

УДК 616.633.96-092-06:616.379-008.64  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11806

О. А. Оленович

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

## ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ПРОТЕЇНУРІЇ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ АЛОКСАН-ІНДУКОВАНОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Патофізіологія протеїнурії у динаміці розвитку алоксаніндукованого експериментального цукрового діабету

О. А. Оленович

Буковинський державний медичний університет,  
м. Чернівці

**Резюме.** Діабетична хвороба нирок (ДХН) – це клінічний діагноз, який історично базується на виявленні протеїнурії у пацієнта з цукровим діабетом, причому саме протеїнурію донедавна вважали відображенням ступеня ураження клубочків діабетичної нирки. Мікро- і макроальбумінурію асоціюють із прогресивним зниженням швидкості клубочкової фільтрації, підвищенням системного артеріального тиску та високим ризиком розвитку ниркової недостатності.

**Мета дослідження** – вивчити патофізіологію протеїнурії у динаміці розвитку алоксаніндукованого експериментального цукрового діабету.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведені на 63 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях, у 53 з яких викликали експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) різної тривалості шляхом одноразового внутрішньочеревного введення розчину алоксану в дозі 160 мг/кг маси тіла, 10 інтактних щурів увійшли до контрольної групи. Через 10; 20; 25; 30; 40 та 45 дб після уведення діабетогенної речовини тварин виводили з експерименту.

**Результати.** Вивчення екскреторної функції нирок здійснювали кліренс-методом за умов водного індукованого 2-годинного діурезу з визначенням кліренсу ендogenous креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації, вмісту білка в сечі, його екскреції, у т. ч. стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату. Встановлено, що на всіх етапах розвитку алоксаніндукованого діабету вміст білка в сечі дослідних тварин, а також показники екскреції білка з сечею, значно перевищували контрольні величини, розвиваючись на тлі явищ гіперфільтрації. Стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату екскреція білка достовірно зростала лише за 11-денного алоксанового діабету, зменшуючись вже з 21–31-ї доби експерименту. Тенденція до зростання стандартизованої екскреції білка з сечею з 41-ї доби експерименту максимально реалізувалася за 46-денного ЕЦД.

**Висновки.** Початкові стадії розвитку алоксаніндукованого експериментального діабету супроводжуються гемодинамічно-гіперперфузійним характером

Pathophysiology of proteinuria in the dynamics of alloxan-induced experimental diabetes

O. A. Olenovych

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

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

**Summary.** Diabetic kidney disease (DKD) is a clinical diagnosis that has historically been based on the detection of proteinuria in a patient with diabetes mellitus, and until recently, proteinuria was thought to reflect the extent of glomerular disease in the diabetic kidney. Micro- and macroalbuminuria are associated with a progressive decrease in glomerular filtration rate, increased systemic blood pressure, and a high risk of developing renal failure.

**The aim of the study** – to explore the pathophysiology of proteinuria in the dynamics of alloxan-induced experimental diabetes mellitus.

**Materials and Methods.** The experiments were carried out on 63 white non-linear mature male rats, 53 with experimental diabetes mellitus (EDM) of varying duration induced by intraperitoneal administration of alloxan at a dose of 160 mg/kg of body weight, 10 intact rats served as the control group. 10, 20, 25, 30, 40 and 45 days after administration of the diabetogenic substance, the animals were withdrawn from the experiment.

**Results.** The study of excretory function of the kidneys was provided by the clearance method under the condition of water induced 2-hour diuresis to determine the clearance of endogenous creatinine, glomerular filtration rate, protein content in urine, its excretion, including standardized by glomerular filtrate volume. The protein content in the urine of experimental animals, as well as parameters of protein excretion with the urine, significantly exceeded control values at all stages of alloxan-induced diabetes, developing against the background of hyperfiltration. Protein excretion, standardized by the glomerular filtrate volume, increased significantly only in 11-day alloxan diabetes, decreasing from the 21st to the 31st day of the experiment. The tendency to raise the standardized urine excretion of protein from the 41st day of the experiment maximally developed in 46-day long EDM.

**Conclusions.** The results of the study allow concluding that the initial stages of alloxan-induced experimental diabetes are accompanied by hemodynamic-hyperperfusion type

©О. А. Оленович, 2020

ISSN 2706-6282(print)  
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

4(6), 2020

функціонування нирок, а посилення екскреції білка є наслідком гіперфільтрації за структурної та функціональної неушкодженості клубочково-канальцевого апарату нирки. Зазначені компенсаторно-функціональні ренальні розлади за 26-денного експериментального діабету ускладнюються виснаженням функціонального ниркового резерву і розвитком тубулопатій. Подальший вплив гіперфільтрації призводить за 46-денного експериментального діабету до змін архітекtonіки та підвищення проникності базальної мембрани клубочків для білка та розвитку гломерулярної альбумінурії.

**Ключові слова:** експериментальний цукровий діабет; алоксан; протеїнурія; екскреторна функція нирок.

### ВСТУП

Діабетична хвороба нирок (ДХН) – це клінічний діагноз, який історично базується на виявленні протеїнурії у пацієнта з цукровим діабетом [1–3], причому саме протеїнурію донедавна вважали відображенням ступеня ураження клубочків діабетичної нирки [4, 5]. Мікро- і макроальбумінурію асоціюють з прогресивним зниженням швидкості клубочкової фільтрації, підвищенням системного артеріального тиску та високим ризиком розвитку ниркової недостатності [5].

Сучасні наукові відомості привели до переоцінки діагностичного значення протеїнурії, адже остання не є специфічним маркером лише цукрового діабету протеїнурії у пацієнта із цукровим діабетом [2]. Крім того, антигіпертензивна терапія сприяє зниженню рівня альбумінурії, а її тимчасова відміна може повертати показник альбумінурії до початкового рівня. Водночас, окремі пацієнти з цукровим діабетом та мікроальбумінурією з її спонтанною інверсією до нормоальбумінурії [4]. Відтак зрозуміло, що механізми розвитку альбумінурії, зокрема за цукрового діабету, чисельні та остаточно не з'ясовані.

**Метою дослідження** було вивчити патофізіологію протеїнурії у динаміці розвитку алоксаніндукованого експериментального цукрового діабету.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведені на 63 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях масою 0,18–0,20 кг, яких утримували за ідентичних стандартних умов віварію. Експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення 53 тваринам розчину алоксану (Alloxan monohydrate, «Acros Organics», Бельгія) в дозі 160 мг/кг маси тіла після попередньої 12-годинної депривації їжі при збереженому доступі до води.

Через 10 (перша група), 20 (друга група), 25 (третья група), 30 (четверта група), 40 (п'ята група)

of renal function, and intensification of protein excretion is a consequence of hyperfiltration against the background of structural and functional preservation of the glomerular-tubular apparatus of the kidney. Mentioned compensatory-functional renal disorders in 26-day long experimental diabetes are complicated by depletion of the functional renal reserve and the development of tubulopathies. Further exposure to hyperfiltration in 46-day long experimental diabetes leads to changes in the architectonics and increased permeability of the glomerular basement membrane for protein and the development of glomerular albuminuria.

**Key words:** experimental diabetes mellitus; alloxan; proteinuria; excretory renal function.

та 45 діб (шоста група) після уведення діабетогенної речовини 53 щурів з ЕЦД та 10 контрольних (інтактних) тварин виводили з експерименту: всім тваринам проводили навантаження водогінною водою в об'ємі 5 % від маси тіла, сечу збирали упродовж 2 год, здійснювали евтаназію шляхом декапітації під легким ефірним знеболюванням. У пробах крові, відібраній 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 та плазми крові дозволили оцінити діяльність судинно-клубочкового апарату нирок кліренс-методом [6, 7]. Після оцінки водного індукованого 2-годинного діурезу (в мл/100 г маси тіла за 2 год), розраховували ШКФ за кліренсом ендogenous креатиніну [6, 7], для чого концентрацію останнього визначали в реакції з пікриновою кислотою в сечі (за методикою Фоліна) та в плазмі крові (згідно з методикою А. К. Мерзон) [7]. Вміст білка в сечі визначали сульфосаліциловим методом, показник екскреції білка співвідносили з одиницею діючого нефрону (абсолютні її величини перераховували на 100 мкл клубочкового фільтрату (КФ)) [7].

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали 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 [8].

Дослідження проводили 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 Й ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні впливу експериментальної гіперглікемії різної тривалості на екскреторну діяльність

нирок, ми встановили, що вже на 11 добу після індукції алоксанового діабету спостерігаються ознаки гіперфільтрації, притаманні початковим стадіям діабетичної нефропатії: кліренс ендogenous креатиніну на 34,7 % перевищував показник інтактних тварин, а показник ШКФ майже вдвічі перевищував контрольний (у 1,9 раза). Разом з тим, підвищення фільтраційного завантаження нефронів не супроводжувалося достовірним збільшенням об'єму сечі (табл.).

Водночас, подальшого зростання діурезу, очікуваного на 21-шу добу алоксанового діабету, не спостерігалось. Більше того, через 21 день після введення діабетогенної речовини рівень діурезу достовірно знижувався (на 46,9 % відносно відповідного показника контролю), супроводжуючись

зменшенням ШКФ на 27,9 % відносно відповідного показника на ранній стадії розвитку експериментального діабету та її наближенням до контрольного рівня. Тим не менше, кліренс ендogenous креатиніну продовжував зростати, значно перевищуючи як рівень контролю (у 2,1 раза), так і показник щурів з 11-денним діабетом (у 1,5 раза).

Максимальних значень інтенсивності гломерулярної фільтрації сягала на 26-ту добу алоксанового діабету – в 4,7 раза перевищувала показник як інтактних тварин, так і алоксандіабетичних за 11-денної та 21-денної тривалості експерименту (відповідно у 3,2 та 4,5 раза), що супроводжувалося інтенсифікацією сечовиділення – показник діурезу експериментальних тварин із 26-денним алоксановим діабетом у 1,2 раза перевищував

**Таблиця.** Характеристика екскреторної діяльності нирок у щурів з експериментальним діабетом за умов індукованого водного діурезу ( $X \pm Sx$ )

Група, кількість тварин	Показник функції нирок					
	діурез, мл за 2 год	ШКФ, мкл/хв	концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	концентрація білка в сечі, г/л	екскреція білка, мг за 2 год	екскреція білка, мг/100 мкл КФ
Контроль (n=10)	3,24±0,11	387,43±25,23	14,34±0,78	0,066±0,001	0,214±0,007	0,057±0,003
11-денний ЕЦД (перша група) (n=10)	3,56±0,16 p>0,2	559,29±42,54 p<0,01	19,31±1,89 p<0,05	0,107±0,004 p<0,001	0,379±0,015 p<0,001	0,072±0,007 p<0,001
21-денний ЕЦД (друга група) (n=9)	1,72±0,31 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001	403,23±67,02 p>0,9 p <sub>1</sub> >0,1	29,89±4,05 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	0,137±0,012 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	0,243±0,052 p>0,8 p <sub>1</sub> <0,05	0,063±0,009 p>0,9 p <sub>1</sub> >0,3
26-денний ЕЦД (третя група) (n=8)	3,82±0,19 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,2 p <sub>2</sub> <0,01	1816,97±265,82 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	56,52±7,84 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	0,093±0,007 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01	0,348±0,019 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,2 p <sub>2</sub> >0,1	0,023±0,004 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01
31-денний ЕЦД (четверта група) (n=10)	2,87±0,23 p>0,06 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,01	1738,15±118,84 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,7	74,87±5,40 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,1	0,138±0,005 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,7 p <sub>3</sub> <0,01	0,397±0,041 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,6 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,5	0,023±0,002 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> =1,0
41-денний ЕЦД (п'ята група) (n=8)	2,58±0,08 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> >0,8	1506,51±138,59 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,3 p <sub>4</sub> >0,1	70,73±7,33 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,1 p <sub>4</sub> >0,5	0,175±0,015 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,01 p <sub>4</sub> <0,05	0,448±0,037 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,09 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> >0,1	0,032±0,005 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,1 p <sub>4</sub> >0,07
46-денний ЕЦД (шоста група) (n=8)	3,62±0,31 p>0,2 p <sub>1</sub> >0,7 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,8 p <sub>4</sub> >0,07 p <sub>5</sub> <0,05	1200,89±104,68 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,07 p <sub>4</sub> <0,01 p <sub>5</sub> >0,07	42,32±5,74 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,1 p <sub>3</sub> >0,1 p <sub>4</sub> <0,01 p <sub>5</sub> <0,05	0,142±0,017 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,8 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> >0,3 p <sub>5</sub> >0,1	0,510±0,080 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,05 p <sub>5</sub> >0,8	0,045±0,007 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,1 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,01 p <sub>5</sub> >0,1

Примітка. Оцінку міжгрупових відмінностей здійснювали за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні; p – вірогідність розбіжності показників відносно контролю; p<sub>1</sub> – вірогідність розбіжності показників з першою групою; p<sub>2</sub> – вірогідність розбіжності показників з другою групою; p<sub>3</sub> – вірогідність розбіжності показників з третьою групою; p<sub>4</sub> – вірогідність розбіжності показників з четвертою групою; p<sub>5</sub> – вірогідність розбіжності показників з п'ятою групою.

рівень контролю. При цьому в тварин вказаної групи спостерігалось майже дво- та триразове зростання кліренсу креатиніну відносно показника щурів із 21-денним та 11-денним діабетом (відповідно у 1,9 та 2,9 раза) та майже вчетверо (у 3,9 раза) порівняно з контролем.

З подальшим прогресуванням алоксаниндукованого діабету – на 31-шу та 41-шу добу після введення діабетогенної речовини – ШКФ дослідних тварин залишалась істотно більшою за відповідний показник інтактних щурів (у 4,5 та 3,9 раза відповідно), практично не відрізняючись при відповідному міжгруповому порівнянні й, водночас, демонструючи тенденцію до відносного обмеження інтенсивності фільтрації (ШКФ у щурів з 41-денним діабетом виявилась на 17,1% нижчою за відповідний показник алоксандіабетичних щурів за його 26-денної тривалості). Це супроводжувалося обмеженням об'єму кінцевої сечі у щурів зазначених дослідних груп: на 31-шу добу після індукції діабету рівень діурезу був на 24,9 % меншим зазначеного показника при 26-денній тривалості захворювання, що практично наближало показник діурезу даних дослідних груп до такого в інтактних щурів; при 41-денній тривалості діабету показник діурезу виявився на 32,5 % меншим за рівень 26-денного діабету та достовірно меншим за відповідний показник інтактних щурів (на 20,4 %). При цьому концентраційний індекс ендogenous креатиніну достовірно зростав (у 5,2 раза за 31-денного діабету та 4,9 раза – за 41-денного відповідно), майже не відрізняючись від зазначеного показника за 26-денного алоксанового діабету.

Вельми істотних змін екскреторна діяльність нирок зазнавала на 46-ту добу експерименту. Незважаючи на деяке зменшення ШКФ у дослідних тварин, через 46 діб після введення алоксану порівняно з її рівнем за 26-, 31- та 41-денного діабету (на 33,9, 30,9 та 20,3 % відповідно), інтенсивність гломерулярної фільтрації за 46-денного алоксанового діабету втричі перевищувала показник контролю, що призводило до значного зростання величини діурезу в тварин зазначеної дослідної групи як порівняно з контролем (на 11,7 %), так і відносно рівня діурезу за алоксанового діабету меншої тривалості (на 26,1 та 40,3 % за 31-денного та 41-денного діабету відповідно). Проте кліренс ендogenous креатиніну за цих умов хоча й перевищував контрольний рівень втричі, однак зменшувався не тільки порівняно з рівнем 31-денного (на 43,5 %) та 41-денного (на 40,2 %) алоксанового діабету, а й відносно відповідного показника на 26-й день експерименту (на 25,1%).

На всіх етапах розвитку алоксаниндукованого діабету вміст білка в сечі дослідних тварин значно перевищував контрольні величини – у 1,6 раза на 11-ту добу після введення алоксану, удвічі – при

21-денному алоксановому діабету, у 1,4 раза – на 26-й день експерименту, в 2,1 та 2,7 раза при 31- та 41-денному алоксановому діабету відповідно, та у 2,2 раза – на 46-й день експерименту. Значно перевищували контрольний рівень і показники екскреції білка з сечею у дослідних тварин за різної тривалості алоксаниндукованого діабету – на 77,1% на 11-ту добу після введення алоксану, на 13,6 % – при 21-денному алоксановому діабету, на 62,6 % – на 26-й день експерименту, в 1,9 та 2,1 раза при 31- та 41-денному алоксановому діабету відповідно, у 2,4 раза – на 46-й день експерименту. Стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату екскреція білка достовірно зростає відносно контролю лише за 11-денного алоксанового діабету (на 26,3 %), зменшуючись у динаміці прогресування алоксанового діабету вже з 21-ї доби (на 10,5 % менша за контрольний рівень). Більше того, на 26 день після індукції алоксанового діабету, коли поліурія та гіперфільтрація сягають максимальних значень, екскреції білка в перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату в 2,5 раза зменшується відносно контролю, практично не змінюючись до 31-го дня експерименту. Тенденція до зростання, порівняно з контролем стандартизованої екскреції білка з сечею, що спостерігається з 41-ї доби експерименту (в 1,8 раза), максимально реалізується у групі тварин з 46-денним алоксановим діабетом, на 21,1% перевищуючи відповідний показник контролю.

Ознаки гіперфільтрації [9, 10], які ми встановили, вже на 11 добу після індукції алоксанового діабету узгоджуються із загальновідомим для цукрового діабету гіпердинамічним функціональним станом нирок. За даними чисельних досліджень, гіперфільтрація є проявом внутрішньоклубочкової гіпертензії та зростання гідростатичного тиску в клубочку внаслідок дисбалансу системи регуляції тону аферентної та еферентної артеріол при цукровому діабеті, що визначає інтенсифікацію ШКФ [11–13]. Відтак приріст ШКФ та зростання водного індукованого діурезу на 11 день ЕЦД вказують на гемодинамічно-гіперперфузійний характер сечовиділення на початковій стадії розвитку ЕЦД, за якого значно зростає навантаження на тубулоцити, пов'язане з необхідністю посиленої реабсорбції компонентів надмірної кількості ультрафільтрату, в т. ч. білків. Перевантаження транспортних систем реабсорбції у проксимальних канальцях, ймовірно, викликає загальні втрати білка, які ми спостерігаємо у ранній період ЕЦД. Приведена до одиниці діючого нефрону, стандартизована величина екскреції білка за 11- та 21-денного ЕЦД також перевищує контрольні значення, засвідчуючи структурну неушкодженість проксимальних канальців.

Виникаючи першочергово як т. з. функціонально-адаптивні механізми, гіперперфузія клубочків,

внутрішньоклубочкова гіпертензія та гіперфільтрація створюють потужний гемодинамічний механізм, що залучає максимальну функціональну потужність нефронів, змушуючи їх працювати у несприятливо межовому режимі, забезпечуючи пристосування нирок до аугментації плазмотоку та активації механізмів його ауторегуляції. Таке перманентне перевантаження виснажує функціональний нирковий резерв, ініціюючи дезадаптаційні механізми з наступним ураженням нирок [1, 11, 12]. Так, незважаючи на максимально високі показники екскреторної діяльності нирок на 26-й день експерименту (зростання кліренсу ендogenous креатиніну, ШКФ та діурезу), закономірне посилення виділення білка не реалізується при стандартизації за об'ємом КФ навіть за 31-денного ЕЦД, коли вміст білка в сечі ще вищий, відтак засвідчуючи тубулярний характер мальадаптації, що передує порушенням архітекtonіки базальної мембрани клубочків. Ймовірно, у частині гіперактивованих нефронів зберігається стан гіперфільтрації, котрий забезпечує високий рівень ШКФ та кліренсу ендogenous креатиніну, як-от за 41- та 46-денного ЕЦД. Однак

посилення екскреції білка, в т. ч. у перерахунку на одиницю діючих нефронів, може слугувати індикатором порушення проникливості базальної мембрани клубочків для білка та гломерулярного походу альбумінурії у вказані періоди ЕЦД.

#### ВИСНОВКИ

Початкові стадії розвитку алоксаніндукованого експериментального діабету супроводжуються гемодинамічно-гіперперфузійним характером функціонування нирок, а посилення екскреції білка є наслідком гіперфільтрації за структурної та функціональної неушкодженості клубочково-каналцевого апарату нирки. Зазначені компенсаторно-функціональні ренальні розлади за 26-денного експериментального діабету ускладнюються виснаженням функціонального ниркового резерву і розвитком тубулопатій. Подальший вплив гіперфільтрації призводить за 46-денного експериментального діабету до змін архітекtonіки та підвищення проникності базальної мембрани клубочків для білка та розвитку гломерулярної альбумінурії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бондарь И. А. Ранние маркеры диабетической нефропатии / И. А. Бондарь В. В. Климонтов // *Клин. нефрол.* – 2010. – № 2. – С. 60–65.
2. Нефропротекция при хронических заболеваниях почек и принципы продления додиализного периода / М. А. Власенко, О. А. Чучелина, О. М. Годлевская [и др.] // *Международ. мед. журн.* – 2011. – № 3. – С. 101–105.
3. Лобода О. М. Механізми розвитку та прогресування діабетичної нефропатії / О. М. Лобода, І. О. Дудар, В. В. Алексєєва // *Клініч. імунол. алергол. інфектол.* – 2010. – № 9–10 (38–39). – С. 46–50.
4. Волкова Н. И. Спорные вопросы диабетической нефропатии (часть I) / Н. И. Волкова, М. И. Антоненко // *Клин. нефрол.* – 2011. – № 3. – С. 75–78.
5. Мухин Н. А. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений / Н. А. Мухин, Г. П. Арутюнов, В. В. Фомин // *Клин. нефрол.* – 2009. – № 1. – С. 5–10.
6. Шюк О. Функциональное исследование почек / О. Шюк. – Прага : Авиценум, 1981. – 344 с.
7. Сучасні методик експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії : навч.-метод. посіб. / В. М. Магальяс, А. О. Міхєєв, Є. Роговий [та ін.]. – Чернівці : Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с.

8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
9. Особливості порушень функціонального стану нирок у ранній період експериментального цукрового діабету / Т. М. Бойчук, О. А. Оленович, М. І. Грицюк, А. І. Гоженко // *Міжнар. ендокринол. журн.* – 2017. – № 13(6). – С. 463–476. doi: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.112894.
10. 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 // *Vіsn морськ мед.* – 2018. – 3 (80). – С. 102–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1450849>.
11. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension / P. Palatini // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27. – P. 1708–1714.
12. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature / F. Cachat, C. Combescure, M. Cauderay [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol. 10 (3). – P. 382–329.
13. The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney / E. Premaratne, S. Verma, E. I. Ekinici [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2015. – Vol. 41 (1). – P. 5–17.

#### REFERENCES

1. Bondar IA, Klimontov VV. Rannie markery diabeticheyskoy nefropatii [Early markers of diabetic nephropathy]. *Klin nefrol.* 2010;2: 60-5. Russian.
2. Vlasenko MA, Chuchelina OA, Godlevskaya OM, Samburg YaYu, Kurshubadze EB. [Modern aspects of

- nephroprotection in patients with chronic kidney diseases and principles of pre-dialysis period prolongation]. *Mezhdunar med zhurn.* 2011;3: 101-5. Russian.
3. Loboda OM, Dudar IO, Aliksieieva VV. [Mechanisms of the development and progression of diabetic nephropa-

- thy]. *Klinich imunol alerhol infektol.* 2010;9-10(38-39): 46-50. Ukrainian.
4. Volkova NI, Antonenko MI. [Controversial issues of diabetic nephropathy (Part I)]. *Klin nefrol.* 2011;3: 75-8. Russian.
5. Mukhin NA, Arutyunov GP, Fomin VV. [Albuminuria - a marker of kidney damage and the risk of cardiovascular complications]. *Klin nefrol.* 2009;1: 5-10. Russian.
6. Shyuk O. Examination of kidney function. [Функциональное исследование почек] Praga: Avitsenum; 1981. Russian.
7. Mahalias VM, Mikhieiev AO, Rohovyi YuYe, Shcherbinina AV, Turchynets TH, Chipko TM. Modern methods of experimental and clinical studies of the central research laboratory of Bukovinian State Medical Academy. [Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії : навч.-метод. посіб.] Chernivtsi: Bukovyna State Medical Academy; 2001. Ukrainian.
8. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package. [Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA] Moscow: MediaSfera; 2002. Russian.
9. Boichuk TM, Olenovych OA, Hrytsiuk MI, Hozhenko AI. [Peculiarities of disturbances of the functional renal state in the early period of experimental diabetes mellitus]. *Mizhnar endokrynol zhurn.* 2017;13(6): 463-76. DOI: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.112894. Ukrainian.
10. Boychuk TM, Olenovych OA, Gozhenko AI. Peculiarities of excretory renal function in the early period of alloxan-induced experimental diabetes. *Herald of Marine Medicine.* 2018;3(80): 102-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1450849>.
11. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27: 1708-14.
12. Cachat F, Combescure C, Cauderay M, Girardin E, Chehade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(3): 382-9.
13. Premaratne E, Verma S, Ekinci EI, Teverkalam G, Jerums G, MacIsaac RJ. The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney. *Diabetes Metab.* 2015;41(1): 5-17.

Отримано 05.10.20