівна. Так, лейкотрієн B_4 є потужним хемоаттрактантом, що здатний при запальних захворюваннях зв'язуватись із специфічними рецепторами лейкоцитів. Встановлено, що простагландин E_2 посилює активацію запалення, стимулюючи утворення індукованих «внутрішньоклітинних пасток» та утримуючи таким чином бактерії від виходу з клітин [7].

Дослідження патогенезу дисфункції сечовивідної системи при ГП сьогодні включає вивчення реакції організму у відповідь на транзиторну інфекцію, рівня молекулярних медіаторів запалення та захисних клітинних механізмів за умови дії уропатогенів, враховуючи характер перебігу захворювання, що обґрунтовує необхідність розроблення нових підходів до комплексного лікування [8, 9]. Такі дослідження

дозволять впливати і на модуляцію апоптозу, його регуляцію чи корекцію, сприяючи розробленню нових рішень у лікуванні інфекційно-запальних захворювань нирок на фоні коморбідних станів, зокрема таких як ЦД [1, 2].

Складність етіології та патогенезу інфекції сечовивідної системи потребує залучення міждисциплінарних підходів [10], зокрема сучасних математичних методів, проведення кореляційного аналізу для з'ясування залежності між біохімічними показниками – маркерами функціонального стану нирок та перебігом запального процесу при моделюванні патологічних станів з обґрунтованою фармакокорекцією та для прогнозування перебігу захворювання [3, 11, 12].

Мета дослідження: визначення патогенетичної ролі ейкозаноїдів у реалізації процесів апоптозу у структурних елементах нирок шляхом застосування математичної моделі прогнозування перебігу ГП та супутньої гіперглікемії при медикаментозному впливі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проводилися на щурах лінії Вістар, вагою 200–300 г у віці 8–9 міс. Тварини були розподілені на 8 груп: 1-а група (контрольна) – норма (n=15), 2-а група – тварини з ГП (n=17), 3-я група – тварини з ГП, ускладненим гіперглікемічним станом, що є прототипом ЦД 1-го типу (n=13), 4-та група – тварини з ГП на тлі прототипу ЦД 2-го типу (n=14) та чотири групи щурів, які отримували етіотропний медикаментозний вплив (ЕМВ) (n=14 і n=15) та етіопатогенетичний медикаментозний вплив (ЕПМВ) (n=16 і n=16) на тлі ГП з ЦД 1-го та 2-го типу відповідно.

Експеримент був здійснений відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які схвалені III Національним конгресом (Київ, 2007), відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986). Впродовж виконання експерименту дотримувался Закон України «Про захист тварин від жорсткого поводження» № 27, ст. 230 від 2006 р. із змінами, внесеними згідно із Законом N 1759-VI (1759-17) від 15.12.2009, ВВР, 2010, N 9, ст. 76, а також загальними етичними принципами експериментів на тваринах (I Національний конгрес з біоетики, 20.09.2001 р., м. Київ), Етичним кодексом вченого України (Національна академія наук України, 2009 р.) та згідно з протоколом засідання Комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету № 118А від 09 червня 2017 р.

Згідно з даними щодо вмісту фрагментованої ДНК у нирках щурів із ГП, які були опубліковані раніше [13], слід вказати на достовірно значуще підвищення рівня фрагментації ДНК у нирках: у групі з ГП – $11,69 \pm 0,82\%$ ($M \pm m$) при нормі $8,23 \pm 0,74\%$. Моделювання ГП в умовах супутнього ЦД 2-го типу сприяло статистично значущому зростанню рівня цього показника в нирках тварин до $14,42 \pm 1,03\%$. Застосування ЕМВ при ГП в умовах супутнього ЦД 2-го типу суттєво не впливало на рівень фрагментації ДНК у нирках, тоді як при ЕПМВ було визначено значне зниження вмісту фДНК до $9,91 \pm 0,62\%$ (проти $12,86 \pm 0,94\%$ при ЕМВ).

Досліджуючи роль ейкозаноїдів у патогенезі ГП в умовах супутнього гіперглікемічного стану ми встановили достовірно значуще підвищення вмісту як простагландину E_2 у нирках щурів ($435,28 \pm 0,47$ нг/г при ГП, $621,54 \pm 53,78$ нг/г при ГП та супутньому ЦД при нормі $292,34 \pm 18,05$ нг/г), так і лейкотрієну B_4 ($15,48 \pm 1,20$ нг/г при ГП, $20,32 \pm 1,64$ нг/г при ГП та супутньому ЦД при нормі $12,14 \pm 0,85$ нг/г) [14].

З метою визначення ефективності медикаментозного впливу при проведенні моніторингу розвитку запальних процесів у нирках нами було визначено, що застосування ЕПМВ порівняно з ЕМВ сприяє значному зменшенню рівня ейкозаноїдів у нирках тварин: вміст простагландину E_2 – $396,71 \pm 27,32$ нг/г при ЕПМВ і $497,56 \pm 35,87$ нг/г при ЕМВ; лейкотрієну B_4 – $15,10 \pm 1,14$ нг/г при ЕПМВ і $18,63 \pm 1,25$ нг/г при ЕМВ [13].

Для проведення дослідження використовували експериментальні дані, які були отримані при визначенні прозапальних ефектів ейкозаноїдів та рівня фрагментованої ДНК при ГП у щурів, ускладненому гіперглікемічним станом, в умовах фармакокорекції та представлені у раніше опублікованих статтях [13, 14].

Моделювання ГП та гіперглікемічного стану проводили за раніше викладеним протоколом. У щурів лінії Вістар віком 8–9 міс моделювали ГП та ГП, ускладнений ЦД 1-го та 2-го типу [13, 14].

Враховуючи те, що інсулінонезалежний ЦД 2-го типу спостерігається переважно у дорослих і супроводжується характерними метаболічними порушеннями, наша увага була зосереджена саме на групах тварин із відтвореними ГП та ЦД 2-го типу. Щури з ГП, ускладненим гіперглікемічним станом (ЦД 2-го типу), отри-

мували етіотропний медикаментозний вплив (ЕМВ) та етіопатогенетичний медикаментозний вплив (ЕПМВ).

При ЕМВ тварини отримували внутрішньом'язово антибактеріальний препарат цефалоспоринового ряду (цефоперазону натрієва сіль) у дозі 60 мг/кг ваги тварини на добу протягом 14 днів після моделювання ГП.

При ЕПМВ – внутрішньом'язово антибактеріальний препарат (цефоперазону натрієва сіль), а перорально було використано препарат групи імуномодуляторів, метаболізмкоригуючої, енерготропної дії – кислота рибонуклеїнова з розрахунку по 21 мг/кг на добу, а також внутрішньом'язово препарат групи антиагрегантів, інгібіторів вільнорадикальних процесів, мембранопротектор, (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат) 4,5 мг/кг ваги тварини на добу протягом 14 днів після моделювання ГП. Через 28 діб після початку моделювання в нирках щурів досліджували вміст простагландину E_2 , лейкотрієну B_4 та фДНК [13, 14].

З метою прогнозування характеру перебігу ГП та супутнього ЦД нами застосована математична модель на основі об'єктивних лабораторних показників із використанням логістичної регресії (ЛР).

В ЛР використовується логістична функція для перетворення лінійної комбінації показників у вірогідність наявності клініко-лабораторних ознак патологічного стану. Переваги логістичної регресії ЛР – інформативний метод моделювання та аналізу даних. ЛР володіє низкою важливих переваг, серед яких специфічність, чутливість та інформативність.

Чутливість (істинна позитивна) – здатність моделі вірно ідентифікувати позитивні випадки (наявність події). Чутливість діагностичного тесту демонструє ймовірність того, що патологічний стан буде класифікований як наявний.

У розрахунках використовували дані 3 досліджуваних тварин з групи з наявною патологією. В усіх трьох випадках логістична регресія виявила наявність ознак патологічного стану $P(D=1) = 0,9525740356577411$

Вірогідність $0,9525740356577411$ – більше порога 0,5. Ці результати можна інтерпретувати як позитивні, тобто у тварин зафіксовано патологічний стан.

Отже, у тварин встановлено патологічний стан, а для розрахунку чутливості використовуються значення:

Справжнє число тварин – 3

Виявлена кількість хворих тварин – 3 (всі 3 результати вище порога 0,5)

Хибно негативних – 0 (розрахунок не пропустив хворих тварин).

$$\text{Чутливість} = \frac{\text{Виявлені хворі тварини}}{\text{Істинне число хворих тварин} + \text{хибно негативне}} = \frac{3}{3+0} = 1 \text{ або } 100\%$$

Специфічність (істинна негативна). Відображає частину негативних результатів, які вірно ідентифіковані, як ймовірність того, що відсутність патологічного стану буде класифікована як така.

Для оцінки специфічності моделі логістичної регресії необхідно провести додатковий розрахунок ЛР для N здорових тварин з нормою 100% ($P_n = -1$) та визначити кількість здорових ($D=0$)

B_1 фДНК, B_2 ПГЕ2, B_3 ЛТВ4

$$P(D=0) = \frac{1}{1+2,71828^{-(1 \times -1 + 1 \times -1 + 1 \times -1)}} = 0,04742596434225891$$

Вірогідність 0,04742596434225891 менше порога 0,5. Такі результати можна інтерпретувати як позитивні – тварини здорові.

Для розрахунку специфічності аналогічно використана група з 3 здорових тварин.

Справжнє число тварин – 3

Виявлена кількість здорових тварин – 3 (всі 3 результати нижче порога 0,5)

Хибно негативних – 0 (розрахунок не зарахував здорових тварин).

$$\text{Специфічність} = \frac{\text{Виявлено здорових тварин}}{\text{Істинне число здорових} + \text{Хибно негативне}} = \frac{3}{3+0} = 1 \text{ або } 100\%$$

Інформативність – здатність визначати відмінності стану та вірно класифікувати результат. 100% чутливості та специфічності визначає, що ЛР коректно класифікує хворих та здорових тварин. Інформативність – здатність моделі надавати результати, що інтерпретуються.

ЛР високо ефективна за обставин, де важливо враховувати роль як позитивного, так і негативного значення параметра.

ЛР дозволяє встановити як зміни в незалежних перемінних величинах впливають на ймовірність.

Математична модель прогнозування характеру перебігу захворювання

Прогнозування ймовірності з використанням математичної моделі ЛР на основі відомих даних наявності або відсутності клініко-лабораторних ознак патологічного стану.

У логістичній регресії використовується сигмоїдна функція для перетворення лінійної комбінації $-(B_n \times P_n)$ на ймовірність P наявності патологічного стану $(D=1) =$ від 0 до 1, де 0 означає неможливість події, а 1 – абсолютну ймовірність.

$$P(D=1) = \frac{1}{1+e^{-(B_1 \times P_1 + B_n \times P_n)}}$$

B_n – один або кілька об'єктів, що досліджуються, – коефіцієнти, що характеризують внесок кожного показника в оцінку динаміки патологічного процесу.

P_n – позитивні або негативні показники, що використовуються як відомі дані для обліку ймовірності. Їх значення є вхідними даними для моделі. Ці показники є окремими характеристиками (результати лабораторних аналізів, фізіологічні параметри, симптоми).

$1/(1+e^{-x})$ – сигмоїдна функція, яка використовується для прогнозування події за сигмоїдною кривою у вигляді ймовірності від 0 до 1.

$e \sim 2,71828$ математична константа, число Ейлера – застосовується в експоненті, перетворюючи лінійну комбінацію показників і їх суму у ймовірність від 0 до 1.

$P(D=1)$ – ймовірність того, що залежна змінна при заданих значеннях незалежних змінних набуває значення 1, у контексті задачі прогнозування характеру перебігу захворювання.

Інтерпретація відповіді 0,5 у контексті логістичної регресії означає, що модель вважає ймовірність рівнозначною.

Застосування логістичної регресії

Приклад моделювання та розрахунку відомих даних та їх параметрів для аналізу та класифікації.

$B_n = 1$ в умовах завдання мають рівнозначну важливість

$P_n = \pm 1$ залежно від наявних показників: Норма $P = -1$ чи перевищення норми $P = 1$

Рішення з розрахунком одного об'єкта, що досліджується, B_n з показником $P=1$

$$P(D=1) = \frac{1}{1+2,71828^{-(1 \times 1)}} = \frac{1}{1+2,71828^{-1}} = \frac{1}{1+0,367879689} = \frac{1}{1,367879689} = 0,731058446$$

Отже, використовуючи бінарну класифікацію, де цільова змінна приймає значення 0 чи 1, пороговим значенням є 0,5. Отриману ймовірність 0,731058446 з вищезазначеними показниками можна інтерпретувати як приналежність до класу $D=1 : 73,1\%$.

Загальна модель чутливості та специфічності

$$\text{Чутливість} = \frac{\text{Виявлені хворі}}{\text{Справжнє число}}$$

$$\text{Специфіка} = \frac{\text{Виявлені здорові}}{\text{Справжнє число}}$$

Логістична регресія високоінформативна в ситуаціях, де важливо враховувати роль позитивного і негативного значення параметра.

Використовуючи ЛР, вдалося не тільки оцінити ймовірність патологічного стану, але й отримати розрахунок впливу ЕМВ та ЕПМВ на перебіг патологічного стану.

Отже, інформативні параметри моделі в ЛР допомогли змоделювати та інтерпретувати умови ймовірності.

Проведено кореляційний аналіз отриманих результатів за Пірсоном, враховуючи нормальний розподіл даних. Вірогідність відмінностей – на рівні $p < 0,05$. Статистичний аналіз виконано за допомогою програм Statistica 7 for Windows (trial version).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з проведеними розрахунками щодо виявленої кореляційної залежності у табл. 1 наведено «сильні» кореляційні зв'язки.

Встановлено наявність вираженої позитивної кореляції між показниками фДНК і рівнем простагландину E_2 та лейкотрієну B_4 у досліджених експериментальних групах тварин.

Так, у щурів у нормі виявлена найнижча позитивна кореляційна залежність між фДНК і рівнем простагландину E_2 ($R = 0,68$) та лейкотрієну B_4 ($R = 0,62$) у нирках, рівень цієї кореляційної залежності був «середньої сили» та достовірно значущим.

Слід зауважити, що при ГП у щурів рівень коефіцієнта кореляції між фДНК і рівнем ейкозаноїдів у нирках достовірно значуще зростає і становив: між фДНК і рівнем простагландину E_2 ($R = 0,83$) та лейкотрієну B_4 ($R = 0,76$).

Таблиця 1

Кореляційна залежність між рівнями ейкозаноїдів і фДНК у нирках щурів з гострим пієлонефритом в умовах супутнього цукрового діабету

Пари кореляційних зв'язків	Норма		ГП		ГП + ЦД 1-го типу		ГП + ЦД 2-го типу	
	R	p	R	p	R	p	R	p
фДНК/ПГЕ ₂	0,68	<0,05	0,83	<0,05	0,87	<0,05	0,85	<0,05
фДНК/ЛТВ ₄	0,62	<0,05	0,76	<0,05	0,84	<0,05	0,81	<0,05

Примітки: R – коефіцієнт кореляції; p – рівень вірогідності кореляційного зв'язку. ГП – гострий пієлонефрит, ЦД – цукровий діабет, фДНК – фрагментована дезоксирибонуклеїнова кислота, ПГЕ₂ – простагландин Е₂, ЛТВ₄ – лейкотрієн В₄.

Таблиця 2

Вплив медикаментозної корекції на кореляційну залежність рівнів ейкозаноїдів та фДНК нирок у щурів з гострим пієлонефритом в умовах супутнього цукрового діабету 2-го типу

Пари кореляційних зв'язків	ГП + ЦД 2-го типу		ГП + ЦД 2-го типу + ЕМВ		ГП + ЦД 2-го типу + ЕПМВ		ГП + ЦД 2-го типу	
	R	p	R	p	R	p	R	p
фДНК/ПГЕ ₂	0,85	<0,05	0,83	<0,05	0,74	<0,05	0,85	<0,05
фДНК/ЛТВ ₄	0,81	<0,05	0,78	<0,05	0,72	<0,05	0,81	<0,05

Примітки: R – коефіцієнт кореляції; p – рівень вірогідності кореляційного зв'язку. ГП – гострий пієлонефрит, ЦД – цукровий діабет, фДНК – фрагментована дезоксирибонуклеїнова кислота, ПГЕ₂ – простагландин Е₂, ЛТВ₄ – лейкотрієн В₄.

Таблиця 3

Приклад застосування ЛР з попереднім розрахунком Р1

Без МВ	ЕМВ	ЕПМВ
фДНК: 14,5 (P ₁ = 1)	фДНК: 12,92 (P ₁ = 1 + (-11,32%)) = 0,8868	фДНК: 9,370 (P ₁ = 1 + (-35,69%)) = 0,6431
ПГЕ ₂ : 706,330 (P ₂ = 1)	ПГЕ ₂ : 503,14 (P ₂ = 1 + (-28,76%)) = 0,7124	ПГЕ ₂ : 383,050 (P ₂ = 1 + (-45,76%)) = 0,5424
ЛТВ ₄ : 18,99 (P ₃ = 1)	ЛТВ ₄ : 19,06 (P ₃ = 1 + 0,37%) = 1,37	ЛТВ ₄ : 18,280 (P ₃ = 1 + (-3,74%)) = 0,9626

Примітки: МВ – медикаментозний вплив, ЕМВ – етіотропний медикаментозний вплив, ЕПМВ – етіотропно-патогенетичний медикаментозний вплив, фДНК – фрагментована дезоксирибонуклеїнова кислота, ПГЕ₂ – простагландин Е₂, ЛТВ₄ – лейкотрієн В₄.

Найбільш виражений кореляційний взаємозв'язок було виявлено у групі тварин з ГП в умовах супутнього гіперглікемічного стану (ЦД 1-го та 2-го типу). Це, очевидно, зумовлено тим, що ЦД суттєво ускладнює розвиток запального процесу в нирках та сприяє посиленню функціональних порушень та наростанню апоптичних змін у структурних елементах сечовидільної системи.

Так, у групі тварин із ГП на тлі ЦД 1-го типу кореляційна залежність між фДНК і рівнем простагландину Е₂ та лейкотрієну В₄ у нирках щурів становила R = 0,87 та R = 0,84 відповідно.

У групі щурів із ГП, ускладненим ЦД 2-го типу, коефіцієнт кореляції між показниками в нирках щурів становив: між фДНК і рівнем простагландину Е₂ – R = 0,85, між фДНК і рівнем лейкотрієну В₄ – R = 0,81.

У табл. 2 наведено дані кореляційної залежності між досліджуваними показниками нирок у щурів з ГП в умовах супутнього ЦД при медикаментозному впливі.

Так, у щурів із ГП при супутньому ЦД 2-го типу та застосуванні ЕМВ коефіцієнт кореляції між показниками був достатньо виражений та мав позитивний зв'язок: між фДНК і рівнем простагландину Е₂ – R = 0,83, між фДНК і рівнем лейкотрієну В₄ – R = 0,78 при p<0,05.

При застосуванні ЕПМВ у щурів з ГП та ЦД 2-го типу коефіцієнт кореляції між показниками виявився дещо нижчим, але був достовірно значущим та мав пряму залежність: між фДНК і рівнем простагландину Е₂ – R = 0,74, між фДНК і рівнем лейкотрієну В₄ – R = 0,72.

У табл. 3 наведені дані вмісту біохімічних показників у нирках щура з ГП в умовах супутнього гіперглікемічного стану (прототип ЦД 2-го типу) з попереднім розрахунком Р1.

Наводимо розрахунок даних досліджених показників тварини із групи ГП + ЦД 2-го типу без МВ:

$$B_1 \text{ фДНК, } B_2 \text{ ПГЕ}_2, B_3 \text{ ЛТВ}_4$$

B_n = 1 в умовах розрахунку мають рівнозначну важливість

P_n = 1 наявність ознак патологічного стану

$$P(D=1) = \frac{1}{1+2,71828^{-(1 \times 1 + 1 \times 1 + 1 \times 1)}} = 0,9525740356577411$$

Отже, отриману ймовірність P(D=1) = 0,95257... характеру перебігу патологічного стану можна інтерпретувати як належність до класу **D=1**, тобто 95,2% свідчить про високу ступінь ймовірності у щура стану ГП при супутній гіперглікемії.

Також наводимо розрахунок даних тварини з групи ГП + ЦД 2-го типу з ЕМВ:

$$B_1 \text{ фДНК, } B_2 \text{ ПГЕ}_2, B_3 \text{ ЛТВ}_4$$

P_n = 1 + % медикаментозного впливу (відмінність між вивченими показниками у досліджуваних групах)

B_n = 1 в умовах розрахунку мають рівнозначну важливість

$$P(D=1) = \frac{1}{1+2,71828^{-(1 \times 0,8868 + 1 \times 0,7124 + 1 \times 1,37)}} = 9511630361706243$$

Отже, під час аналізу лабораторних даних тварини із групи ГП + ЦД 2-го типу з ЕМВ отримано ймовірність $P(D=1) = 0,95116...$ яка максимально наближена до даних тварини із групи ГП + ЦД 2-го типу без медикаментозного впливу. Зазначене можна також інтерпретувати як належність до класу $D=1$, тобто 95,1% свідчить про значний ступінь ймовірності наявності у щура стану ГП при супутній гіперглікемії та низьку ефективність медикаментозного впливу з метою корекції патохімічних змін у нирках.

Одночасно наводимо розрахунок лабораторних даних тварини із групи ГП + ЦД 2-го типу з ЕПМВ:

B_1 фДНК, B_2 ПГЕ2, B_3 ЛТВ4

$P_n = 1$ в умовах розрахунку мають рівнозначну важливість

$P_n = 1 + \% \text{ медикаментозного впливу}$ (відмінність між вивченими показниками у досліджуваних групах)

$$P(D=1) = \frac{1}{1+2,71828^{-(1 \times 0,6431+1 \times 0,5424+1 \times 0,9626)}} = 0,8954909603167254$$

Різниця у відсотках у діапазоні $P=0-1$ становить:

1. Тварина без МВ і з ЕМВ – приблизно 0,14%
2. Тварина без МВ і з ЕПМВ – приблизно 5,71%
3. Тварина з ЕМВ і з ЕПМВ – приблизно 5,57%

Різниця у відсотках у діапазоні (патологічний стан) $P=0,5-1$: Перетворене значення:

$$\frac{P-0,5}{1-0,5}$$

(розрахунок різниці між вивченими показниками досліджуваного патологічного стану)

1. Тварина без МВ і з ЕМВ – приблизно 0,28%
2. Тварина без МВ і з ЕПМВ – приблизно 11,42%
3. Тварина з ЕМВ і з ЕПМВ – приблизно 11,14%

Підсумовуючи отримані результати, слід вказати, що застосування ЕПМВ у щура з ГП при гіперглікемії суттєво знижує ймовірність активного перебігу захворювання до 0,895491, тобто до 89,5% (на 11,42%), що, на нашу думку, є суттєвим поліпшенням показників метаболічного стану, пов'язаного з перебігом ГП при супутньому ЦД порівняно з низькою ефективністю медикаментозної корекції при ЕМВ, що підтверджено результатами кореляційного аналізу отриманих даних з вірогідністю відмінностей – на рівні $p < 0,05$.

Достовірність розрахунків ймовірностей характеру перебігу ГП при гіперглікемії, ЕМВ та ЕПМВ (0,952574, 0,951163 та 0,895490 відповідно) свідчить про достовірно значуще поліпшення результатів досліджених показників метаболічного стану тварин при застосуванні ЕПМВ, порівнюючи показники без МВ та з ЕМВ.

Отримані результати підтверджуються розрахунками в математичній моделі з використанням ЛР, що дає можливість оцінити не тільки ймовірність наявності ознак патологічного стану, але й отримати розрахунок ефективності медикаментозного впливу ЕМВ та ЕПМВ на характер перебігу патологічного стану (ГП в умовах гіперглікемії).

Отже, наші попередні експериментальні дослідження [13, 14], проведені під час моделювання ГП у щурів в умовах супутнього гіперглікемічного стану (ЦД 1-го та 2-го типу) продемонстрували, що у нирках тварин спо-

стерігається значне підвищення рівня простагландину E_2 та лейкотрієну B_4 , а також маркера ранньої стадії апоптозу фДНК по відношенню до норми. Враховуючи строки моделювання ГП в умовах супутнього гіперглікемічного стану, було виявлено, що в тканинах нирок відбуваються апоптичні зміни, які характерні для фази відновлення.

Виявлений у дослідженні «сильний» позитивний взаємозв'язок між прозапальними ейкозаноїдами та фДНК підкреслює визначальну патогенетичну роль простагландину E_2 та лейкотрієну B_4 у реалізації апоптозу в нирках щурів з відтвореним піелонефритом та супутнім ЦД.

Цілком можливо, що незважаючи на наявність прямої достовірної значущої залежності між вмістом прозапальних ейкозаноїдів і фДНК як маркера апоптозу, зниження рівня коефіцієнта кореляції при застосуванні ЕПМВ порівняно з групою тварин без лікування свідчить про початок процесу відновлення каналцевих ультраструктур, що характерно для розвинутої фази запального процесу в нирках.

Слід вважати, що остання є проявом позитивного впливу ЕПМВ у досягненні певного балансу про- і проти-запальних ефектів ейкозаноїдів, які забезпечують мінімізацію ушкоджувального впливу патогенетичних чинників при ГП та ЦД, що обумовлюють сприятливе завершення інфекційно-запального процесу в нирках та відновлення їх функціонального стану.

Застосування математичної моделі з використанням логістичної регресії дозволяє об'єктивно оцінювати наявність лабораторних ознак досліджуваного патологічного стану та забезпечувати моніторинг ефективності медикаментозного впливу [12].

Отримані дані можна розглядати як клініко-біохімічне експериментальне обґрунтування інформативності встановлення взаємозв'язку між характером перебігу інфекційно-запального процесу в нирках за наявності супутнього ЦД за вмістом ейкозаноїдів та рівнем фрагментації ДНК у нирках та можливості використання кореляційної залежності цих показників у прогнозуванні перебігу ГП та супутнього ЦД.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у щурів при ГП коефіцієнти кореляції становили: між фДНК і рівнем простагландину E_2 - $R = 0,83$ та між фДНК і лейкотрієну B_4 - $R = 0,76$ при дослідженні тканини нирок.

2. Виявлено збільшення сили кореляційного зв'язку між фДНК і ейкозаноїдами в нирках щурів з ГП в умовах досліджуваного супутнього гіперглікемічного стану: у групі тварин з ГП на тлі ЦД I-го типу коефіцієнт кореляції Пірсона між фДНК і рівнем простагландину E_2 та лейкотрієну B_4 у нирках щурів становив $R = 0,87$ та $R = 0,84$ відповідно, а при ГП, ускладненому ЦД 2-го типу – $R = 0,85$ та $R = 0,81$ відповідно. Наявність «сильної» прямої залежності між вмістом ейкозаноїдів і фДНК пов'язано із запальним процесом у нирках щурів при ГП та апоптичними змінами, зумовленими активним перебігом піелонефриту та супутнім гіперглікемічним станом.

3. Застосування етіопатогенетичного медикаментозного впливу у щурів з ГП, ускладненим ЦД 2-го типу, сприяло зменшенню сили кореляційного зв'язку:

достовірно значущий коефіцієнт кореляції Пірсона між фДНК і рівнем простагландину E_2 становив $R = 0,74$, між фДНК і рівнем лейкотрієну $B_4 - R = 0,72$, що свідчить про розвиток у тканині нирок ранніх апоптичних змін відновного характеру.

4. Використання математичної моделі з ЛР показало, що етіопатогенетичний медикаментозний вплив

істотно знижує ймовірність активного перебігу захворювання на 11,42% (до 89,5%), що є суттєвим поліпшенням показників метаболічного стану, пов'язаного з перебігом ГП при супутньому ЦД.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Відомості про авторів

Борисов Сергій Олександрович – канд. мед. наук, доц., Одеський національний медичний університет; тел.: (050) 503-84-51. *E-mail:* borisov-urol@ukr.net

ORCID: 0000-0002-9872-1839

Костев Федір Іванович – д-р мед. наук, проф., Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 482-23-11. *E-mail:* prof.Kostev@gmail.com

ORCID: 0000-00016480564X

Борисов Олександр Валентинович – д-р мед. наук, проф., Одеський національний медичний університет; тел.: (050) 531-79-91. *E-mail:* borisovurol@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6930-3243

Коломійчук Сергій Григорович – ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», м. Одеса; тел.: (050) 245-53-14. *E-mail:* filatovbiochem@ukr.net

ORCID: 0009-0005-1372-3616

Мартинюк Дмитро Вікторович – ІТ-компанія Goodweb, м. Чорноморськ; тел.: (063) 179-95-16. *E-mail:* Dmartynyuk@ukr.net

ORCID: 0009-00021313-9725

Information about the authors

Borisov Serhii O. – MD, PhD, Associate Professor, Odessa National Medical University; tel.: (050) 503-84-51. *E-mail:* borisov-urol@ukr.net

ORCID: 0000-0002-9872-1839

Kostev Fedir I. – MD, PhD, DSc, Professor, Odessa National Medical University; tel.: (067) 482-23-11. *E-mail:* prof.Kostev@gmail.com

ORCID: 0000-00016480564X

Borisov Oleksandr V. – MD, PhD, DSc, Professor, Odessa National Medical University; tel.: (050) 531-79-91. *E-mail:* borisovurol@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6930-3243

Kolomiichuk Serhii G. – SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; tel.: (050) 245-53-14. *E-mail:* filatovbiochem@ukr.net

ORCID: 0009-0005-1372-3616

Martyniuk Dmytro V. – GoodWeb Head of Software Development and Application Department; tel.: (063) 179-95-16. *E-mail:* Dmartynyuk@ukr.net

ORCID: 0009-00021313-9725

ПОСИЛАННЯ

- Marchenko IA, Babiichuk LO, Mishyna MM, Makieieva NI, Zubov PM. Peculiarities of leukocyte apoptosis modulation in children with pyelonephritis. *Regul Mech Biosyst.* 2020;(1):88-92. doi: 10.15421/022012.
- Borisov SO, Kostev FI, Borisov OV, Artemov AV. Peculiarities of morphological changes in the kidneys under conditions of medical correction of acute pyelonephritis complicated by diabetes mellitus in the experiment. *Urology.* 2019;23(4):363-73. doi: 10.26641/2307-5279.23.4.2019.187175.
- Lisnyanska IS. Study of influence zinc level in blood in patients with chronic pyelonephritis on the activity of inflammatory processes in kidneys. *Ukr J Nephrol Dialysis.* 2017;38(2):82-92. doi: 10.31450/ukrjnd.2(38).2013.06.
- Kumar S, Ramachandran R, Mete U, Mittal T, Dutta P, Kumar V, et al. Acute pyelonephritis in diabetes mellitus: Single center experience. *Indian J Nephrol.* 2014;24(6):367-71. doi: 10.4103/0971-4065.135347.
- Nabi T, Rafiq N, Rahman MHU, Rasool S, Wani NUD. Comparative study of emphysematous pyelonephritis and pyelonephritis in type 2 diabetes: a single-centre experience. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(2):1273-82. doi: 10.1007/s40200-020-00640-y.
- Gusev E, Solomatina L, Zhuravleva Y, Sarapultsev A. The Pathogenesis of End-Stage Renal Disease from the Standpoint of the Theory of General Pathological Processes of Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021;22:11453. doi: 10.3390/ijms222111453.
- Sheppe AEF, Edelmann MJ. Roles of Eicosanoids in Regulating Inflammation and Neutrophil Migration as an Innate Host Response to Bacterial Infections. *Infect Immun.* 2021;89(8):e0009521. doi: 10.1128/IAI.00095-21.
- Birder LA, Klumpp DJ. Host Responses to Urinary Tract Infections and Emerging Therapeutics: Sensation and Pain within the Urinary Tract. *Microbiol Spectrum.* 2016;4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.uti-0023-2016.
- Lezhenko HO, Zakharchenko NA. The pathogenetic role of some cytokines in the development and course of various clinical forms of urinary tract infections in children. *Childs Health.* 2022;17(3):128-32. doi: 10.22141/2224-0551.17.3.2022.1507.
- Choong FX, Antypas H, Richter-Dahlors A. Integrated pathophysiology of pyelonephritis. *Microbiol Spectrum.* 2015;3(5):UTI-0014-2012. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0014-2012.
- Abaturov, OE, Vakulenko, LI. Prediction of the chronic course of pyelonephritis in children. *Perinatol Pediatr.* 2019;(2):32-7. doi: 10.15574/PP.2019.78.32.
- Escobar Carrera X, Gonzalez-De Julian S, Barrachina Martinez I. Mathematical modeling of kidney disease stages in patients diagnosed with diabetes mellitus II. In: *Material of Conference Modelling for Engineering & Human Behaviour 2021; 2021 July 14-16; Valencia.* Valencia: Universitat Politècnica de València; 2021, p. 96-100.
- Borisov SO, Borisov KO. The level of tissue DNA fragmentation - diagnostic and therapeutic screening of acute pyelonephritis and diabetes mellitus in the experiment. *Urology.* 2021;25(1):32-9. doi: 10.26641/2307-5279.25.1.2021.231362.
- Borisov SO, Kostev FI, Borisov OV. Pro- and anti-inflammatory effects of prostaglandins and leukotrienes in the blood and kidney in experimental pyelonephritis complicated by diabetes mellitus with evaluation of pharmacocorrection. *Urology.* 2021;25(4):265-74. doi: 10.26641/2307-5279.25.4.2021.253248.

Стаття надійшла до редакції 18.11.2024. – Дата першого рішення 22.11.2024. – Стаття подана до друку 23.12.2024