

Grytsiuk M. I. The effect of hyperglycemia on the regulation of sodium homeostasis in experimental diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(5):905-912. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1098502>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/5105>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author(s) 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.05.2017. Revised: 23.05.2017. Accepted: 31.05.2017.

THE EFFECT OF HYPERGLYCEMIA ON THE REGULATION OF SODIUM HOMEOSTASIS IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

M. I. Grytsiuk

Higher State Educational Establishment of Ukraine

"Bukovina State Medical University", Chernovtsy, Ukraine

Abstract

The studies were carried out on the 11th, 21st and 31st days after the administration of streptozotocin. The results of the experiments showed that on the 11th and 21st days the changes in the amount of transport of sodium ions in the proximal tubules and some other changes in the parameters of kidney activity were adaptive, whereas on the 31st day, it is possible to assume the presence of damage to the kidney tissue.

Key words: kidneys, streptozotocin, diabetes mellitus, sodium ions.

**ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА РЕГУЛЯЦИЮ НАТРИЕВОГО
ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

М. И. Грицюк

**Высшее государственное учебное заведение Украины
«Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы,
Украина**

Резюме

Исследования проводились на 11-е, 21-е и 31-е сутки после введения стрептозотоцина. Результаты экспериментов показали, что на 11-е и 21-е сутки изменения объема транспорта ионов натрия в проксимальных канальцах и некоторые другие изменения показателей деятельности почек носили адаптивный характер, тогда как на 31-е сутки можно предположить наличие повреждения почечной ткани.

Ключевые слова: почки, стрептозотоцин, сахарный диабет, ионы натрия.

**ВПЛИВ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ НА РЕГУЛЯЦІЮ НАТРІЄВОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ**

М. І. Грицюк

**Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна**

Резюме

Дослідження проводили на 11-ту, 21-шу та 31-шу добу після введення стрептозотоцину. Результати експериментів показали, що на 11-ту та 21-шу добу зміни об'єму транспорту іонів натрію в проксимальному канальці та деякі інші зміни показників діяльності нирок носили пристосувальний характер, тоді як на 31-шу добу можна припустити наявність пошкодження ниркової тканини.

Ключові слова. нирки, стрептозотоцин, цукровий діабет, іони натрію.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) характеризується універсальними метаболічними розладами. Стійка гіперглікемія, притаманна цьому захворюванню, з плином часу призводить до розвитку різноманітних судинних ускладнень серед яких є і діабетична нефропатія (ДН), яка розвивається у приблизно третій частині хворих на ЦД типу 1 і спричинює хронічну ниркову недостатність (ХНН). Від ниркової недостатності, викликаної ЦД, та уремії помирає 10-20% хворих на діабет. Він також підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда та інсульту. Серед пацієнтів з цукровим діабетом ризик летального наслідку удвічі вищий, ніж у тих, хто цієї недуги не має. [2, 4]

Підвищення концентрації глюкози вважається пусковим фактором у розвитку ЦД та ендотеліальної дисфункції, що призводить до дисбалансу продукції вазодилатуючих і вазоконстрикторних речовин [5, 6].

Відповідно до сучасної теорії прогресування ДН імунна активація і системне запалення є маркерами несприятливого прогнозу і високого ризику розвитку ХНН [4, 8, 9]. Проникнення імунокомпетентних клітин у клубочки спостерігається вже на ранніх стадіях ДН і безпосередньо впливає на розвиток гломерулярних уражень.

Потрібно враховувати той факт, що зміни в сечі хворих на ЦД не завжди є проявом ХНН. Недіабетогенні ураження нирок реєструють у приблизно 10-15% пацієнтів з ЦД 1-го типу та у 20-30% з ЦД 2-го типу. При цьому нозологічний спектр недіабетогенних уражень нирок у пацієнтів з ЦД 2-го типу значно ширший, аніж у пацієнтів з ЦД 1-го типу за рахунок таких захворювань як гломерулонефрити, Ig А нефропатії, інтерстиціальні нефрити ішемічні нефропатії, полікістоз нирок тощо [7, 10-12].

Для дослідження цукрового діабету науковці використовують різноманітні експериментальні моделі. Однією з таких є стрептозотоцин-індукований ЦД. Діабетогенна дія стрептозотоцину (СТЦ), описана у 1963 році, виявилася побічним ефектом при перевірці у клініці антибактеріальної та протипухлинної активності цього антибіотика [1]. СТЦ (2-диокси-D-глюкоза, похідне N-метил-N-нітрозосечовини) являє собою заморожений порошок жовтувато-білого кольору, який зберігається у стерильному посуді. СТЦ попереджує синтез ДНК у бактеріальних клітинах та клітинах ссавців.

Незважаючи на те, що на сьогоднішній день провідні ролі гормональних, метаболічних, оксидантних і морфологічних порушень при ЦД визначені, вивчення цих процесів при розвитку ДН і, в подальшому, ХНН вимагає продовження наукового

пошуку. Процеси, які відбуваються в нирках, складні і запускають цілі каскади хімічних реакцій. Важлива роль у енергозалежних процесах належить іонам натрію.

Метою нашої роботи було визначити вплив гіперглікемії на регуляцію натрієвого гомеостазу при експериментальному стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті.

Матеріали і методи. Експеримент проведено на 32 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів, масою 0,17 – 0,20 кг. Тварин поділяли на чотири групи. Перша (I) – контрольна група (n=9), яка перебувала на стандартному режимі годування, освітлення та утримання. Дослідним групам тварин (II–n=8; III–n=8 та IV–n=7) одноразово внутрішньоочеревинно вводили стрептозотоцин (Sigma, США) у дозі 70 мг/кг [1, 3]. У II групі тварин забій та відповідні дослідження проводили через 11 діб після уведення стрептозотоцину, показники тварин III групи досліджували через 21 добу, IV – через 31 добу відповідно. В експеримент брали тварин, рівень глікемії у яких перевищував 10 ммоль/л.

Для дослідження необхідних показників забій тварин проводили під легким ефірним знеболенням, дотримуючись положень Директиви ЄС №609 (1986) та наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. “Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин”. Щоб оцінити функції судинно-клубочкового апарата нирки, тваринам проводили навантаження водогінною водою в об’ємі 5% маси тіла, сечу збирали упродовж 2 годин.

Результати дослідження та їх обговорення. Уведення стрептозотоцину дослідним тваринам викликало порушення з боку іонорегулювальної функції нирок на 11-ту добу експерименту. Ця функція значною мірою залежить від нефронного навантаження електролітами, яке зростає, що видно зі збільшеного понад вдвічі показника фільтраційного заряду іонів натрію (табл. 1). Тому припускаємо, що навантаження на нефрон зростало такою ж мірою і, можливо, при цьому могло мати місце порушення реабсорбції натрію. На перший погляд це явище справді мало місце, зважаючи на зростання екскреції іонів. Однак, при стандартизації екскреції іонів натрію за КФ виявили, що цей показник практично дорівнює такому у здорових щурів, не проявляючи достовірних змін. Тобто, кожен нефрон так само ефективно бере участь у регуляції натрієвого балансу, затримуючи максимально можливу кількість іонів натрію в організмі. Ті втрати, які все ж таки виникають, ймовірно, є наслідком

перевантаження нефрону за рахунок зростання швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

Показники проксимального та дистального транспорту іонів натрію змінювалися при перерахунку на одиницю діючого нефрону. Так, ми реєстрували достовірне зростання показника проксимального транспорту іонів натрію на 56,7% при стандартизації за КФ. Щодо дистального транспорту, то протягом вказаного періоду спостереження він зменшився на майже 46% при стандартизованій КФ (табл. 1).

На 21-шу добу експерименту отримано наступні дані. Реєстрували збільшення концентрації іонів натрію в сечі – на 67%. Якщо взяти до уваги один з основних показників оцінки іонорегулювальної функції нирок – виділення осмотично активних іонів натрію, то слід сказати, що натрійурез достовірно зростав на 60% при розрахунках за 2 год діурезу. Однак, оцінюючи стандартизований за КФ показник, слід зауважити, що кожен активний працюючий нефрон затримує (реабсорбує) ту кількість іону, яка поступає в нефрон і яка необхідна організму. Збільшення ШКФ викликає значиме зростання фільтраційної фракції іонів натрію на 277%, тобто збільшується навантаженість нефрону майже втричі. І хоча кожен нефрон втрачає стільки ж натрію, скільки в нормі, навіть з тенденцією до зменшення (це видно при аналізі стандартизованого за КФ показника його екскреції), в кінцевому результаті все одно втрати іонів натрію відбуваються, хоч і не значні. Як результат, на 17% знижується кліренс безнатрієвої води. Зростання реабсорбції іонів натрію відбувається як в абсолютних величинах (втричі) так і в перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату в проксимальних каналцях нефрону – на 74% (табл. 1).

У дистальних каналцях уже спостерігається зменшення реабсорбції іонів натрію у 2,7 рази при перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату, в той час як за 2 год цей показник достовірно не змінювався. Зниження транспорту іонів натрію в дистальному відділі нефрону на 17,5% в абсолютних величинах порівняно з показниками тварин на 11-ту добу та понад вдвічі у перерахунку на 100 мкл КФ порівняно з контролем на 21 добу свідчить про те, що можливості іонорегулювальної функції нирок на цей період (21-ша доба спостереження) починали страждати. Можливо, це обумовлене зменшенням об'єму обміну на іони калію, концентрація виділення якого зменшувалася.

На 31-шу добу моделювання ЦД відзначено наступні перебудови іонорегулювальної функції. Якщо аналізувати показник концентрації іонів натрію в

сечі, то слід зазначити, що на 21 добу експерименту він перевищує дані контролю у 1,7 рази – на 55,7%, а на 31 – в 2,6 рази.

Таблиця 1

Зміни показників ниркових процесів транспорту іонів натрію при експериментальному ЦД ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Контроль, n=7	Стрептозотоциновий діабет		
		11-а доба, n=8	21-а доба, n=9	31-а доба, n=8
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	1,00±0,15	1,04±0,13	0,87±0,03	1,47±0,08 p<0,05
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	56,60±5,13	135,89±9,26 p<0,001	156,93±4,05 p<0,001	146,74±4,15 p<0,001
Кліренс іонів натрію, мл/2год	0,023±0,004	0,044±0,006 p<0,05	0,071±0,001 p<0,01	0,039±0,009 p<0,05
Кліренс безнатрієвої води, мл/2год	3,55±0,18	2,87±0,08	2,95±0,04	3,89±0,28
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год	6,48±0,57	20,52±1,09 p<0,001	21,44±1,85 p<0,001	42,87±3,20 p<0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/ 100 мкл КФ	12,58±0,51	19,71±0,45 p<0,01	21,94±0,44 p<0,05	20,98±0,89 p<0,01
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2год	463,82±30,42	583,02±23,10 p<0,05	480,97±48,56	598,76±36,19 p<0,05
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/ 100 мкл КФ	1,22±0,10	0,56±0,01 p<0,01	0,45±0,04 p<0,01	0,30±0,03 p<0,001

Примітка. n – кількість тварин у групі; p – вірогідність розбіжності дослідної та контрольної груп тварин, КФ – клубочковий фільтрат.

Зареєстровано також достовірне наростання екскреції іонів натрію як при аналізі діурезу за 2 години, так і при стандартизації цього показника за КФ. Це може відбуватися як за рахунок зростання ШКФ, так і за рахунок підвищення фільтраційного заряду іонів натрію, або ж змін трансканального транспорту. Як результат зростає також кліренс іонів натрію (на 69,5% порівняно з контролем). У даний період

спостереження ми реєстрували зростання показника фільтраційної фракції іонів натрію майже втричі порівняно з контрольною групою (табл. 1). Відповідно і абсолютна реабсорбція іонів натрію теж зростала на 262% порівняно з щурами інтактної групи. Відносна ж реабсорбція даного катіону достовірно не змінювалася.

Транспорт іонів натрію у проксимальному відділі нефрону продовжував зростати. У перерахунку на 100 мкл КФ він теж був підвищеним на 66%, що ймовірно пов'язане з підвищеною фільтрацією та збереженням клубочково-канальцевого балансу. Дистальна ж реабсорбція іонів натрію у перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату, як і на 21 добу експерименту, залишалася зниженою (табл. 1). Тобто транспорт іонів натрію діючими нефронами в дистальному відділі нефрону знижувався. Можливо, це свідчить про зниження можливості нирки регулювати натрієвий баланс.

Можна припустити, що найбільш енергозалежні за транспортом механізми проксимальних і особливо дистальних канальців починали виснажуватися, відбувалися поки що помірні втрати організмом іонів натрію. Тобто в цей період в канальцевому відділі нефрону з'являлися виражені ознаки пошкодження нирок.

Висновок. На 11-ту та 21-шу добу – зміни об'єму транспорту іонів натрію в проксимальному канальці та деякі інші зміни показників діяльності нирок носили суто адаптивний характер. І лише на 31-шу добу, зважаючи на отримані дані, можна припустити наявність пошкодження ниркової тканини. При зростанні екскреції іонів натрію та зміні проксимальної і дистальної реабсорбції, загальна маса реабсорбованого катіону в проксимальному відділі канальця збільшується, виникають додаткові енергозатрати в клітинах нефроепітелію.

Список використаних джерел:

1. Bequer L, Gómez T, Molina JL. Streptozotocin diabetogenic action in an experimental neonatal induction model. *Biomedica*. 2016;36(2):230-8.
2. El Din UAAS, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression A review. *Journal of advanced research*. 2017;8(4):363-73. doi: 10.1016/j.jare.2017.04.004.
3. Galenova TI, Konopelniuk OM, Savchuk LI, Ostapchenko VV. The modeling of experimental streptozotocin-induced II type diabetes in rats. *Physics of Alive*. 2010;3(18):50-4.

4. Hutorska LA. Prevalence, absolute and relative risk of the development of diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Bukovinian Medical Journal*. 2012;4(16):170-4.
5. Rebrov BA. Kidneys' damage at diabetes mellitus. *International Endocrinology Journal*. 2011;2(34):51-5.
6. Shularenko LV. Chronical diabetic renal disease: modern view on the problem. *Endocrinology*. 2013;1(18):73-82.
7. Scrobonska NA, Tcymbal TS. Diabetic nephropathy: some untraditional factors of pathogenesis, main ways of diagnostics and treatment (review article and personal results). *Family Medicine*. 2011;4:18-22.
8. Srivastava T, Thiagarajan G, Alon US, Sharma R, El-Meanawy A, McCarthy ET, et al. Role of biomechanical forces in hyperfiltration-mediated glomerular injury in congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nephrology dialysis transplantation*. 2017;32(5):759-65. doi: 10.1093/ndt/gfw430.
9. Takenaka T, Inoue T, Watanabe Y. How the kidney hyperfiltrates in diabetes: From molecules to hemodynamics. *World J Diabetes*. 2015;6(4):576-82. doi: 10.4239/wjd.v6.i4.576.
10. Urushihara M, Kagami S. Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the progression of renal disease. *Pediatric nephrology*. 2017;32(9):1471-79. doi: 10.1007/s00467-016-3449-7.
11. Yang GK, Maahs DM, Perkins BA, Cherney DZ. Renal hyperfiltration and systemic blood pressure in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2013;8(7):e68908. doi: 10.1371/journal.pone.0068908.
12. Zhang C, Meng Y, Liu Q, Xuan M, Zhang L, Deng B, et al. Injury to the endothelial surface layer induces glomerular hyperfiltration rats with early-stage diabetes. *J Diabetes Res*. 2014;2014:953740. doi: 10.1155/2014/953740.