

## ОСОБЛИВОСТІ ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА ТЛІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ БЛОКАДИ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ

**О.А. Оленович**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

### Ключові слова:

експериментальний цукровий діабет, алоксан, каптоприл, іонорегулювальна функція нирок, ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

Клінічна та експериментальна патологія 2020. Т.19, №4 (74). С.42-52.

DOI:10.24061/1727-4338. XIX.4.74.2020.7

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

**Мета роботи** – дослідити роль ренін-ангіотензин-альдостероновоЇ системи (РААС) у порушенні іонорегулювальної функції нирок при експериментальному цукровому діабеті (ЕЦД).

**Матеріали і методи.** Дослідження виконані на 78 нелінійних статевозрілих самцях білих щурів з 11-, 26- та 46-денним алоксан-індукованим ЕЦД на тлі фармакологічної блокади РААС введенням каптоприлу. Вивчення іонорегулювальної функції нирок здійснювали кліренс-методом за умов водного 2-годинного діурезу.

**Результати.** Фармакологічна блокада РААС у щурів з алоксан-індукованим ЕЦД викликала посилення натрійурезу на всіх стадіях експерименту: збільшувалася сечова концентрація іонів натрію, його екскреція та кліренс. На 11-й день ЕЦД зростав фільтраційний заряд натрію з розвитком гіпонатріємії, зменшувалися стандартизовані за об'ємом клубочкового фільтрату (КФ) проксимальна та дистальна реабсорбція натрію, пригнічувався калійурез, зростав кліренс безнатрієвої води. За 26-денного ЕЦД зменшувався фільтраційний заряд натрію, його абсолютна та відносна реабсорбція, стандартизована за КФ дистальна реабсорбція натрію збільшувалася. Зростав калійурез. За 46-денного ЕЦД зменшувався фільтраційний заряд натрію, посилювалася гіпонатріємія. Абсолютна та відносна реабсорбція натрію зменшувались за рахунок як проксимальної, так і дистальної. Посилювався калійурез, зменшувався кліренс безнатрієвої води.

**Висновки.** Зростання втрат натрію з сечею за 11-денного ЕЦД відбувається через клубочкову гіперфільтрацію, що викликає функціональне послаблення сили каналцево-каналцевого зв'язку та відносну дисфункцію дистального відділу нефрону, підкреслюючи ренопротекторний вплив РААС на іонорегулювальну функцію нирок. Зменшення загального реабсорбційного потенціалу каналцевого відділу нефрону в динаміці розвитку ЕЦД відображається на проксимальних каналцях, а збережений за 26-денного ЕЦД каналцево-каналцевий баланс засвідчує функціональну неушкодженість дистальних каналців. Патологічна активація РААС та ослаблення ауторегуляції ниркового кровотоку за принципом каналцево-клубочкового зворотнього зв'язку може слугувати ініціюючим фактором розвитку тубулярних порушень за алоксанового діабету 26-денної тривалості з подальшим прогресуванням за 46-денного ЕЦД.

### Ключевые слова:

экспериментальный сахарный диабет, аллоксан, каптоприл, ионорегулирующая функция почек, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Клиническая и экспериментальная патология 2020. Т.19, №4 (74). С.42-52.

## ОСОБЕННОСТИ ИОНОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК КРЫС В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ФОНЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЛОКАДЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

**О.А. Оленович**

**Цель работы** – исследовать роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в нарушении ионорегулирующей функции почек при экспериментальном сахарном диабете (ЭСД).

**Материалы и методы.** Исследования выполнены на 78 нелинейных половозрелых самцах белых крыс с 11-, 26- и 46-дневным аллоксан-индуцированным ЭСД на фоне фармакологической блокады РААС введением каптоприла. Изучение ионорегулирующей функции почек осуществляли клиренс-методом в условиях водного 2-часового диуреза.

**Результаты.** Фармакологическая блокада РААС у крыс с аллоксан-индуцированным ЭСД вызывала усиление натрийуреза на всех стадиях эксперимента: увеличивалась концентрация ионов натрия в моче, его экскреция и клиренс. На 11-й день ЭСД возрастал фильтрационный заряд натрия с развитием гипонатриемии, уменьшались стандартизированные по объему клубочкового фильтрата (КФ) проксимальная и дистальная реабсорбция натрия, угнетался калийурез, возрастал

клиренс безнатриевой воды. При 26-дневном ЭСД снижались фильтрационный заряд натрия, его абсолютная и относительная реабсорбция, стандартизированная по КФ дистальная реабсорбция натрия возрастала. Возрастала калийурез. При 46-дневном ЭСД уменьшался фильтрационный заряд натрия, усиливалась гипонатриемия. Абсолютная и относительная реабсорбция натрия уменьшались за счет как проксимальной, так и дистальной. Усиливался калийурез, уменьшался клиренс безнатриевой воды.

**Выводы.** Потери натрия с мочой при 11-дневном ЭСД возрастают из-за клубочковой гиперfiltrации, которая вызывает функциональное ослабление силы канальцево-канальцевой связи и относительную дисфункцию дистального отдела нефрона, подчеркивая ренопротекторное влияние РААС на ионорегулирующую функцию почек. Уменьшение общего реабсорбционного потенциала канальцевого отдела нефрона в динамике развития ЭСД отражается на проксимальных канальцах, а сохранный при 26-дневном ЭСД канальцево-канальцевый баланс свидетельствует о функциональной состоятельности дистальных канальцев. Патологическая активация РААС и ослабление ауторегуляции почечного кровотока по принципу канальцево-клубочковой обратной связи может служить иницирующим фактором развития тубулярных нарушений при аллоксановом диабете 26-дневной длительности с последующим прогрессированием при 46-дневном ЭСД.

#### PECULIARITIES OF IONOREGULATORY RENAL FUNCTION OF RATS IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS DEVELOPMENT WITH UNDERLYING PHARMACOLOGICAL BLOCADE OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM

*O.A. Olenovych*

**The aim of the study** – to explore the role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the disturbance of ionoregulatory renal function in alloxan-induced experimental diabetes mellitus (EDM).

**Material and methods.** The experiments were carried out on 78 white non-linear mature male rats with 11-, 26- and 46-day long alloxan-induced EDM with underlying pharmacological blockade of RAAS by administration of kaptopril. The study of ionoregulating function of the kidneys was provided by the clearance method under the condition of water 2-hour diuresis.

**Results.** Pharmacological blockade of RAAS in rats with alloxan-induced EDM caused an intensification of natriuresis at all stages of the experiment: increased urinary concentration of sodium ions, its excretion and clearance. On the 11th day of EDM, the sodium filtration charge increased with the development of hyponatremia, proximal and distal sodium reabsorption standardized in volume of glomerular filtrate (GF) decreased, kaliuresis was suppressed, and sodium-free water clearance elevated. In case of 26-day long EDM, the sodium filtration charge decreased, its absolute and relative reabsorption, the distal sodium reabsorption standardized by GF increased. Kaliuresis increased. In 46-day long EDM, the sodium filtration charge decreased, and hyponatremia enhanced. Absolute and relative sodium reabsorption reduced due to both – proximal and distal. Kaliuresis augmented, the clearance of sodium-free water declined.

**Conclusions.** The increase in urinary sodium loss during the 11-day EDM is stipulated by glomerular hyperfiltration, causing a functional weakening of the tubulotubular balance and relative dysfunction of the distal segment of the nephron, emphasizing the renoprotective effect of RAAS on ionoregulatory function of the kidneys. The decrease in the total reabsorption potential of the tubular segment of the nephron in the dynamics of EDM development reflects on the proximal tubules, and preserved tubulotubular balance certifies functional intactness of the distal tubules in 26-day long EDM. RAAS pathological activation and attenuation of the renal blood flow autoregulation by tubuloglomerular feedback may serve as an initiating factor in the development of tubular disorders in 26-day long alloxan diabetes with following progression in 46-day long EDM.

#### **Key words:**

*experimental diabetes mellitus, alloxan, kaptopril, ionoregulatory renal function, renin-angiotensin-aldosterone system.*

Clinical and experimental pathology 2020. Vol.19, №4 (74). P. 42-52.

#### **Вступ**

Провідна роль у патогенезі хронічної хвороби нирок належить ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС), яка бере участь у підтримці водно-сольового гомеостазу, рівня артеріального тиску, забезпечує нирковий та серцево-судинний

баланс і володіє низкою специфічних ефектів [1, 2, 3, 4, 5]. Чисельні клінічні та експериментальні дослідження довели, що прогресування ниркової недостатності більш суттєво зумовлене вторинними гемодинамічними та метаболічними факторами, ніж активністю первинного патологічного процесу [2, 4].

При цьому ангіотензин II (Ang II) відіграє ключову роль у прогресивному зниженні функції нирок завдяки гемодинамічним та «негемодинамічним» механізмам [3, 5, 6]. Ренін-ангіотензин-альдостероновий каскад запускається при викиді ренину юкстагломерулярними клітинами нирок [2, 4]. Останній каталізує в печінці перетворення ангіотензиногена на ангіотензин I. Далі, уже локально, у тканинах відбувається перетворення ангіотензину I в активну форму – Ang II – за участі ангіотензин I-перетворюючого ферменту (АПФ). Продукція та викид альдостерону, скорочення аферентної та еферентної артеріол, проксимальна канальцева реабсорбція натрію, пригнічення парасимпатичної нервової системи, стимуляція  $\beta$ -адренорецепторів, посилення протеїнурії – ось далеко не повний перелік ефектів, викликаних Ang II.

Водночас слід враховувати факт наявності, окрім циркулюючої, локальної «тканинної» ренін-ангіотензинової системи нирок [4, 7, 8]. Доведено, що інтраренальна РАС є потужним фактором паракринної регуляції ниркових функцій і патофізіології ренопатій [7, 8]. Припускають, що саме порушення активації тканинної РАС долучається до розвитку ниркової патології, навіть за нормальної циркулюючої ланки цієї системи.

У нирці надзвичайно висока концентрація ангіотензиногена та найвищі в організмі концентрації АПФ. АПФ локалізується, переважно, на мікроворсинках звивистих проксимальних канальців, у прямих проксимальних канальцях та в ендотелії ниркових кровоносних судин [7, 8]. Концентрації Ang II у тубулярній рідині проксимальних канальців у 1000 разів вищі, ніж у кровоплинні [4, 8]. Інтраренальний Ang II формується з ангіотензину I, що надходить із крові, та ангіотензину I, що утворюється безпосередньо в самій нирковій тканині [7, 8]. Причому вміст внутрішньониркового Ang II зростає набагато інтенсивніше, ніж у циркуляції, навіть за умов зниження рівня ниркового ренину на тлі діабетичної хвороби нирок чи інших нефропатій, коли активність РАС у циркуляції може бути пригнічена. Вважають, що клітини проксимальних канальців секретують Ang II або його прекурсори до канальцевої рідини для стимуляції АТ1-рецепторів. Гістохімічно встановлено рясне представлення зазначених рецепторів на люменальній поверхні клітин проксимальних та дистальних канальців, гладкої мускулатури аферентної та еферентної артеріол та мезангіальних клітин клубочків. АТ1-рецептори, у свою чергу, стимулюють канальцеву реабсорбцію натрію – потужного учасника та регулятора ниркових функцій. Окрім того, в експериментальному дослідженні доведено, що локально синтезований АТ II є модулятором фібросклеротичних змін у нирковій тканині [1]. Водночас Ang II стимулює утворення в надниркових залозах альдостерону, який значною мірою долучається як до системних гемодинамічних, так і до локальних механізмів регуляції іонорегулювальної функції нирок.

Виходячи з патофізіології РААС, стає очевидним, що її мультифакторний вплив на ренальні функції вимагає детального вивчення на різних стадіях прогресування нефропатій із метою виокремлення патологічних факторів, які своїм розвитком безпосередньо завдячують РААС, та процесів, які є гемодинамічними наслідками її впливу [3, 4, 5].

Незважаючи на чисельні наукові відомості щодо патогенетичної ролі РААС у прогресуванні діабетичної хвороби нирок (ДХН) [9], рівень та характер залучення РААС на окремих стадіях розвитку ДХН все ще вимагає деталізації.

### Мета роботи

Дослідити роль РААС у порушенні іонорегулювальної функції нирок при експериментальному алоксан-індукованому цукровому діабеті.

### Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведені на 78 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 внутрішньочеревного введення 48 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, 25 та 45 діб після введення діабетогенної речовини щурів виводили з експерименту (групи 1.1, 1.2, 1.3 відповідно). З метою визначення ролі РААС у патогенезі ренальних дисфункцій на тлі цукрового діабету 24-м алоксан-діабетичним щурам на 11-й, 26-й та 46-й день експерименту (групи 2.1, 2.2, 2.3) (по 8 тварин у кожній) внутрішньочеревно вводили водний розчин інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) каптоприлу (Captopril, КРКА, Словенія) у дозі 10 мг/кг маси тіла. Через 2 години після введення іАПФ усім щурам з алоксановим діабетом відповідної тривалості, а також 30 контрольним тваринам (по 10 у кожній на кожній стадії експерименту), проводили навантаження водогінною водою в об'ємі 5% маси тіла, сечу збирали упродовж 2 годин, здійснювали евтаназію шляхом декапітації під легким ефірним знеболенням. У пробах крові визначали рівень глюкози та враховували в подальшому лише показники щурів зі стійкою гіперглікемією, що сягала понад 7,0 ммоль/л.

Аналіз проб сечі та плазми крові надав змогу оцінити діяльність судинно-клубочкового апарату, проксимального та дистального канальцевих відділів нефрону кліренс-методом [10, 11, 12]. Концентрацію іонів натрію та калію у пробах сечі та плазми крові визначали методом фотометрії полум'я на «ФПЛ-1» із подальшим розрахунком (з урахуванням водного індукованого 2-годинного діурезу та кліренсу ендogenous креатиніну) показників екскреції електролітів, інтенсивності їх фільтрації, абсолютної та відносної реабсорбції, кліренсу та

концентраційного індексу, їх проксимального та дистального ниркового транспорту, а також кліренсу безнатрієвої води [11, 12].

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» [13].

Дослідження проводили із дотриманням 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».

### Результати та їх обговорення

Аналіз змін функцій нирок після фармакологічної блокади РААС у щурів з 11-денною моделлю

алоксанового діабету показав, що введення каптоприлу не вплинуло на сечову концентрацію іонів натрію, яка у 5,5 раза перевищувала контрольне значення і відображала загальну тенденцію до натрійуретичної реакції нирок на цьому етапі прогресування ренопатії (табл. 1). Зокрема, введення щурам з 11-денним ЕЦД каптоприлу на 40,0% збільшило екскрецію натрію, хоч стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату (КФ) вона виявилася меншою за показник алоксан-діабетичних щурів групи 1.1. Кліренс іонів натрію внаслідок дії каптоприлу зростав на 48,3%, супроводжуючись розвитком гіпонатріємії – концентрація іонів натрію у плазмі крові алоксан-діабетичних щурів групи 2.1 була на 9,8% меншою порівняно з показником тварин експериментальної групи 1.1, хоч концентраційний індекс іонів натрію у тварин із модельованим 11-денним алоксановим діабетом у відповідь на введення каптоприлу достовірно не змінювався.

Таблиця 1

### Характеристика іонорегулювальної функції нирок у щурів з 11-денним алоксан-індукованим експериментальним діабетом за умов фармакологічної блокади РААС ( $X \pm Sx$ )

Показник	Контроль, n=10	Група, кількість тварин	
		11-денний алоксановий діабет (група 1.1), n=8	11-денний алоксановий діабет + каптоприл (група 2.1), n=8
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,72±0,05	3,94±0,16 p<0,001	3,96±0,31 p<0,001 p <sub>1</sub> =1,00
Екскреція іонів натрію, мкмоль за 2 год.	2,09±0,18	13,48±0,76 p<0,001	18,87±1,56 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01
Стандартизована екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,59±0,03	2,78±0,30 p<0,001	2,68±0,39 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,6
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	123,00±2,03	121,88±7,69 p>0,8	110,00±1,42 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,09
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	0,006±0,001	0,034±0,004 p<0,001	0,036±0,003 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,6
Фільтраційний заряд натрію, мкмоль/хв.	43,39±1,82	63,61±8,08 p>0,07	82,81±6,31 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,1
Абсолютний каналцевий транспорт іонів натрію, мкмоль/хв.	43,37±1,82	63,50±8,08 p>0,07	82,65±6,32 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,1
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,96±0,003	99,80±0,03 p<0,001	99,71±0,05 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,1
Кліренс іонів натрію, мл за 2 год.	0,017±0,002	0,116±0,015 p<0,001	0,172±0,014 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01



Кліренс безнатрієвої води, мл за 2 год.	2,92±0,15	3,31±0,16 p<0,05	4,73±0,40 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль за 2 год.	4,85±0,21	7,21±0,95 p>0,07	9,40±0,76 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,1
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль за 2 год.	357,60±15,10	405,88±36,38 p>0,1	521,56±45,34 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	11,45±0,18	11,48±0,74 p>0,5	10,37±0,13 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,09
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,85±0,03	0,68±0,07 p<0,05	0,61±0,07 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,5
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	10,45±0,52	21,31±1,59 p<0,001	15,50±0,61 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
Екскреція іонів калію, мкмоль за 2 год.	30,34±1,50	72,26±4,95 p<0,001	74,61±4,54 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,5
Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі, од.	0,070±0,005	0,194±0,019 p<0,001	0,253±0,012 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05

**Примітки:** оцінку міжгрупових відмінностей здійснювали за допомогою непараметричного критерію Мана-Уїтні; p – вірогідність розбіжності показників відносно контролю; p<sub>1</sub> – вірогідність розбіжності показників з групою 1.1.

Подальший аналіз змін транстубулярного транспорту іонів натрію виявив істотне зростання – на 30,2% – його фільтраційного заряду порівняно з показником алоксан-діабетичних щурів групи 1. Це, у свою чергу, закономірно викликало зростання абсолютного каналцевого транспорту катіону. Ренальна відповідь на введення каптоприлу щурам із модельованим 11-денним алоксановим діабетом стосувалася збільшення як проксимальної реабсорбції іонів натрію (на 11,4% проти відповідного показника у алоксан-діабетичних тварин групи 1.1), так і дистального транспорту катіону (на 28,5% відповідно). Водночас стандартизація зазначених параметрів за об'ємом КФ виявила протилежні зміни – зменшення тубулярного транспорту обох локалізацій (на 9,7 та 10,3% відповідно), а також пригнічення відносної реабсорбції іонів натрію у алоксан-діабетичних щурів на тлі фармакологічної блокади РААС. Калійурична реакція нирок щурів з 11-денною моделлю алоксанового діабету зазнавала обмежень за дії каптоприлу (на 27,3%), причому екскреція іонів калію залишалася практично незмінною. У результаті, коефіцієнт співвідношення іонів натрію і калію в сечі після введення каптоприлу зростав на 30,4%, а кліренс безнатрієвої води – на 48,3%.

Встановлене нами для цукрового діабету

посилення екскреції натрію завдячує, ймовірно, неспроможності проксимальних сегментів нефрону, де очікується реабсорбції від 2/3 до 3/4 профільтрованої рідини й такої ж кількості натрію, адаптуватися до перевантаження нефрону ультрафільтратом із високим фільтраційним зарядом натрію [14]. Це спричиняє надходження з просвіту проксимальних каналців до петлі Генле та дистальних сегментів нефрону великих об'ємів внутрішньоканальцевої рідини та натрію, що закономірно викликає зростання загального обсягу дистальної реабсорбції натрію за механізмом каналцево-каналцевого балансу, який саме тоді не повністю компенсує фільтраційне перевантаження нефронів натрієм [8, 15, 16]. Тобто, інтенсифікація натрійурезу на тлі фармакологічної блокади РААС є закономірною реакцією нирок на зростання фільтраційного завантаження нефрону іонами натрію у відповідь на зниження вазоконстрикторних впливів ангіотензину II. Введення каптоприлу щурам з 11-денним ЕЦД, супроводжуючись збільшенням об'єму кінцевої сечі та зростанням швидкості клубочкової фільтрації [17], потенціює транстубулярний потік натрію та залучення максимального реабсорбційного потенціалу як проксимального, так і дистального відділів нефрону. Однак, за умов перевантаження фільтратом,

незважаючи на вельми потужні реабсорбційні можливості каналців щодо іонів натрію, проксимальна реабсорбція іонів натрію кожним окремим нефроном обмежується, викликаючи максимальне напруження каналцево-каналцевого зв'язку і відносну неспроможність дистальних каналців забезпечити збереження в організмі іонів натрію, що уникнули реабсорбції у проксимальних каналцях. Як наслідок, розвивається гіпонатріємія. Оскільки виділення калію з організму обумовлено секрецією клітинами збиральних трубок та дистального сегмента нефрону [7], відносна дисфункція останнього, ймовірно, відповідальна за деяке обмеження калійуричної реакції нирок щурів з 11-денним алоксановим діабетом на введення

каптоприлу. Водночас усе зазначене визначає провідну патогенетичну роль гломерулярної гіперфільтрації в ініціації пошкодження каналцевого апарату нирки за ЕЦД і підкреслює ренопротекторний вплив РААС та достатньо потужний на цій стадії експерименту каналцево-клубочковий зворотній зв'язок.

Аналіз змін електролітного балансу на 26-й день алоксан-індукованого ЕЦД показав, що тенденція до антинатрійурезу, незважаючи на істотний приріст фільтраційного заряду та абсолютного каналцевого транспорту катіону, завдячує компенсаторній мобілізації реабсорбтивного потенціалу тубулярного апарату нирок (табл. 2).

Таблиця 2

**Характеристика іонорегулювальної функції нирок у щурів із 26-денним алоксан-індукованим експериментальним діабетом за умов фармакологічної блокади РААС ( $X \pm Sx$ )**

Показник	Контроль, n=10	Група, кількість тварин	
		26-денний алоксановий діабет (група 1.2), n=8	26-денний алоксановий діабет + каптоприл (група 2.2), n=8
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,74±0,03	0,67±0,07 p>0,5	1,51±0,12 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль за 2 год.	2,52±0,12	2,52±0,26 p>0,7	5,62±0,51 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Стандартизована екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,60±0,03	0,14±0,02 p<0,001	0,37±0,03 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	124,25±1,75	114,06±2,63 p<0,01	111,56±1,83 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,4
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	0,006±0,001	0,006±0,001 p>0,7	0,014±0,001 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Фільтраційний заряд натрію, мкмоль/хв.	52,59±2,68	205,57±7,15 p<0,001	168,63±4,38 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01
Абсолютний каналцевий транспорт іонів натрію, мкмоль/хв.	52,57±2,67	205,55±7,15 p<0,001	168,58±4,39 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,96±0,002	99,99±0,001 p<0,001	99,97±0,003 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001
Кліренс іонів натрію, мл за 2 год.	0,020±0,001	0,022±0,002 p>0,6	0,051±0,006 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл за 2 год.	3,40±0,12	3,81±0,17 p>0,1	3,67±0,11 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,5

Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль за 2 год.	5,89±0,31	24,23±0,86 p<0,001	19,82±0,52 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль за 2 год.	421,82±16,14	432,01±15,47 p>0,5	408,65±11,09 p>0,5 p <sub>1</sub> >0,2
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль 100 мкл клубочкового фільтрату	11,58±0,17	11,20±0,26 p>0,2	10,93±0,18 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,4
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль 100 мкл клубочкового фільтрату	0,84±0,03	0,20±0,01 p<0,001	0,23±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	5,50±0,20	19,50±0,73 p<0,001	20,56±0,71 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,3
Екскреція іонів калію, мкмоль за 2 год.	18,80±0,99	74,92±5,05 p<0,001	76,04±1,64 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,8
Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі, од.	0,137±0,008	0,035±0,004 p<0,001	0,073±0,005 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001

**Примітки:** оцінку міжгрупових відмінностей здійснювали за допомогою непараметричного критерію Мана-Уїтні; p – вірогідність розбіжності показників відносно контролю; p<sub>1</sub> – вірогідність розбіжності показників з групою 1.2.

Ниркова регуляція натрієвого гомеостазу на цій стадії експерименту забезпечується, ймовірно, або максимально потужною реабсорбційною діяльністю проксимальних каналців, або ж інтенсифікацією альдостерон-залежної реабсорбції іонів натрію у дистальних каналцях для підтримки каналцево-каналцевого балансу. На користь останнього засвідчує посилення калійуричної реакції нирок на 26-денну алоксан-індуковану гіперглікемію. Водночас на тлі достовірного зростання реабсорбції іонів натрію як у проксимальних, так і в дистальних каналцях, приведена до одиниці діючого нефрону, вона виявилася достовірно зменшеною, переважно у дистальних відділах. При цьому достовірна гіпонатріємія, яку можна було б вважати опосередкованою причиною вазопресин-залежного антинатрійурезу, не узгоджується зі зростанням кліренсу осмотично вільної води на тлі 26-денного ЕЦД. Це, у свою чергу, закономірно викликає припущення щодо можливої нечутливості клітин ниркових каналців до АДГ через їх ушкодження або щодо тубулоінтерстиційних розладів, що унеможливають адекватне осмотичне концентрування сечі.

Фармакологічна блокада РААС викликала натрійуретичну реакцію нирок у щурів із 26-денним алоксан-індукованим експериментальним діабетом: концентрація іонів натрію в сечі зростала у 2,3 раза, кліренс та екскреторна фракція катіону – у 2,3 та 2,2 раза відповідно. Втрати іонів натрію з сечею за дії каптоприлу, тим не менш, не викликали розвитку гіпонатріємії, а концентраційний індекс іонів

натрію у алоксан-діабетичних щурів групи 2.2 був у 2,3 раза вищим за такий у тварин групи 1.2. На тлі зменшення на 18,0% фільтраційного завантаження нефрону натрієм, внаслідок дії каптоприлу, спостерігалось достовірне зниження як абсолютної, так і відносної реабсорбції електроліту (на 18,0 та 0,02% відповідно). Причому зменшувалася, переважно, проксимальна реабсорбція іонів натрію (на 18,2%), в т.ч. стандартизована за об'ємом КФ. Дистальний транспорт іонів натрію хоч і виявив тенденцію до обмеження, проте стандартизований за КФ збільшувався на 15,0%. Водночас калійурична реакція нирок тварин із 26-денним алоксановим діабетом зберігалася внаслідок дії каптоприлу. Однак коефіцієнт сечових концентрацій іонів натрію і калію після введення каптоприлу зростав у 2,1 раза, демонструючи очевидне переважання натрійурезу.

Відтак, внаслідок гальмування РААС знижувався натрій-затримувальний ефект альдостерону, і стандартизований за об'ємом КФ показник дистальної реабсорбції іонів натрію достовірно зростав на тлі обмеження проксимальної реабсорбції катіону, засвідчуючи, з одного боку, структурну неушкоженість дистального сегменту нефрону, з іншого – збережений каналцево-каналцевий баланс і регуляторні можливості нирок щодо натрієвого обміну. Заразом зменшення інтенсивності клубочкової фільтрації та фільтраційного заряду натрію, незважаючи на послаблення обмежувального впливу РААС, а також тенденція до наростання калійурії за цих умов, можуть слугувати ознакою

патологічної активації внутрішньониркової РАС, яка повністю не усувається застосуванням каптоприлу, та декомпенсації ауторегуляції ниркового кровотоку за принципом каналцево-клубочкового зворотнього зв'язку. При цьому зменшення АДГ-залежного кліренсу безнатрієвої води поряд із наростаючою за дії каптоприлу гіпонатріємією та, ймовірно, гіпоосмією, потребують подальшого вивчення щодо можливої ініціації формування тубулоінтерстиційного синдрому на цій стадії експерименту.

Оцінка іонорегулювальної функції нирок щурів із 46-денним алоксан-індукованим діабетом виявила посилення натрійурезу на тлі зростання фільтраційного завантаження нефрону іонами натрію (табл. 3). Загальна інтенсифікація транстубулярного транспорту натрію за умов

приведення до одиниці діючого нефрону виявилася достовірно пригніченою за інтенсивністю як у проксимальних, так і в дистальних каналцях. Це відображає розвиток розладів як каналцево-каналцевого балансу, так і тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку.

При фармакологічній блокаді РААС втрати іонів натрію набувають патологічного характеру. Незважаючи на зменшення на 24,5% фільтраційного завантаження нирок іонами натрію, натрійурез суттєво посилювався: концентрація іонів натрію в сечі за дії каптоприлу зростала у 9,2 раза, а екскреція катіону – у 9,5 раза. При цьому стандартизований за КФ натрійурез підвищувався у 13 разів, а кліренс іонів натрію зростав майже удесятеро (у 9,9 раза), сягаючи рівня, у 24,8 раза вищого за такий у групі контролю, та сприяючи посиленню гіпонатріємії.

Таблиця 3

**Характеристика іонорегулювальної функції нирок у щурів із 46-денним алоксан-індукованим експериментальним діабетом за умов фармакологічної блокади РААС ( $X \pm Sx$ )**

Показник	Контроль, n=10	Група, кількість тварин	
		46-денний алоксановий діабет (група 1.3), n=8	46-денний алоксановий діабет + каптоприл (група 2.3), n=8
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,56±0,06	1,12±0,16 p<0,01	10,35±3,14 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01
Екскреція іонів натрію, мкмоль за 2 год.	1,74±0,11	3,99±0,57 p<0,001	37,89±13,29 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01
Стандартизована екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,45±0,05	0,33±0,05 p>0,1	4,28±1,72 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	129,25±1,71	113,13±2,62 p<0,001	109,69±1,60 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,3
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	0,004±0,001	0,010±0,001 p<0,01	0,094±0,029 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01
Фільтраційний заряд натрію, мкмоль/хв.	55,23±6,02	144,69±15,26 p<0,001	109,32±6,16 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,09
Абсолютний каналцевий транспорт іонів натрію, мкмоль/хв.	55,21±6,02	144,66±15,26 p<0,001	109,01±6,23 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,09
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,97±0,003	99,98±0,004 p>0,3	99,67±0,133 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01
Кліренс іонів натрію, мл за 2 год.	0,014±0,001	0,035±0,005 p<0,001	0,347±0,123 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01
Кліренс безнатрієвої води, мл за 2 год.	3,27±0,22	3,56±0,12 p>0,2	2,99±0,23 p>0,4 p <sub>1</sub> >0,05



Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль за 2 год.	6,20±0,69	16,96±1,82 p<0,001	12,75±0,75 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,09
Дистальний транспорт іонів натрію, ммоль за 2 год.	424,08±31,99	403,22±18,03 p>0,9	326,35±20,73 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/100 мкл клубочкового фільтрату	12,07±0,18	11,03±0,27 p<0,01	10,65±0,18 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,3
Дистальний транспорт іонів натрію, ммоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,85±0,03	0,28±0,02 p<0,001	0,28±0,03 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,9
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	9,90±0,74	11,63±0,97 p>0,2	14,50±2,17 p>0,07 p <sub>1</sub> >0,1
Екскреція іонів калію, ммоль за 2 год.	31,44±1,75	41,63±3,61 p<0,05	47,46±8,80 p>0,09 p <sub>1</sub> >0,6
Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі, од.	0,057±0,005	0,100±0,014 p<0,01	0,695±0,145 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01

**Примітки:** оцінку міжгрупових відмінностей здійснювали за допомогою непараметричного критерію Мана-Уїтні; p – вірогідність розбіжності показників відносно контролю; p<sub>1</sub> – вірогідність розбіжності показників з групою 1.3.

Відповідно до тенденції змін фільтраційного заряду, абсолютна реабсорбція іонів натрію після введення каптоприлу суттєво зменшувалась на 24,6% та знижувалась його відносна реабсорбція щодо алоксан-діабетичних щурів групи 1.3 (на 0,3%). Аналіз змін реабсорбційного потенціалу каналцевого апарату нирок, як причини зміни інтенсивності натрійурезу, у щурів цієї експериментальної групи виявив пригнічення як проксимальної, так і дистальної реабсорбції іонів натрію (на 24,8% та 19,1% відповідно). Водночас проксимальний транспорт іонів натрію виявився меншим за перерахунок показника на 100 мкл КФ (на 3,5% відносно рівня алоксан-діабетичних щурів групи 1.3), тоді як стандартизований показник дистальної реабсорбції катіону після введення каптоприлу не змінився. За рахунок приросту екскреторної фракції іонів натрію коефіцієнт співвідношення сечових концентрацій іонів натрію і калію внаслідок впливу каптоприлу істотно зростає, усеремеро перевищуючи зазначений показник алоксан-діабетичних щурів групи 1.3. При цьому слід відзначити й незначне посилення калійурезу – вміст іонів калію в сечі алоксан-діабетичних щурів після фармакологічної блокади РААС збільшувався на 24,7%. Кліренс безнатрієвої води на тлі таких змін іоноуретичної реакції нирок тварин із 46-денним алоксановим діабетом зменшувався після фармакологічної блокади РААС на 16,0% відносно рівня алоксан-діабетичних щурів групи 1.3.

За збереженої ауторегуляції водно-електролітного гомеостазу, виникнення гіпонатріємії мало б

викликати затримку натрію і, відповідно, зменшило б його екскрецію з сечею. Гіпонатріємія, виявлена на 46-й день ЕЦД, натомість супроводжується зростанням сечової концентрації іонів натрію, що засвідчує про зрив регуляторного впливу РААС та створює враження неадекватної секреції альдостерону за цієї тривалості ЕЦД. Фармакологічна блокада РААС виявляє послаблення каналцево-каналцевого балансу, що може вказувати на розвиток тубулопатії, а вазопресин-залежна затримка вільної води на тлі інтенсифікації салурезу, ймовірно, є наслідком порушень інтерстицію і створення високого осмотичного градієнту між мозковою речовиною нирок і фільтратом у збиральних трубках нефрону.

### Висновки

Фармакологічна блокада РААС у щурів з алоксан-індукованим ЕЦД викликає посилення натрійурезу на всіх стадіях експерименту. Водночас зростання втрат натрію з сечею за 11-денного алоксан-індукованого ЕЦД, у першу чергу, завдячує властивій початковим стадіям діабетичної нирки клубочкової гіперфільтрації, що є ініціюючим фактором для каналцевого апарату діабетичної нирки і викликає функціональне послаблення сили каналцево-каналцевого зв'язку та відносну дисфункцію дистального відділу нефрону, відтак підкреслюючи ренопротекторний вплив РААС на іонорегулювальну функцію нирок на цій стадії експерименту. Зменшення загального реабсорбційного потенціалу каналцевого відділу нефрону в динаміці розвитку ЕЦД відображається першочергово

на проксимальних каналцях, а збережений за 26-денного ЕЦД каналцево-каналцевий баланс засвідчує функціональну неушкодженість дистальних каналців. Патологічна активація РААС та ослаблення ауторегуляції ниркового кровотоку за принципом каналцево-клубочкового зворотнього зв'язку може слугувати ініціюючим фактором розвитку тубулярних порушень при алоксановому діабеті 26-денної тривалості з подальшим прогресуванням при 46-денному ЕЦД.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективними вважаємо дослідження впливу циркулюючої та тканинної ланок РААС на формування тубулоінтерстиційного синдрому на різних термінах алоксан-індукованого діабету для подальшого аналізу його ролі у прогресуванні діабетичної хвороби нирок.

### Список літератури

1. Щербань НА, Целуйко СС, Ландышев ЮС. Ренин-ангіотензин-альдостеронова система: ее роль в развитии микрогемодинамических нарушений в респираторной системе у нефрологических больных. Тихоокеанский медицинский журнал. 2014;1:78-81.
2. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:317-25. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.091
3. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirosou M, Coffman TM. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol.* 2014;4(3):1201-28. doi: 10.1002/cphy.c130040
4. Takimoto-Ohnishi E, Murakami K. Renin-angiotensin system research: from molecules to the whole body. *J Physiol Sci.* 2019;69(4):581-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00679-4>
5. Urushihara M, Kagami S. Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the progression of renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(9):1471-9. doi: 10.1007/s00467-016-3449-7
6. Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия ренопротекции. *Нефрология.* 2002;6(3):10-4. doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-3-10-14>
7. Наточин ЮВ. Основы физиологии почки. Ленинград: Медицина; 1982. 208 с.
8. Yang T, Xu C. Physiology and Pathophysiology of the Intrarenal Renin-Angiotensin System: An Update. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1040-9. doi: 10.1681/ASN.2016070734
9. Rein J, Bader M. Renin-Angiotensin System in Diabetes. *Protein Pept Lett.* 2017;24(9):833-40. doi: 10.2174/0929866524666170728144357
10. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ, Жариков АЮ. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных. *Нефрология.* 2009;13(3):52-62. doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-3-52-62>
11. Шюк О. Функциональное исследование почек. Прага: Авиченум; 1981. 344 с.
12. Магальяс ВМ, Міхеев АО, Роговий ЮС. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. Чернівці; 2001. 42 с.

13. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с.
14. Boychuk TM, Olenovych OA, Gozhenko AI. Peculiarities of ionoregulatory renal function disorder in case of diabetes mellitus. *PharmacologyOnline* [Internet]. 2016[cited 2021 Jan 17];3:1-5. Available from: [http://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/13523/1/PhOL\\_2016\\_3\\_A001\\_1\\_A\\_Olenovych\\_Boychuk.pdf](http://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/13523/1/PhOL_2016_3_A001_1_A_Olenovych_Boychuk.pdf)
15. Пішак ВП, Гоженко АІ, Роговий ЮС. Тубуло-інтерстиційний синдром. Чернівці: Медакадемія; 2002. 221 с.
16. Пішак ВП, Роговий ЮС, Бойчук ТМ, Халатурник МВ. Стан клубочково-каналцевого і каналцево-каналцевого балансу за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії. *Одеський медичний журнал.* 2004;2:24-7.
17. Оленович ОА. Ренин-ангіотензинова система в регуляції екскреторної функції нирок за експериментального цукрового діабету. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2020;16(8):76-82. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222880>

### References

1. Shcherban NA, Tseluiko SS, Landyshev YS. Renin-angiotensin-aldosterone system: its role in development of microhemodynamic disorders in the respiratory system of nephrological patients. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014;1:78-81. (in Russian)
2. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:317-25. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.091
3. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirosou M, Coffman TM. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol.* 2014;4(3):1201-28. doi: 10.1002/cphy.c130040
4. Takimoto-Ohnishi E, Murakami K. Renin-angiotensin system research: from molecules to the whole body. *J Physiol Sci.* 2019;69(4):581-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00679-4>
5. Urushihara M, Kagami S. Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the progression of renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(9):1471-9. doi: 10.1007/s00467-016-3449-7
6. Essaian AM. Tkaneyaya renin-angiotenzinovaya sistema pochki. Novaya strategiya renoproteksii [The tissue renin-angiotensin system of the kidney. A new strategy of renoprotection]. *Nephrology.* 2002;6(3):10-4. doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-3-10-14> (in Russian)
7. Natochin YuV. Osnovy fiziologii pochki [Fundamentals of Kidney Physiology]. Leningrad: Meditsina; 1982. 208 p. (in Russian)
8. Yang T, Xu C. Physiology and Pathophysiology of the Intrarenal Renin-Angiotensin System: An Update. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1040-9. doi: 10.1681/ASN.2016070734
9. Rein J, Bader M. Renin-Angiotensin System in Diabetes. *Protein Pept Lett.* 2017;24(9):833-40. doi: 10.2174/0929866524666170728144357
10. Bryukhanov VM, Zverev YF, Lampatov VV, Zharikov AYU. Metodicheskie podkhody k izucheniyu funktsii pochek v eksperimente na zhivotnykh [Methodical approaches to the study of renal function in animal experiments]. *Nephrology.* 2009;13(3):52-62. doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-3-52-62> (in Russian)

11. Shyuk O. Funktsional'noe issledovanie pochek [Examination of kidney function]. Praga: Avitsenum; 1981. 344 p. (in Russian)
12. Mahalias VM, Mikhieiev AO, Rohovyi YuYe. Suchasni metodyky eksperymental'nykh ta klinichnykh doslidzhen' tsentral'noi naukovy-doslidnoi laboratorii Bukovyns'koi derzhavnoi medychnoi akademii [Modern methods of experimental and clinical studies of the central research laboratory of Bukovinian State Medical Academy]. Chernivtsi; 2001. 42 p. (in Ukrainian)
13. Rebrova OYu. Statisticheskyy analiz meditsynskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 p. (in Russian)
14. Boychuk TM, Olenovych OA, Gozhenko AI. Peculiarities of ionoregulatory renal function disorder in case of diabetes mellitus. PharmacologyOnline [Internet]. 2016[cited 2021 Jan 17];3:1-5. Available from: [http://dSPACE.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/13523/1/PhOL\\_2016\\_3\\_A001\\_1\\_A\\_Olenovych\\_Boychuk.pdf](http://dSPACE.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/13523/1/PhOL_2016_3_A001_1_A_Olenovych_Boychuk.pdf)
15. Pishak VP, Hozhenko AI, Rohovyi YuYe. Tubulo-interstytsiynyi syndrom [Tubulo-interstitial syndrome]. Chernivtsi: Medakademii; 2002. 221 p. (in Ukrainian)
16. Pishak VP, Rohovyi YuYe, Boichuk TM, Khalaturnyk MV. Stan klubochkovo-kanal'tsevoho i kanal'tsevo-kanal'tsevoho balansu za umov rozvytku hostroi hemichnoi hipoksii [The state of glomerular-tubular and tubular-tubular balance under conditions of acute hemic hypoxia]. Odes'kyi medychnyi zhurnal. 2004;2:24-7. (in Ukrainian)
17. Olenovych OA. Renin-anhiotenzynova sistema v rehuliatcii ekskretornoj funktsii nyrok za eksperymental'noho tsukrovoho diabetu [Renin-angiotensin system in the regulation of renal excretory function in case of experimental diabetes mellitus]. International Journal of Endocrinology. 2020;16(8):76-82. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222880> (in Ukrainian)

### Відомості про авторів:

Оленович О.А. – к.мед.н., доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці, Україна.  
<https://orcid.org/0000-0002-9824-8885>

### Сведения об авторах:

Оленович О.А. – к.мед.н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

### Information about authors:

Olenovych O.A. – PhD, MD; Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

*Стаття надійшла до редакції 18.11.2020 р.*

*Рецензент – проф. Роговий Ю.С.*

*© О.А. Оленович, 2020*

