

УДК 612.460

ВЛИЯНИЕ МИМЕТИКА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 НА ЭКСКРЕЦИЮ НАТРИЯ И ВОДЫ ПОЧКАМИ ПРИ НОРМОГЛИКЕМИИ И ГИПЕРГЛИКЕМИИ

© 2019 г. А. В. Кутина¹, *, Е. В. Балботкина¹, Т. А. Каравашкина¹, Е. И. Шахматова¹

¹ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: kutina_anna@mail.ru

Поступила в редакцию 05.10.2018 г.

После доработки 09.01.2019 г.

Принята к публикации 03.04.2019 г.

Инкретины – гормоны с широким спектром биологической активности. Изучено соотношение гликемического действия миметика глюкагоноподобного пептида-1 и его влияния на экскрецию натрия и воды почками. Показано, что оба эффекта зависят от исходной концентрации глюкозы в крови. При нормогликемии эксенатид не оказывал влияния на уровень сахара в крови, но существенно усиливал выведение натрия и реабсорбцию осмотически свободной воды почками. При гипергликемии под действием эксенатида происходила нормализация концентрации глюкозы в крови, экскреция натрия почками и реабсорбция осмотически свободной воды усиливались в меньшей степени. Эта закономерность выявлена как у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, так и у крыс с гипергликемией, вызванной внутрибрюшинным введением глюкозы.

Ключевые слова: гипергликемия, глюкагоноподобный пептид-1, натрий, осмотически свободная вода, почка, сахарный диабет, эксенатид.

DOI: 10.1134/S0131164619040088

Инкретины – гормоны желудочно-кишечного тракта, участвующие в регуляции углеводного обмена. Их эффекты были обнаружены в начале прошлого века, а сам термин инкретин предложен *La Barre* в 1932 г. для обозначения активности экстракта слизистой кишечника, введение которого вызывало снижение уровня глюкозы в крови [1]. Основными инкретинами являются глюкозозависимый инсулинотропный полипептид и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), структура которых была идентифицирована в 1973 и 1985 гг. [1]. 50–70% постпрандиальной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы зависит от ГПП-1 [2]. Кроме того, ГПП-1 является метаболическим сигналом для глюкозозависимой супрессии глюкагона α -клетками, замедления опорожнения желудка, подавления аппетита [3]. На основе инкретинов были разработаны лекарственные средства для лечения сахарного диабета 2 типа (инкретиномиметики, глиптины) [3–5]. Эксперименты на животных и опыт клинического применения миметиков ГПП-1 показывают, что функции инкретинов значительно шире, чем регуляция углеводного обмена [6]. Установлено, что рецепторы ГПП-1 расположены не только в β - и α -клетках поджелудочной железы, но также в

печени, сердце, головном мозге, почках. На животных экспериментально подтверждено участие ГПП-1 в регуляции водного и солевого гомеостаза [7]. Описано натрийуретическое действие ГПП-1 и миметиков инкретина [8], а также влияние на экскрецию других ионов и воды [7, 9].

Принципиальной физиологической проблемой является вопрос о встраивании конкретного регуляторного процесса в общую систему регуляций в целостном организме, о механизмах взаимодействия различных гормонов и биологически активных веществ. Ранее было показано, что в регуляции водно-солевого обмена эффект инкретинов накладывается на действие других гормонов, что обеспечивает восстановление гомеостаза даже при разнонаправленных сдвигах параметров внутренней среды. Инкретины ускоряют экскрецию натрия и реабсорбцию воды при гиперосмии, выведение хлоридов – при гиперхлоремии, воды – при гипоосмии и гипергидратации и т.д. [9]. Гипергликемия может приводить к сдвигам электролитного состава крови [10] и менять направленность и/или выраженность эффекта миметиков инкретина на почку [11]. Представляло интерес оценить, каково соотношение гипогликемического эффекта инкретина и его влияния

на экскрецию почками ионов и воды. Проведено исследование влияния миметика инкретин эксенатида на функции почек при разных уровнях глюкозы в крови — обследованы пациенты с сахарным диабетом 2 типа и здоровые крысы с гипергликемией, вызванной парентеральным введением глюкозы.

МЕТОДИКА

В обследовании принимали участие 20 женщин с сахарным диабетом 2 типа. Возраст пациентов варьировал от 34 до 66 лет, длительность заболевания от 1 г. до 30 лет. Больные находились на стационарном лечении в Ленинградской областной клинической больнице. Базисная терапия сахарного диабета 2 типа у всех включала диету и сахаропонижающие препараты. Никто из больных ранее не получал миметиков инкретин.

В день исследования пациенты не принимали лекарственных препаратов и не получали завтрак, чтобы избежать стимуляции секреции ГПП-1. Сбор мочи проводили перед и после введения эксенатида при произвольных мочеиспусканиях; регистрировали время, в течение которого накапливали каждую пробу мочи, и ее объем. Сразу после получения первой утренней порции мочи (приблизительно в период с 8:00 до 8:30 утра), которую использовали для оценки исходных параметров функции почек у каждого конкретного больного, у пациентов забирали кровь из локтевой вены для биохимических исследований, измеряли уровень глюкозы в капиллярной крови и подкожно вводили эксенатид (“Баета”, AstraZeneca, Великобритания) в дозе 5 мкг однократно. После введения эксенатида пробы мочи собирали в течение 2 ч и в конце периода наблюдения еще раз определяли уровень глюкозы.

Эксперименты проводили на 40 самках крыс линии Вистар массой тела 180–230 г. Крыс содержали в пластиковых клетках с древесно-стружечной подстилкой (5 крыс в клетке). Они получали стандартный гранулированный корм (ООО “Лаборагоркорм”, Россия) и воду *ad libitum*. Вечером накануне эксперимента корм забирали, но сохраняли свободный доступ к воде. В конце каждого эксперимента животных возвращали в клетки вивария и использовали в последующих экспериментах не ранее, чем через неделю.

Для моделирования гипергликемии у крыс использовали внутрибрюшинную инъекцию 0.15 г D-глюкозы (“Экрос”, Россия) на 100 г массы тела (м. т.) в виде 50%-го раствора [12]. Эксенатид вводили внутримышечно в дозе 0.2 мкг в 0.1 мл на 100 г м. т., для чего препарат “Баета” разводили физиологическим раствором в 120 раз. Для анализа динамики гликемии при действии эксенатида у животных забирали пробы капиллярной кро-

ви из хвоста перед и через 15, 30 и 60 мин после внутрибрюшинного введения раствора глюкозы; эксенатид или его растворитель инъецировали за 15 мин до нагрузочной пробы. Для изучения функции почек при действии миметика инкретина эксенатида вводили интактным животным или одновременно с внутрибрюшинной инъекцией раствора глюкозы. Мочеотделение регистрировали при спонтанных мочеиспусканиях в течение 4 ч, для чего животных помещали в индивидуальные клетки с проволочным полом, воронкой и мерной пробиркой. Для анализа осмоляльности и электролитного состава сыворотки пробы крови забирали из общей сонной артерии под золетилловым наркозом (внутримышечно 5 мг на 100 г м. т. “Золетил”, Virbac, Франция) в отдельных экспериментах — до и через 5 и 30 мин после внутрибрюшинной нагрузки глюкозой. Число животных в каждой серии составило 10.

В пробах сыворотки крови и мочи определяли осмоляльность криоскопическим методом на микро-осмометре 3300 (*Advanced Instruments*, США), концентрацию натрия и калия — на пламенном фотометре *Sherwood-420* (*Sherwood Scientific*, Великобритания) и ионоселективном блоке автоматического биохимического анализатора *Erba XL-200* (*Erba Lachema*, Чехия). Определение креатинина в моче и сыворотке крови проводили кинетическим методом по реакции Яффе, глюкозы в сыворотке — глюкозооксидазным методом на автоматическом биохимическом анализаторе. Концентрацию глюкозы в капиллярной крови измеряли с помощью глюкометра *Accu-Chek Performa* (*Roche Diagnostics*, Германия). Уровень гликированного гемоглобина определяли на анализаторе *D-10* (*BIO-RAD*, США).

Использовали следующие показатели, характеризующие функциональные способности почек: $U_{Na}V$ — экскреция ионов натрия, C_{Osm} — очищение от осмотически активных веществ, C_{Na} — клиренс ионов натрия, $T_{H_2O}^C$ — реабсорбция осмотически свободной воды. Формулы для расчета клиренса осмотически активных веществ, ионов натрия и реабсорбции осмотически свободной воды: $C_{Osm} = (U_{Osm}/P_{Osm})V$, $C_{Na} = (U_{Na}/P_{Na})V$, $T_{H_2O}^C = (U_{Osm}/P_{Osm})V - V$, где U_{Osm} — осмоляльность мочи, P_{Osm} — осмоляльность сыворотки крови, U_{Na} — концентрация натрия в моче, P_{Na} — концентрация натрия в сыворотке, V — диурез. У крыс все показатели функции почек рассчитывали на 100 г м. т., у человека — на 1.73 м² площади поверхности тела.

Данные статистической обработки представлены в виде $M \pm m$, для сравнения и оценки достоверности использовали парный и непарный *t*-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони,

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Нормогликемия ($n = 10$)	Гипергликемия ($n = 10$)
Возраст, лет	56 ± 3	53 ± 2
Длительность сахарного диабета, лет	1–30	1–20
Частота диабетической нефропатии, %	60	60
Гликированный гемоглобин, %	6.6 ± 0.3	$9.5 \pm 0.8^*$
ИМТ	34.4 ± 1.8	33.9 ± 1.6
Частота АГ, %	70	70
САД, мм рт. ст.	136 ± 6	128 ± 4
ДАД, мм рт. ст.	78 ± 2	78 ± 2
Осмоляльность крови, мОсм/кг H_2O	301 ± 2	300 ± 2
Натрий крови, мМ	147 ± 2	$140 \pm 2^*$
Калий крови, мМ	5.0 ± 0.1	$4.4 \pm 0.2^*$
Креатинин крови, мкМ	69 ± 7	65 ± 7

Примечание: * – статистически значимые различия между группами (t -тест, $p < 0.05$). ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

различие рассматривали как статистически значимое при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы по уровню глюкозы в крови натощак в день исследования: ниже 6.2 мМ (нормогликемия) и выше 6.2 мМ (гипергликемия). Клиническая характеристика пациентов, включенных в группы обследования, представлена в табл. 1. Пациенты двух групп значимо не различались по возрасту, длительности сахарного диабета, частоте осложнений, сопутствующим заболеваниям. У 12 пациентов течение сахарного диабета было осложнено развитием диабетической нефропатии (у всех в стадии микроальбуминурии), у 5 – диабетической ретинопатии и/или полинейропатии. Среди сопутствующих патологий встречались артериальная гипертензия, дислипидемия, хронический гастродуоденит, желчнокаменная болезнь. Уровень креатинина у всех пациентов соответствовал норме и не различался в двух экспериментальных группах. Показано, что уровень гликированного гемоглобина был достоверно выше в группе пациентов с гипергликемией натощак на момент обследования (табл. 1). Таким образом, несмотря на проводимую терапию у этих пациентов был хуже длительный контроль уровня сахара в крови. У всех пациентов наблюдалась повышенная масса тела: у 4 – предожирение, у 9 – ожирение 1 степени, у 4 – 2 степени, у 3 – 3 степени. Индекс массы тела и уровень артериального давления в день обследования достоверно не различались в двух экспериментальных группах (табл. 1). Выявлено, что у пациентов с гипергликемией был ниже уровень на-

трия и калия в крови (но в пределах нормальных значений), при этом осмоляльность крови в двух группах не различалась (табл. 1).

Показано, что введение эксенатида у пациентов с гипергликемией привело к значимому снижению концентрации глюкозы в крови через 2 ч от момента инъекции (рис. 1). У пациентов с нормогликемией натощак введение эксенатида не повлияло на концентрацию глюкозы в крови. Эти данные соответствуют глюкозозависимому характеру инсулинотропного действия миметиков инкретина [3–5]. Анализ функции почек у обследованных показал, что введение эксенатида статистически значимо усилило выведение ионов натрия и повысило реабсорбцию осмотически свободной воды. Этот эффект был более ярко выражен в группе пациентов с нормогликемией (рис. 2).

Для проверки предположения о том, что характер действия эксенатида на функции почек зависит от уровня гликемии, были проведены эксперименты на животных. Гипергликемия у здоровых крыс линии Вистар вызывалась проведением внутрибрюшинного теста на толерантность к глюкозе. Известно, что, в отличие от перорального, внутрибрюшинное введение глюкозы не стимулирует секрецию инкретинов, в связи с чем, рост концентрации инсулина в крови и нормализация уровня гликемии происходят медленно [5–6].

Показано, что при внутрибрюшинном введении 50% раствора глюкозы у крыс уже через 5 мин повышались уровень глюкозы в крови (на 11.7 ± 1.1 мМ) и осмоляльность (на 9 ± 1 мОсм/кг H_2O); к 30 мин эксперимента гипергликемия сохранялась, но снижалась концентрация ионов натрия,

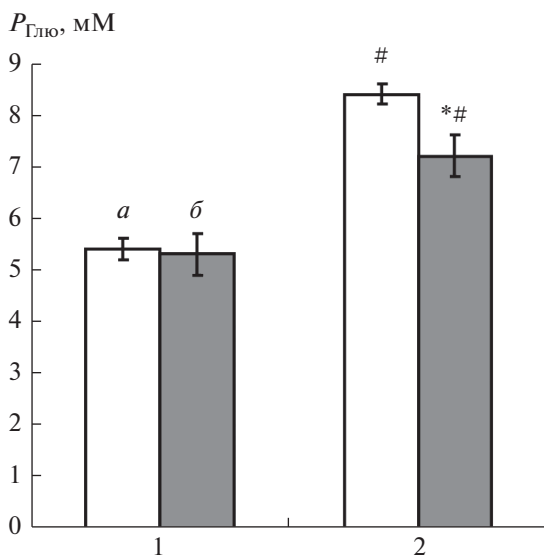


Рис. 1. Влияние однократного введения эксенатида на концентрацию глюкозы крови ($P_{\text{Глю}}$) у больных сахарным диабетом 2 типа с разным исходным уровнем гликемии.

Группы пациентов: 1 — с исходной нормогликемией, 2 — с исходной гипергликемией; показатели: *a* — до, *б* — через 2 ч после введения эксенатида. Статистически значимые различия в группах: * — до и после введения эксенатида (парный *t*-тест, $p < 0.05$), # — между группами пациентов с исходной нормогликемией и гипергликемией (*t*-тест, $p < 0.05$).

осмоляльность сыворотки крови практически вернулась к базальному значению (табл. 2). Анализ зависимости осмоляльности крови от концентрации натрия и глюкозы показал, что через 5 мин после нагрузочной пробы рост осмоляльности был обусловлен резким увеличением концентрации глюкозы в крови (рис. 3). Возвращение осмоляльности крови к нормальным значениям через 30 мин происходило как вследствие снижения концентрации глюкозы, так и натрия. На 30 мин после нагрузочной пробы выявлена обратная зависимость между уровнем глюкозы и ионов натрия в крови у крыс ($r = -0.74$, $p < 0.05$) (рис. 3).

При гипергликемии, вызванной внутрибрюшинным введением глюкозы, у крыс снизилась

экскреция ионов натрия почками (5.88 ± 1.17 до 0.22 ± 0.04 мкмоль на 100 г м. т. за 2 ч), уменьшились клиренс осмотически активных веществ и натрия, реабсорбция осмотически свободной воды (рис. 4) по сравнению с интактными животными. Введение на этом фоне эксенатида способствовало нормализации уровня глюкозы в крови (рис. 5) и стимулировало обратное всасывание воды в почках (рис. 4); экскреция ионов натрия сохранялась на уровне (0.80 ± 0.25 мкмоль на 100 г м. т. за 2 ч) значительно более низком, чем у контрольных животных без введения глюкозы. На фоне нормогликемии эксенатид у крыс вызвал выраженный рост клиренса осмотически активных веществ, прежде всего за счет выведения ионов натрия, а также повысил реабсорбцию осмотически свободной воды (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты обследования пациентов с сахарным диабетом с разным уровнем гликемии на момент введения эксенатида показали отличия в величине воздействия на экскрецию натрия и реабсорбцию воды. Аналогичные сдвиги были показаны у здоровых животных, у которых гипергликемия вызывалась внутрибрюшинным введением глюкозы. В данном исследовании у крыс экскретируемая фракция натрия в ответ на введение эксенатида варьировала от 0.02 ± 0.01 до $6.5 \pm 0.6\%$ при разном исходном уровне глюкозы в крови. Результаты представленного исследования позволяют объяснить противоречивость имеющихся в литературе данных об острых эффектах миметиков инкретина у человека. В большинстве работ, выполненных при обследовании пациентов с сахарным диабетом 2 типа, выявлены статистически значимые, но небольшие по величине изменения экскреции ионов натрия [13, 14], не обнаружено влияния препаратов на скорость клубочковой фильтрации и показатели почечной гемодинамики [13–16]. В то же время при обследовании пациентов с ожирением без нарушения углеводного обмена было продемонстрировано повышение экскретируемой фракции натрия до 2.45%, рост скорости клубочковой фильтрации (на 20%), внутригломерулярного давления и эф-

Таблица 2. Осмоляльность, концентрация глюкозы, ионов натрия и калия в сыворотке крови у крыс через разное время после внутрибрюшинной нагрузки раствором глюкозы

Показатели сыворотки крови	0 мин ($n = 10$)	5 мин ($n = 10$)	30 мин ($n = 10$)
Глюкоза, mM	6.1 ± 0.2	$17.8 \pm 1.4^*$	$12.2 \pm 0.9^*$
Осмоляльность, мОсм/кг воды	295 ± 1	$304 \pm 1^*$	$298 \pm 2^*$
Натрий, mM	143 ± 1	142 ± 1	$132 \pm 1^*$
Калий, mM	4.0 ± 0.1	4.1 ± 0.1	$4.8 \pm 0.1^*$

Примечание: * — статистически значимые различия с показателями в 0 мин (*t*-тест с поправкой Бонферрони, $p < 0.05$).

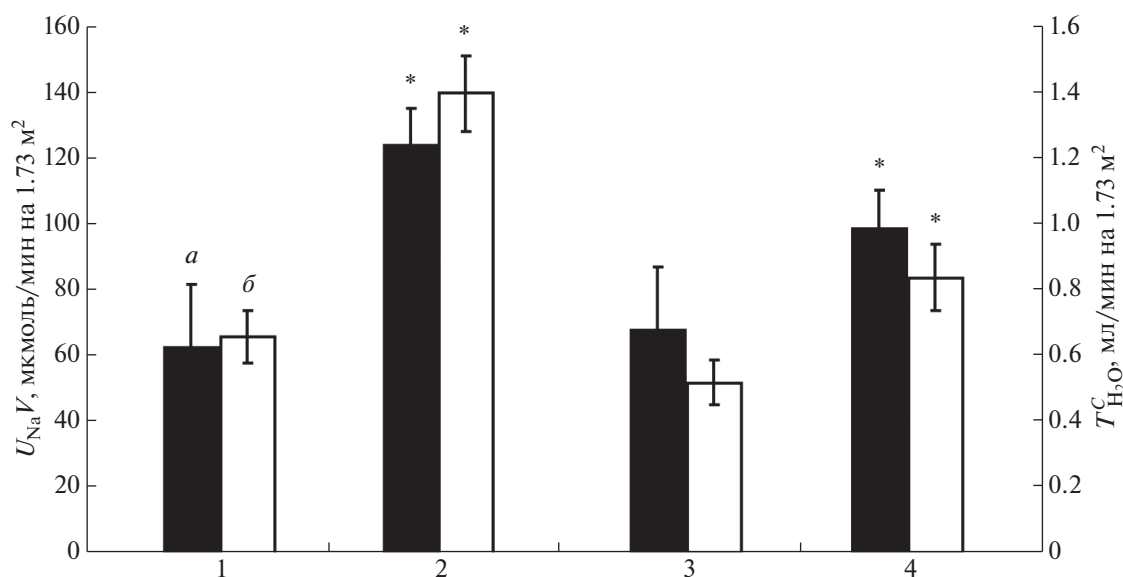


Рис. 2. Влияние эксенатида на экскрецию ионов натрия ($U_{\text{Na}}V$) и реабсорбцию осмотически свободной воды ($T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при разном исходном уровне гликемии.

Группы пациентов: 1 и 2 – с исходной нормогликемией (до и через 2 ч после введения эксенатида соответственно), 3 и 4 – с исходной гипергликемией (до и через 2 ч после введения эксенатида соответственно); показатели: a – $U_{\text{Na}}V$, b – $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$. * – статистически значимые различия в группах до и после введения эксенатида (парный t -тест, $p < 0.05$).

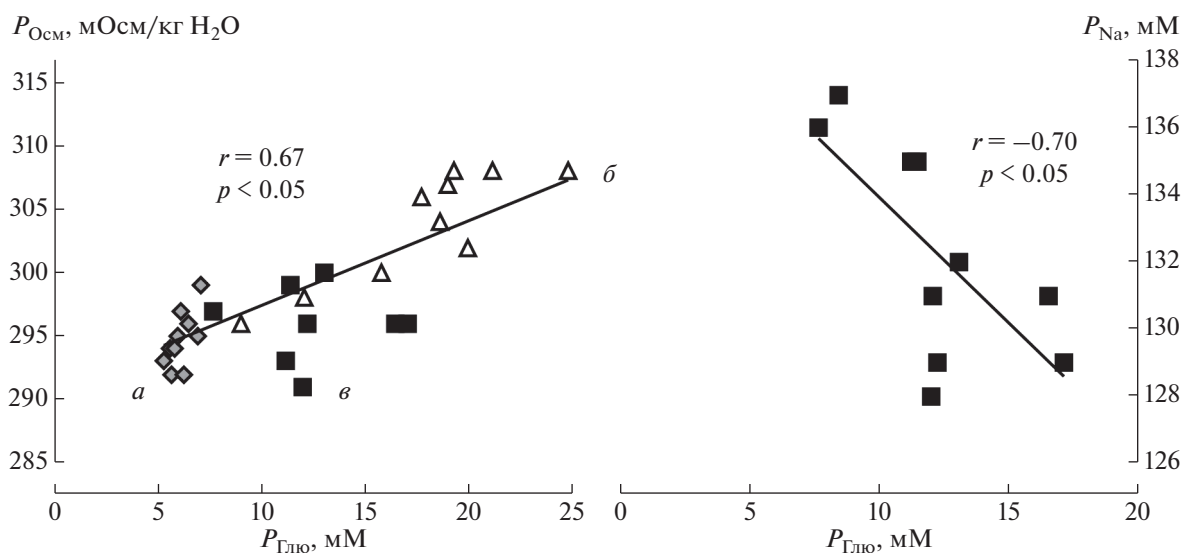


Рис. 3. Зависимость осмоляльности (P_{Osm}) и концентрации натрия (P_{Na}) в сыворотке крови от величины гликемии ($P_{\text{Глю}}$) после внутрибрюшинного введения раствора глюкозы.

Показатели через: a – 0 мин, b – 5 мин, v – 30 мин от начала эксперимента. r – коэффициент корреляции Пирсона.

фективного почечного плазмотока, снижение сопротивления афферентной артериолы под действием эксенатида [17].

Ранее в экспериментах на животных были получены данные о зависимости направленности и выраженности эффектов инкретинов на экскре-

цию воды и солей почками от текущего состояния водно-солевого баланса [7]. Установлено, что инкретин ГПП-1 и его миметики угнетают реабсорбцию натрия в проксимальном отделе нефрона [8, 18, 19], а наблюдающаяся в тех или иных условиях величина экскреции ионов натрия зави-

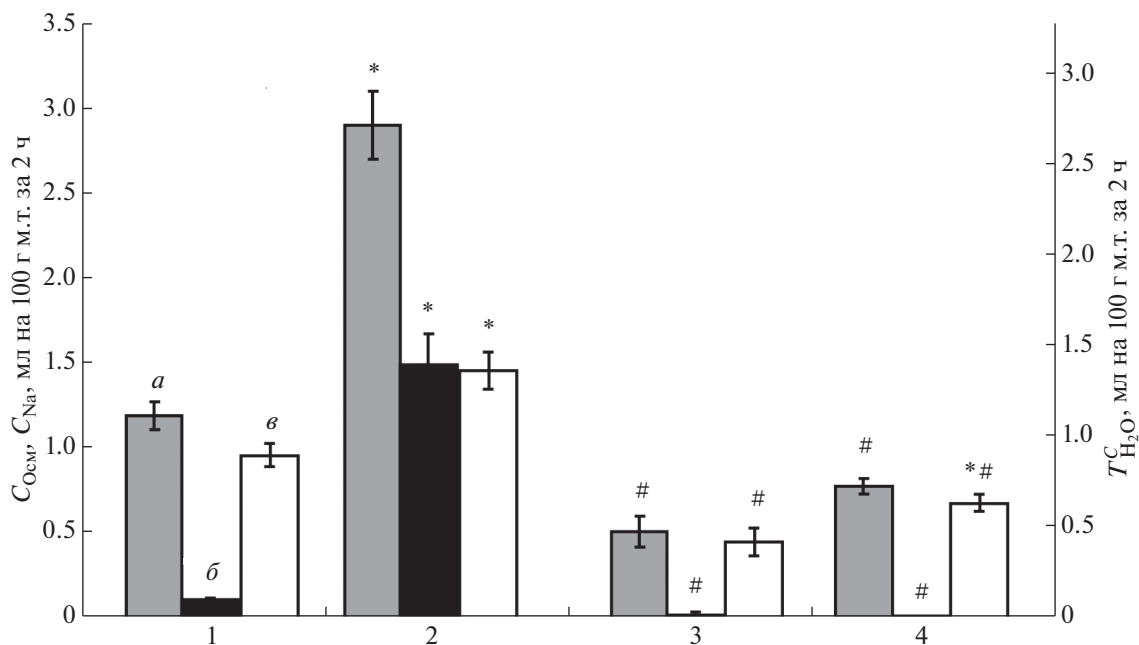


Рис. 4. Влияние эксенатида на реабсорбцию осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^C$), клиренс осмотически активных веществ (C_{Osm}) и ионов натрия (C_{Na}) у крыс на фоне гипергликемии, вызванной внутрибрюшинной нагрузкой глюкозой.

Группы животных: 1 – контроль, 2 – эксенатид, 3 – нагрузка глюкозой, 4 – нагрузка глюкозой + эксенатид; показатели: *a* – C_{Osm} , *b* – C_{Na} , *в* – $T_{H_2O}^C$. Статистически значимые различия: * – с соответствующим контролем (*t*-тест с поправкой Бонферрони, $p < 0.05$), # – с аналогичной группой без нагрузки глюкозой (*t*-тест с поправкой Бонферрони, $p < 0.05$).

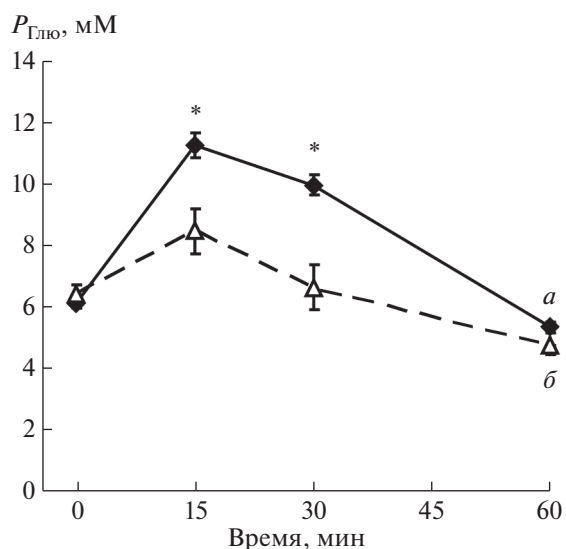


Рис. 5. Влияние эксенатида на уровень гликемии ($P_{Глю}$) после внутрибрюшинной нагрузки глюкозой у крыс.

Группы животных: *a* – нагрузка глюкозой, *b* – нагрузка глюкозой + эксенатид. * – статистически значимые различия с группой без введения эксенатида (*t*-тест с поправкой Бонферрони, $p < 0.05$).

сит, в том числе от влияний других гормонов и биологически активных веществ на процессы реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона (вазопрессин, минералокортикоиды, простагландины и т.д.) [7, 9]. В данной работе было показано, что у крыс острая гипергликемия способствует значительному снижению экскреции натрия почками и препятствует натрийуретическому действию эксенатида. Этот эффект может быть обусловлен снижением у них уровня натрия в крови из-за гипергликемии, и, в ответ на это, усилением канальцевой реабсорбции иона. Известно, что при длительной гипергликемии у человека также может происходить снижение концентрации натрия в крови [20], этот эффект направлен на нормализацию ее осмоляльности и поддержание осмотического гомеостаза. В ряде работ показано, что на фоне гипергликемии значительно менее выражен эффект мочегонных и натрийуретических средств [21–23]. Другой механизм антинатрийуретического действия гипергликемии у крыс и человека может быть связан с секрецией инсулина. Ранее было показано, что инсулин усиливает реабсорбцию натрия в нефроне [24], повышая функциональную активность транспортеров для натрия ($Na/K/2Cl$ [25],

Na/Cl [26]) и количество эпителиальных Na-каналов [27] в дистальном отделе, что способствует сохранению натрия в организме после приема пищи [28].

Инкретины участвуют как в регуляции углеводного обмена, так и в поддержании водно-солевого гомеостаза. Результаты данного исследования показывают существенную роль того физиологического фона, на котором происходит реализация эффектов отдельного биологически активного вещества. Повышение уровня глюкозы в крови приводит к ряду изменений во внутренней среде организма, связанных с необходимостью сохранения стабильного уровня осмотически активных веществ, сдвигам осмоляльности и концентрации основных ионов в крови. Поддержание гомеостаза в условиях гипергликемии требует от функциональных систем организма не только изменения утилизации глюкозы клетками, но и изменения транспорта ионов и воды в почках. Отражением этих процессов являются наблюдающиеся при гипергликемии усиление реабсорбции осмотически свободной воды и ограничение экскреции натрия. В данных условиях миметик ГПП-1 способствует нормализации концентрации глюкозы в крови и сохранению воды в организме, рост экскреции натрия происходит в меньшей степени, чем при действии эксенатида у человека и животных с нормогликемией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты продемонстрировали зависимость влияния миметиков ГПП-1 на экскрецию натрия и воды почками от тенденций сдвига физико-химических параметров внутренней среды. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и крыс с гипергликемией, вызванной внутрибрюшинным введением глюкозы, показано, что как гипогликемический эффект эксенатида, так и его влияние на функции почек, зависят от исходного уровня сахара в крови. Результаты исследования свидетельствуют о гомеостатическом значении системы инкретинов, а также указывают на значимость интегративных физиологических исследований на целостном организме для понимания роли отдельных гуморальных факторов в общей системе регуляций.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены комиссией по биоэтике Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное пись-

менное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках государственного задания ФАНО России (№ г.р. АААА-А18-118012290371-3) и частично поддержана грантом РФФИ № 17-04-01216.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шестакова М.В., Викулова О.К. Современные возможности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа при помощи аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) // Сахарный диабет. 2007. № 1. С. 9.
2. Holst J.J., Deacon C.F., Vilsboll T. et al. Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes // Trends Mol. Med. 2008. V. 14. № 4. P. 161.
3. Галстян Г.Р., Каратаева Е.А., Юдович Е.А. Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 4. С. 286.
4. Бирюкова Е.В., Якубова Т.Р. Баета: вчера, сегодня, завтра // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 11. С. 34.
5. Gallwitz B. Novel therapeutic approaches in diabetes // Endocr. Dev. 2016. V. 31. P. 43.
6. Nauck M.A., Meier J.J. Incretin hormones: Their role in health and disease // Diabetes Obes. Metab. 2018. V. 20. Suppl 1. P. 5.
7. Наточин Ю.В., Марина А.С., Кутина А.В. Роль инкретина как интегратора регуляции баланса натрия и воды // Доклады Академии наук. 2014. Т. 458. № 2. С. 239.
8. Crajoiinas R.O., Oricchio F.T., Pessoa T.D. et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2011. V. 301. № 2. P. F355.
9. Kutina A.V., Golosova D.V., Marina A.S. et al. Role of Vasopressin in the regulation of renal sodium excretion: interaction with glucagon-like peptide-1 // J. Neuroendocrinol. 2016. V. 28. № 4. <https://doi.org/10.1111/jne.12367>
10. Шуцкая Ж.В., Шахматова Е.И., Кузнецова А.А., Наточин Ю.В. Роль почек в регуляции осмоляльности и концентрации катионов в сыворотке крови при гипергликемии // Физиология человека. 2008. Т. 34. № 5. С. 73.
11. Шахматова Е.И., Пименова Е.В., Шуцкая Ж.В. Влияние Баеты на осморегулирующую функцию почек у человека при сахарном диабете // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 3. С. 24.
12. De Vogel-van den Bosch J., Hoeks J., Timmers S. et al. The effects of long- or medium-chain fat diets on glucose tolerance and myocellular content of lipid intermediates in rats // Obesity (Silver Spring). 2011. V. 19. № 4. P. 792.

13. *Tonneijck L., Smits M.M., Muskiet M.H. et al.* Acute renal effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide in overweight type 2 diabetes patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetologia*. 2016. V. 59. № 7. P. 1412.
14. *Tonneijck L., Smits M.M., Muskiet M.H. et al.* Renal effects of DPP-4 inhibitor sitagliptin or GLP-1 receptor agonist liraglutide in overweight patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetes Care*. 2016. V. 39. № 11. P. 2042.
15. *Von Scholten B.J., Hansen T.W., Goetze J.P. et al.* Glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1 RA): long-term effect on kidney function in patients with type 2 diabetes // *J. Diabetes Complications*. 2015. V. 29. № 5. P. 670.
16. *Skov J., Pedersen M., Holst J.J. et al.* Short-term effects of liraglutide on kidney function and vasoactive hormones in type 2 diabetes: a randomized clinical trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2016. V. 18. № 6. P. 581.
17. *Muskiet M.H., Tonneijck L., Smits M.M. et al.* Acute renal haemodynamic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide in healthy overweight men // *Diabetes Obes. Metab.* 2016. V. 18. № 2. P. 178.
18. *Schlatter P., Beglinger C., Drewe J., Gutmann H.* Glucagon-like peptide 1 receptor expression in primary porcine proximal tubular cells // *Regul. Pept.* 2007. V. 141. № 1–3. P. 120.
19. *Thomson S.C., Kashkouli A., Singh P.* Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases GFR and suppresses proximal reabsorption in the rat // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2013. V. 304. № 2. P. F137.
20. *Roscoe J.M., Halperin M.L., Rolleston F.S., Goldstein M.B.* Hyperglycemia-induced hyponatremia: metabolic considerations in calculation of serum sodium depression // *Can. Med. Assoc. J.* 1975. V. 112. № 4. P. 452.
21. *Mozaffari M.S., Schaffer S.W.* Impaired saline-stimulated diuresis and natriuresis in the conscious hypertensive glucose-intolerant rat // *Am. J. Hypertens.* 2002. V. 15. № 1. Pt. 1. P. 58.
22. *Marwaha A., Lokhandwala M.F.* Diminished natriuretic response to dopamine D1 receptor agonist, SKF-38393 in obese Zucker rats // *Clin. Exp. Hypertens.* 2003. V. 25. № 8. P. 509.
23. *Arumugam S., Sreedhar R., Miyashita S. et al.* Comparative evaluation of torasemide and furosemide on rats with streptozotocin-induced diabetic nephropathy // *Exp. Mol. Pathol.* 2014. V. 97. № 1. P. 137.
24. *Brands M.W., Manhiani M.M.* Sodium-retaining effect of insulin in diabetes // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012. V. 303. № 11. P. R1101.
25. *Ueda-Nishimura T., Niisato N., Miyazaki H. et al.* Synergic action of insulin and genistein on Na⁺/K⁺/2Cl⁻ cotransporter in renal epithelium // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. V. 332. № 4. P. 1042.
26. *Chavez-Canales M., Arroyo J.P., Ko B. et al.* Insulin increases the functional activity of the renal NaCl cotransporter // *J. Hypertens.* 2013. V. 31. № 2. P. 303.
27. *Blazer-Yost B.L., Esterman M.A., Vlahos C.J.* Insulin-stimulated trafficking of ENaC in renal cells requires PI3-kinase activity // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2003. V. 284. P. C1645.
28. *Irsik D.L., Blazer-Yost B.L., Staruschenko A., Brands M.W.* The normal increase in insulin after a meal may be required to prevent postprandial renal sodium and volume losses // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017. V. 312. № 6. P. R965.

Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Mimetic on Ion- and Osmoregulating Renal Functions in Normoglycemia and Hyperglycemia

A. V. Kutina^{a,*}, E. V. Balbotkina^a, T. A. Karavashkina^a, E. I. Shakhmatova^a

^a*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

*E-mail: kutina_anna@mail.ru

Incretins are hormones with a wide range of biological activity. We studied the ratio of the glycemic effect of the glucagon-like peptide-1 mimetic and its effect on the renal excretion of sodium and water. It was found that both effects depend on the initial blood concentration of glucose. In normoglycemia exenatide had no effect on blood sugar level, but it significantly increased urinary sodium excretion and reabsorption of solute free water. In hyperglycemia the blood glucose concentration was normalized by exenatide, while the excretion of sodium by the kidneys and the reabsorption of solute free water were increased to a small extent. This pattern was found both in patients with type 2 diabetes mellitus and in rats with hyperglycemia caused by intraperitoneal injection of glucose.

Keywords: hyperglycemia, glucagon-like peptide-1, sodium, solute-free water, kidney, diabetes mellitus, exenatide.