

<https://doi.org/10.35339/ekm.2020.89.04.03>

УДК 616.632.11:616.379-008.64]-092.9

О.А. Оленович

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

ЗМІНИ КИСЛОТОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Досліджено кислотовидільну функцію нирок щурів з алоксан-індукованим експериментальним цукровим діабетом (ЕЦД) різної тривалості. Дійшли висновку, що ниркові механізми кислотовиділення за ЕЦД функціонують в активному адаптивному режимі із залученням максимального резервного потенціалу у відповідь на обмінні процеси, індуковані гіперглікемією, що підкреслює виняткову роль нирок у підтримці кислотно-лужної рівноваги за цукрового діабету. Початкові стадії розвитку алоксан-індукованого ЕЦД супроводжуються екстрауренальним характером інтенсифікації кислотовиділення, пов'язаного з посиленням надходження нелетких кислот в ультрафільтрат через метаболічні процеси, властиві цукровому діабету. Перевантаження компенсаторно-функціональних механізмів кислотовиділення призводить до ініціації тубулярних мальадаптаційних процесів у нирках, що проявляються функціональною недостатністю натрій-водневого протитранспорту та натрій-залежних механізмів ацидифікації сечі з наступним порушенням проксимальних та дистальних механізмів ацидифікації сечі, зривом компенсаторних можливостей нирок щодо регуляції кислотно-лужного стану організму.

Ключові слова: експериментальний цукровий діабет, алоксан, кислотовидільна функція нирок.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) – захворювання з агресивним перебігом, що сприяє формуванню та прогресуванню хронічної ниркової недостатності. Формування ренопатії за цукрового діабету та розвиток діабетичної хвороби нирок (ДХН) є безперервно прогресуючим мультифакторним процесом, серед патогенетичних чинників якого метаболічний та гемодинамічний посідають провідне місце [1]. З огляду на провідну роль нирок у підтримці та регуляції гомеостазу [2–4], стає зрозумілим, що розвиток ниркової ангіопатії за ЦД супроводжуватиметься порушеннями функціонального стану нирок, в т. ч. їх кислотовидільної функції. З іншого боку, через наявність системних розладів вуглеводного обміну в печінці (порушення синтезу глікогену, неоглюкогенез), м'язах, жировій тканині, а також дистрофічних змін при нирковій мікроангіопатії [5, 6], відбувається зрив компенсованого неоглюкогенезу, що спричиняє поглиблення гіперазотемії внаслідок вмісту як сечовини, так і креатиніну [3, 6], а швидка декомпенсація азотистого балансу, метаболічний ацидоз, стійка диспротеїнемія із дефіцитом альбумінів; порушення балансу амінокислот в плазмі та ін. додають дисметаболічного компонента до розладів ренальних механізмів ацидо- та амоніогенезу за ЦД [2]. Останні не лише визначатимуть функціональну здатність ниркової тканини, характер метаболічних порушень місцевого гомеостазу в нирках, а й впливатимуть на кислотно-основний стан організму в цілому [5]. Враховуючи зазначене, **мета нашого дослідження** – вивчити особливості кислотовидільної функції нирок щурів в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального цукрового діабету.

Матеріали та методи

Дослідження проведені на 63 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,18–

0,20 кг, яких утримували за ідентичних стандартних умов віварію. Експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 53 тваринам розчину алоксану (Alloxan monohydrate, «Acros Organics», Бельгія) у дозі 160 мг/кг маси тіла після попередньої 12-годинної депривації їжі при збереженому доступі до води.

Через 10 (група 1), 20 (група 2), 25 (група 3), 30 (група 4), 40 (група 5) та 45 діб (група 6) після уведення діабетогенної речовини 53 щурів з ЕЦД та 10 контрольних тварин виводили з експерименту: всім тваринам проводили навантаження водогінною водою в об'ємі 5 % від маси тіла, сечу збирали упродовж 2 годин, здійснювали евтаназію шляхом декапітації під легким ефірним знеболенням. У пробах крові, відібраної в момент декапітації тварин, визначали рівень глюкози та враховували в подальшому лише показники щурів зі стійкою гіперглікемією, що перевищувала 7,0 ммоль/л.

Подальший аналіз проб сечі дозволив оцінити кислотовидільну функцію нирок кліренс-методом за змінами рН сечі, виділенням титрованих кислот (ТК), аміаку й активних іонів водню з розрахунками їх екскреції та індексів співвідношення [7, 8]. рН сечі визначали на мікробіоаналізаторі «Redelkys» (Угорщина), дослідження вмісту в сечі титрованих кислот та аміаку проводили титрометрично [7], за їх сумою судили про рівень екскреції іонів водню, а за їх співвідношенням (амонійним коефіцієнтом) – про функцію амоніогенезу [7, 8]. Для стандартизації показників функціонального стану нирок абсолютні їх величини перераховували на 100 мкл клубочкового фільтрату (КФ).

Статистична обробка отриманих даних здійснювалась із визначенням середньої величини, стандартних відхилень. Для оцінки вірогідності різниці між досліджуваними групами застосовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні за алгоритмами, що реалізовані в комп'ютерній програмі «Statistica for Windows», «Version 8.0» [9].

Дослідження проводилися із дотриманням положень Директиви ЄЕС №609 (1986) та наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин».

Результати та їх обговорення

Аналіз змін кислотовидільної функції нирок у щурів з алоксан-індукованим ЕЦД по-

казав, що на 11-й день експерименту тенденція до закислення сечі стосувалася всіх параметрів кислотовиділення – зростали екскреція ТК та амонійних сполук (на 40,3 та 12,3 % відповідно), а також екскреція іонів водню (на 7,7 %) (таблиця). Разом з тим, стандартизовані за об'ємом КФ зазначені параметри продемонстрували протилежні зміни – екскреція амонійних сполук на 21,3 % знижувалася відносно такої у тварин контрольної групи, екскреція активних іонів водню – на 22,2 %, тоді як екскреція ТК від контролю практично не відрізнялася, хоча й продемонструвала тенденцію до зменшення.

Практично не відрізнялися від контролю та від рівня попереднього терміну експерименту показники кислотовидільної функції нирок щурів з 21-денним ЕЦД: абсолютна та стандартизована екскреція ТК лише на 10,8 % та 26,9 % відрізнялися від зазначених показників контрольної групи, тоді як абсолютна та стандартизована екскреція амонійних сполук змінювалися ще менш значуще – на 2,9 та 7,7 % відповідно. Це не викликало значних змін амонійного коефіцієнту, котрий на 21-у добу після індукції алоксанового діабету достовірно не відрізнявся від контрольного рівня, а також від показника щурів з 11-денним алоксановим діабетом. Разом з тим, екскреція активних іонів водню достовірно зменшувалася як відносно показника контролю (на 47,8 %), так і відносно рівня за 11-денного ЕЦД (на 51,5 %). Аналогічно змінювалася екскреція протонів і при стандартизації за об'ємом КФ, зменшуючись на 45,8 % відносно контрольного рівня і на 30,4 % проти відповідного показника за попереднього терміну експерименту. рН сечі при цьому не зазнавала істотних змін, залишаючись достовірно меншою за рівень у контрольній групі.

Значних змін зазнавала кислотовидільна функція нирок на 26-й день експерименту. Інтегральний показник кислотовиділення – рН сечі – у щурів з 26-денним алоксановим діабетом достовірно збільшувався відносно контрольного рівня (на 16,5 %) та у порівнянні з показником щурів з 11-денним та 21-денним діабетом (відповідно на 21,2 та 19,4 %). Це супроводжувалося різким зростанням як екскреції ТК (у 2,3 раза відносно контролю та удвічі відносно показника 21-денного діабету) та амонійних солей (у 2,8 раза проти показника контрольних тварин й у 2,9 раза – показника 21-денного діабету). Водночас після стандартизації параметрів ниркового кислотовиділення за об'ємом КФ виявлялася тенденція

Показники	Група, кількість тварин						
	Контроль, n=10	11-денний ЕЦД (група 1), n=10	21-денний ЕЦД (група 2), n=9	26-денний ЕЦД (група 3), n=8	31-денний ЕЦД (група 4), n=10	41-денний ЕЦД (група 5), n=8	46-денний ЕЦД (група 6), n=8
1	2	3	4	5	6	7	8
Екскреція титрованих кислот, мкмоль за 2 год.	41,05±1,3 3	57,61±7,83 p>0,1	45,50±8,50 p>0,7 p ₁ >0,3	93,08±13,97 p<0,01 p ₁ =0,05 p ₂ <0,05	67,92±8,96 p<0,05 p ₁ >0,3 p ₂ >0,08 p ₃ >0,1	92,80±14,25 p<0,001 p ₁ >0,9 p ₂ <0,05 p ₃ =1,0 p ₄ >0,2	126,14±10,50 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ >0,07 p ₄ <0,01 p ₅ >0,09
Екскреція амонійних сполук, мкмоль за 2 год.	70,31±2,7 5	78,84±6,05 p>0,3	68,26±9,82 p>0,8 p ₁ >0,3	199,11±25,38 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	88,57±15,51 p>0,5 p ₁ >0,7 p ₂ >0,4 p ₃ <0,01	146,21±25,59 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,1 p ₄ >0,07	333,64±26,61 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01 p ₄ <0,001 p ₅ <0,01
Стандартизована екскреція титрованих кислот, мкмоль/100 мкл КФ	10,87±0,5 8	10,51±1,56 p>0,4	13,79±3,17 p>0,9 p ₁ >0,5	6,35±1,41 p<0,05 p ₁ >0,1 p ₂ >0,06	3,95±0,46 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ >0,3	6,26±0,86 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ =1,0 p ₄ <0,05	10,96±1,16 p=1,00 p ₁ >0,5 p ₂ >0,9 p ₃ <0,05 p ₄ <0,001 p ₅ <0,01
Стандартизована екскреція амонійних сполук, мкмоль/100 мкл КФ	18,60±1,0 0	14,64±1,48 p<0,05	20,03±3,56 p>0,3 p ₁ >0,1	13,23±2,71 p>0,1 p ₁ >0,4 p ₂ >0,1	5,20±0,84 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	10,20±1,84 p<0,01 p ₁ >0,06 p ₂ <0,05 p ₃ >0,4 p ₄ <0,05	29,94±3,98 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ >0,5 p ₃ <0,01 p ₄ <0,001 p ₅ <0,01
Амонійний коефіцієнт, од.	1,73±0,09	1,52±0,14 p>0,1	1,68±0,17 p>0,6 p ₁ >0,5	2,25±0,19 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	1,28±0,16 p<0,01 p ₁ >0,1 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01	1,71±0,34 p>0,1 p ₁ >0,7 p ₂ >0,6 p ₃ <0,05 p ₄ >0,1	2,70±0,19 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ >0,09 p ₄ <0,01 p ₅ <0,05
Екскреція активних іонів водню, нмоль за 2 год.	2,72±0,09	2,93±0,14 p>0,5	1,42±0,24 p<0,01 p ₁ <0,001	3,46±0,17 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	2,42±0,19 p>0,06 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01	2,21±0,07 p<0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001 p ₄ >0,8	3,00±0,26 p>0,2 p ₁ >0,6 p ₂ <0,01 p ₃ >0,2 p ₄ >0,1 p ₅ <0,05
Стандартизована екскреція активних іонів водню, нмоль/100 мкл КФ	0,72±0,04	0,56±0,05 p<0,05	0,39±0,05 p<0,001 p ₁ <0,05	0,22±0,03 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	0,14±0,01 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	0,16±0,02 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ >0,1 p ₄ >0,5	0,26±0,03 p<0,001 p ₁ =0,001 p ₂ >0,1 p ₃ >0,2 p ₄ <0,01 p ₅ <0,05
pH сечі	6,92±0,07	6,65±0,14 p>0,1	6,75±0,12 p>0,4 p ₁ >0,5	8,06±0,06 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	7,02±0,08 p>0,5 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001	7,19±0,08 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001 p ₄ >0,2	6,74±0,09 p>0,1 p ₁ >0,9 p ₂ >0,7 p ₃ <0,001 p ₄ >0,08 p ₅ <0,01

Примітки: оцінку міжгрупових відмінностей здійснювали за допомогою непараметричного критерію Мана-Уїтні; p – вірогідність розбіжності показників відносно контролю; p₁ – вірогідність розбіжності показників з групою 1; p₂ – вірогідність розбіжності показників з групою 2; p₃ – вірогідність розбіжності показників з групою 3; p₄ – вірогідність розбіжності показників з групою 4; p₅ – вірогідність розбіжності показників з групою 5.

до пригнічення процесів ацидифікації сечі: стандартизована екскреція ТК виявлялася нижчою за контроль на 41,6 %, стандартизована екскреція амонійних сполук – на 28,9 %. Внаслідок рівномірної інтенсифікації виділення продуктів ацидо- та амоніогенезу з кінцевою сечею, амонійний коефіцієнт лише на 30,1 % перевищував відповідний показник контрольних щурів й на 33,9 % – показник щурів з 21-денним діабетом. Екскреція активних іонів водню на 27,2 % перевищувала рівень контролю, однак після перерахунку на одиницю об'єму КФ виявилася достовірно нижчою за контрольний показник (у 3,3 раза) та показник тварин з 21-денним алоксановим діабетом (у 1,8 раза).

З 26-го по 31-й день алоксан-індукованого діабету екскреція титрованих кислот та амонійних сполук зменшувалася (відповідно, на 27,0 та 55,5 %). Зазначена тенденція зберігалася й після стандартизації параметрів ниркового кислотовиділення за об'ємом КФ: стандартизована екскреція ТК виявлялася нижчою за відповідний показник 26-денного діабету на 37,8 % й у 2,8 раза меншою за контроль, стандартизована екскреція амонійних сполук – відповідно на 60,7 % й у 3,6 раза. Внаслідок зниження інтенсивності як ацидо-, так і амоніогенезу амонійний коефіцієнт виявився на 43,1 % меншим за показник щурів з 26-денним діабетом і на 26,0 % меншим за рівень контролю. З 26-го дня експерименту зменшувалася й екскреція активних іонів водню – як абсолютна (на 30,1 %), так і стандартизована за об'ємом КФ (на 36,4 %), причому остання виявилася у 5,1 раза меншою за показник інтактних тварин. При цьому рН сечі знижувався на 12,9 %, практично досягаючи контрольного рівня.

Зазначена тенденція продовжувала тривати до 41-ї доби експерименту: рН сечі щурів з 41-денним алоксановим діабетом достовірно не відрізнялася від показника 31-денного ЕЦД, хоча й дещо перевищувала контрольний рівень (на 3,9 %). Екскреція ТК зростала (на 36,6 % відносно показника 31-денного діабету), перевищуючи показник тварин контрольної групи у 2,3 раза. Стандартизована за об'ємом КФ, вона також достовірно перевищувала як відповідний показник щурів з 31-денним алоксановим діабетом (на 58,5 %), так і показник щурів контролю (на 42,4 %). Подібні зміни спостерігалися і з боку екскреції продуктів амоніогенезу: абсолютна і стандартизована за одиницею КФ екскреція амонійних сполук зростала

з 31-го дня експерименту (у 1,7 раза та у 2 рази відповідно), достовірно перевищуючи контрольні показники – у 2,1 та 1,8 раза відповідно. При цьому, амонійний коефіцієнт практично не змінювався і наближався до рівня контрольної групи. Показник екскреції активних іонів водню, в т. ч. приведений до одиниці діючого нефрону, не змінювався з 31-го дня експерименту. Водночас рівень абсолютної екскреції активних іонів водню виявився на 18,8 % нижчим за відповідний показник контролю, тоді як після перерахунку на одиницю об'єму КФ перевищував контрольний показник у 4,5 раза.

Кислотовидільна функція нирок у щурів з 46-денним ЕЦД характеризувалася максимальною за весь період експерименту інтенсифікацією ацидо- й амоніогенезу. Так, екскреція ТК на 46-й день після індукції діабету зростала (на 35,9 %) до рівня, що у 3,1 раза перевищував контрольний. Екскреція амонійних сполук з 41-го дня експерименту збільшилась у 2,3 раза, значно переважаючи над рівнем у щурів контрольної групи (у 4,7 раза). Подібна тенденція спостерігалася і при перерахунку показників кислотовиділення на 100 мкл КФ: стандартизована екскреція і ТК, й амонійних сполук достовірно зростали у порівнянні з відповідними значеннями за 41-денного алоксанового діабету (у 1,8 та 2,9 раза відповідно), разом з тим, стандартизована екскреція кислот досягала контрольного рівня, тоді як стандартизований показник амоніогенезу досягав рівня, що на 61,0 % перевищував показник контролю. Амонійний коефіцієнт на 46-й день алоксанового діабету також сягав максимальних значень, зростаючи на 57,9 % відносно рівня 41-денного діабету і на 56,1 % перевищуючи рівень контролю. Достовірно зростала з 41-го дня експерименту абсолютна та стандартизована екскреція активних іонів водню (відповідно на 35,7 та 62,5 %), причому остання все одно залишалася у 2,8 раза нижчою за показник контрольної групи тварин. Зниження рН сечі з 41-го до 46-го дня алоксанового діабету (на 6,3 %) простежувалося і при порівнянні показника алоксан-діабетичних щурів з відповідним показником тварин контрольної групи (на 2,6 %).

Виявлені зміни кислотовидільної функції нирок в динаміці розвитку ЕЦД дозволяють припустити, що на ранніх стадіях алоксанового діабету (11–21-ша доби експерименту) механізми ацидифікації сечі, пов'язані з ацидо-, амоніогенезом та прямим натрій-водневим антипортом, показують компенсаторну адап-

тацію нирок до системного ацидозу, властивого діабету. Тенденція до інтенсифікації кислотовиділення, ймовірно, пов'язана з гіперацидемією, переважанням транспортного механізму каналців нефронів у результаті посиленого надходження нелетких кислот у ультрафільтрат. Про екстраренальний, фільтраційний характер ацидурії у ранні терміни ЕЦД свідчить відсутність приросту ацидо- та амоніогенезу при стандартизації за об'ємом КФ та навіть деяке їх обмеження. Достовірне зменшення при цьому стандартизованої екскреції протонів, особливо виразне за 21-денного ЕЦД, дозволяє припустити причетність натрій-залежних механізмів ацидифікації сечі, зокрема, функціональну неспроможність натрій-водневого антипорту до ініціації тубулярних мальадаптаційних процесів у нирках. На користь зазначеного припущення свідчить встановлена нами інтенсифікація натрійурезу на тлі цукрового діабету [10]. І хоча причини деякого обмеження ацидо- та амоніогенезу за 21-денного ЕЦД потребують уточнення, тенденція до зростання стандартизованої екскреції титрованих кислот та амонійних сполук на тлі закислення сечі вказують на структурну неушкодженість каналцевого апарату та потужні функціонально-адаптивні можливості нирок щодо регуляції кислотно-основного балансу в організмі на ранніх стадіях розвитку ЕЦД.

Разом з тим, у щурів з 26-денним експериментальним алоксан-індукованим діабетом інтенсифікація процесів ацидифікації сечі обумовлена виключно підвищенням ШКФ, збільшенням фільтраційного завантаження нефронів кислотними продуктами метаболізму та нелеткими кислотами [11], тоді як натрій-залежні процеси ацидо- і амоніогенезу, а також прямий натрій-водневий протитранспорт виявляються пригніченими. З огляду на те, що гідрокарбонат та іони водню секретуються в первинну сечу в обмін на натрій [2, 4, 12], пригнічення проксимальної реабсорбції останнього істотно обмежує каналцеву секрецію іонів водню та процеси протонування нелетких кислот, про що свідчить достовірне зменшення стандартизованої за об'ємом КФ їх екскреції. Інтенсифікована, на перший погляд, екскреція амонійних сполук спричинена, ймовірно, перманентною гіперфільтрацією із залученням максимальної кількості дієвих нефронів, котрі функціонують на межі резервних можливостей, забезпечуючи нейтралізацію та видалення небажаних для організму кислотних продуктів обміну речовин. Водночас зменшення показ-

ника екскреції аміаку за приведення до одиниці діючих нефронів вказує на пригнічення процесів ниркового амоніогенезу і засвідчує відносно функціональну недостатність нефротелію, переважно проксимальних каналців [4, 6, 12, 13], за 26-денного ЕЦД. Пригніченню екскреції аміаку сприяє й залужування внутрішньоканальцевої рідини та зростання рН сечі [3].

Пригнічення кислотовидільної функції нирок, що характеризується зниженням інтенсивності як ацидо- та амоніогенезу, так і прямого натрій-водневого обміну, на 31–41-й день після індукції експериментального алоксанового діабету дозволяє припустити порушення як проксимальних, так і дистальних механізмів ацидифікації сечі та зрив компенсаторних можливостей нирок щодо регуляції кислотно-лужного стану організму. Разом з тим, удаване посилення амоніогенезу та дистальних механізмів ацидифікації сечі на 46-й день експерименту може бути наслідком компенсаторної гіперфункціональної діяльності залишкових нефронів та гіперфільтрації в них. При цьому зменшення екскреції іонів водню, в т. ч. стандартизованої за об'ємом КФ, на 46-й день експерименту може бути наслідком їх використання для протонування і нейтралізації надмірної кількості титрованих кислот та аміаку. Причини посиленого виділення останнього можна вбачати як у закисненні внутрішньоканальцевої рідини [3], так і в переважанні ниркового амоніогенезу субстратом внаслідок посиленого захоплення глутаміну нирками, катаболізму білків і порушення їх ресинтезу [4, 12, 14]. Разом з тим, переважання транспортних систем через надмірну фільтрацію кислотних залишків, ймовірно, викликає відносно функціональну недостатність каналцевого апарату нирок, і хоча стандартизована екскреція титрованих кислот за 46-денного ЕЦД достовірно не відрізняється від контролю, значне зменшення секреції протонів за приведення до одиниці діючих нефронів може слугувати ознакою пригнічення натрій-водневого антипорту та тубулопатії.

Висновки

Результати дослідження дозволяють дійти висновку, що ниркові механізми кислотовиділення у щурів з алоксан-індукованим експериментальним діабетом функціонують в активному адаптивному режимі із залученням максимального резервного потенціалу у відповідь на обмінні процеси, індуковані гіперглікемією, що підкреслює виняткову роль нирок у підтримці кислотно-лужної рівноваги за

цукрового діабету. Початкові стадії розвитку алоксан-індукованого експериментального діабету супроводжуються екстраренальним характером інтенсифікації кислотовиділення, пов'язаного з посиленням надходження нелетких кислот в ультрафільтрат через метаболічні процеси, властиві цукровому діабету. Перевантаження компенсаторно-функціональних механізмів кислотовиділення призводить до

ініціації тубулярних мальадаптаційних процесів у нирках, що проявляються функціональною недостатністю натрій-водневого протитранспорту та натрій-залежних механізмів ацидифікації сечі з наступним порушенням проксимальних та дистальних механізмів ацидифікації сечі, зривом компенсаторних можливостей нирок щодо регуляції кислотно-лужного стану організму.

Література

1. Шестакова М. В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений / М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 13, № 3. – С. 14–19. – DOI: 10.14341/2072-0351-5481.
2. Кришталь М. В. Патолофізіологія нирок: навч. посіб. / М. В. Кришталь, А. І. Гоженко, В. М. Сірман. – Одеса: Фенікс, 2020. – 144 с.
3. Наточин Ю. В. Основы физиологии почки / Ю. В. Наточин. – Л.: Медицина, 1982. – 208 с.
4. Weiner D. I. Renal Ammonia Metabolism and Transport / D. I. Weiner, J. W. Verlander // Compr. Physiol. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 201–220. – DOI:10.1002/cphy.c120010.
5. Іванюшко О. В. Вплив альтерації гомеостазу глюкози на водно-електролітний баланс та кислотно-основний стан у пацієнтів із цукровим діабетом / О. В. Іванюшко // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 8 (79). – С. 16–26. – DOI: 10.22141/2224-0586.8.79.2016.90369.
6. Почечные тубулярные ацидозы в практике «взрослого» нефролога. Сообщение I. Роль почек в регуляции кислотно-основного гомеостаза / И. Г. Каюков, В. А. Добронравов, А. Г. Кучер [и др.] / Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 20–41.
7. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навч.-метод. посіб. / [В. М. Магальяс, А. О. Міхеєв, Ю. Є. Роговий та ін.]. – Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с.
8. Шюк О. Функциональное исследование почек / О. Шюк // Прага: Авиценум, 1981. – 344 с.
9. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
10. Boychuk T. M. Peculiarities of ionoregulatory renal function disorder in case of diabetes mellitus / T. M. Boychuk, O. A. Olenovych, A. I. Gozhenko // Pharmacologyonline. – 2016. – № 3. – P. 1–5.
11. Boychuk T. M. Peculiarities of excretory renal function in the early period of alloxan-induced experimental diabetes / T. M. Boychuk, O. A. Olenovych, A. I. Gozhenko // Вісник морської медицини. – 2018. – № 3 (80). – С. 102–109. – DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1450849>.
12. Weiner D. I. Emerging Features of Ammonia Metabolism and Transport in Acid-Base Balance / D. I. Weiner, J. W. Verlander // Semin. Nephrol. – 2019. – № 39 (4). – P. 394–405. – DOI:10.1016/j.semnephrol.2019.04.008.
13. Brown D. Molecular Mechanisms of Acid-Base Sensing by the Kidney / D. Brown, A. Carsten, C. A. Wagner // J. Am. Soc. Nephrol. – 2012. – № 23. – P. 774–780. – DOI: 10.1681/ASN.2012010029.
14. Кришталь М. В. Вплив хронічного ацидозу на білковий обмін / М. В. Кришталь // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 58–62.

References

1. Shestakova M.V. (2010). Rol tkanevoy renin-angiotenzin-aldosteronovoy sistemy v razvitiі metabolicheskogo sindroma, sakharnogo diabeta i ego sosudistykh oslozhneniy [The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications]. *Sakharnyy diabet – Diabetes Mellitus*, vol. 13, issue 3, pp. 14–19, DOI: 10.14341/2072-0351-5481 [in Russian].
2. Kryshstal M.V., Hozhenko A.I., Sirman V.M. (2020). *Patofiziologhiia nyrok [Pathophysiology of the kidneys]*. Odesa: Feniks, 144 p. [in Ukrainian].
3. Natochin Yu.V. (1982). *Osnovy fiziologii pochki [Fundamentals of Kidney Physiology]*. L.: Meditsina, 208 p. [in Russian].

4. Weiner D.I., Verlander J.W. (2013). Renal Ammonia Metabolism and Transport. *Compr Physiol.*, vol. 3 (1), pp. 201–220, DOI:10.1002/cphy.c120010.
5. Ivaniushko O.V. (2016). Vplyv alteratsii homeostazu hliukozy na vodno-elektrolitnyi balans ta kyslotno-osnovnyi stan u patsiiientiv iz tsukrovym diabetom [Influence of glucose homeostasis alteration on the electrolyte and acid-base balance in patients with diabetes mellitus]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy – Emergency medicine*, vol. 8 (79), pp. 16–26, DOI: 10.22141/2224-0586.8.79.2016.90369. [in Ukrainian].
6. Kayukov I.G., Dobronravov V.A., Kucher A.G. et al. (2013). Pochechnye tubulyarnye atsidozi v praktike «vzroslogo» nefrologa. Soobshchenie I. Rol pochek v regulyatsii kislotno-osnovnogo gomeostaza [Renal tubular acidosis in practice of «adult» nephrologist. Communication I. Kidneys role in acid base homeostasis regulation]. *Nefrologiya – Nephrology*, vol. 17 (1), pp. 20–41 [in Russian].
7. Mahalias V.M., Mikhieiev A.O., Rohovy Yu. Ye. et al. (2001). *Suchasni metodyky eksperymentalnykh ta klinichnykh doslidzhen tsentralnoyi naukovy-doslidnoyi laboratoriyi Bukovynskoyi derzhavnoyi medychnoyi akademiyi [Modern methods of experimental and clinical studies of the central research laboratory of Bukovinian State Medical Academy]*. Chernivtsi: Bukovinska derzhavna medichna akademiya, 42 p. [in Ukrainian].
8. Shyuk O. (1981). *Funktsionalnoe issledovanie pochek [Examination of kidney function]*. Praga: Avitsenum, 344 p. [in Russian].
9. Rebrova O.Yu. (2002). *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]*. M.: MediaSfera, 312 p. [in Russian].
10. Boychuk T.M., Olenovych O.A., Gozhenko A.I. (2016). Peculiarities of ionoregulatory renal function disorder in case of diabetes mellitus. *Pharmacologyonline*, vol. 3, pp.1–5.
11. Boychuk T.M., Olenovych O.A., Gozhenko A.I. (2018). Peculiarities of excretory renal function in the early period of alloxan-induced experimental diabetes. *Visnyk morskoj medytsyny – Herald of Marine Medicine*, vol. 3 (80), pp. 102–109, DOI: 10.5281/zenodo.1450849.
12. Weiner D.I., Verlander J.W. (2019). Emerging Features of Ammonia Metabolism and Transport in Acid-Base Balance. *Semin Nephrol.*, vol. 39 (4), pp. 394–405, DOI:10.1016/j.semnephrol.2019.04.008.
13. Brown D., Carsten A., Wagner C.A. (2012). Molecular Mechanisms of Acid-Base Sensing by the Kidney. *J Am Soc Nephrol.*, vol. 23, pp. 774–780, DOI: 10.1681/ASN.2012010029.
14. Kryshal M.V. (2003). Vplyv khronichnoho atsydozu na bilkovyi obmin [Effects of chronic acidosis on protein metabolism]. *Fiziologichnyi zhurnal – Physiological Journal*, vol. 49 (3), pp. 58–62 [in Ukrainian].

О.А.Оленович

ИЗМЕНЕНИЯ КИСЛОТОВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК КРЫС В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Исследована кислотовыделительная функция почек крыс с аллоксан-индуцированным экспериментальным сахарным диабетом (ЭСД) различной длительности. Пришли к выводу о том, что почечные механизмы кислотовыделения при ЭСД функционируют в активном адаптивном режиме с вовлечением максимального резервного потенциала в ответ на обменные процессы, индуцированные гипергликемией, что подчеркивает исключительную роль почек в поддержании кислотно-основного равновесия при сахарном диабете. Начальные стадии развития аллоксан-индуцированного ЭСД сопровождаются экстраренальным характером интенсификации кислотовыделения, связанного с усиленным поступлением нелетучих кислот в ультрафильтрат из-за метаболических процессов, присущих сахарному диабету. Перегрузка компенсаторно-функциональных механизмов кислотовыделения приводит к инициации мальадаптивных процессов в почках, которые проявляются функциональной недостаточностью натрий-водородного противотранспорта и натрий-зависимых механизмов ацидификации мочи, срывом компенсаторных возможностей почек относительно регуляции кислотно-основного состояния организма.

Ключевые слова: экспериментальный сахарный диабет, аллоксан, кислотовыделительная функция почек.

O.A. Olenovych

CHANGES OF ACID-RELEASING RENAL FUNCTION OF RATS IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

The results of the study of acid-releasing renal function of rats with alloxan-induced experimental diabetes mellitus (EDM) of different duration allow the conclusion that the renal mechanisms of acid release in EDM function in an active adaptive mode with the involvement of maximal reserve potential in response to hyperglycemia-induced metabolic processes, accentuating the exceptional role of the kidneys in maintaining acid-base balance in diabetes mellitus. The initial stages of alloxan-induced EDM are accompanied by the extrarenal intensification of acid release, associated with enhanced inflow of non-volatile acids to the ultrafiltrate due to metabolic processes inherent to diabetes. Overload of compensatory-functional mechanisms of acid excretion leads to initiation of tubular maladaptation processes in the kidneys, which are manifested by functional insufficiency of sodium-hydrogen antitransport and sodium-dependent mechanisms of urine acidification with subsequent violation of proximal and distal acidification mechanisms, disruption of the compensatory capacity of the kidneys to regulate the acid-base status of the body.

Keywords: *experimental diabetes mellitus, alloxan, acid-releasing renal function.*

Надійшла до редакції 20.10.2020

Відомості про автора

Оленович Ольга Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.

Адреса: Україна, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2.

Тел.: +38(097)784-48-69.

E-mail: olenovych.olga@bsmu.edu.ua.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9824-8885>.