

## Актовая речь

на торжественном заседании Ученого совета Украинского НИИ медицины транспорта  
доктора медицинских наук, профессора,  
Заслуженного деятеля науки и техники Украины,  
директора НИИ медицины транспорта Украины

**Анатолія Івановича Гоженко**

16 февраля 2013 года г.Одесса

Во второй половине XX века в теоретической медицине резко возрос интерес к вопросам физиологии, патофизиологии, фармакологии почек и водно-солевого обмена. В СССР начало научных работ в этом направлении связано с именем А. Г. Гинецинского, под руководством которого в Новосибирске, а затем в Ленинграде (Санкт-Петербурге) начались интенсивные исследования в области физиологии почек, была проведена первая конференция по водно-солевому обмену и функции почек, которая стала традиционной и до 1989 г. было проведено 9 Всесоюзных конференций. Необходимо подчеркнуть, что этим научные форумы объединили ряд научных центров, в которых успешно, на современном методическом уровне изучались вопросы теоретической и клинической нефрологии.

Вопросы физиологии изучались в Ленинграде под руководством проф. Ю.В.Наточина, в Новосибирске — проф. Я.Д.Финкинштейна, проф. Л.Н.Ивановой и проф. Л.К.Великановой, в Орджоникидзе (Владикавказе) проф. Н. Н. Прониной, в Барнауле — проф. Е.Б.Берхина, в Куйбышеве (Самара) — проф. А.А.Лебедева. С теоретиками тесно сотрудничали клиницисты: Москва — акад. Е. А. Тареев, проф. М.Я.Ратнер, Ленинград (Санкт-Петербург) проф. С.И.Рябов, Донецк — проф. А.К.Мерзон. В Украине Б.Е.Есипенко начал работы по теоретическим вопросам бальнеологии на основе изучения роли почек и водно-солевого обмена. Затем сформировалось направление в области космической физиологии (проф. А.И.Григорьев).

Таким образом, в 60-80-е годы прошлого века в нашей стране начало эффективно развиваться новое научное направление по изучению водносолевого обмена и функции почек, которое сразу вышло на мировой уровень исследований. Значительными вехами в этот период стали вышедшие основополагающие монографии: Е.Б. Берхина, Ю.И.Иванова «Методы экспериментального исследования функции почек и водно-солевого обмена», 1972 г., Ю.В. Наточина «Физиология почек. Формулы и расчеты» 1974 г. и, наконец, фундаментальное руководство «Физиология почки» 1972 г. (под ред. Ю.В.Наточина), которые на протяжении десятилетий являлись теоретической и методической базой отечественной нефрологии. Необходимо отметить, что отличительной чертой нового научного направления было постоянное творческое общение, обмен научной информацией, новыми методическими подходами, идеями, которые обусловили успешное развитие научно-исследовательских работ в области теоретической и клинической нефрологии. Необходимо подчеркнуть, что этому способствовала успешная научная и организаторская работа проф. Ю.В.Наточина, бесспорного лидера отечественной физиологии.

В Украине развитие теоретических исследований в области изучения физиологии почек и водно-солевого обмена связано с именами проф. Б.А.Пахмурного и Ю.И.Иванова учениками проф. Е.Б.Берхина, которые в 70-80-х годах XX века создали Буковинскую нефрологическую школу, представители её по сегодняшний день занимают лидирующие позиции в Украинской нефрологической науке, клиническое направление успешно развивал проф. Л.А.Пыриг.

Успешное интенсивное развитие научных исследований в мире и в нашей стране во второй половине XX века в первую очередь было связано с тем, что в этот период изучение физиологии, патологии и фармакологии характеризовалось переходом с почечного органного уровня на уровень нефрона — основной морфо-функционально и единицы почки — нефрология перешла с феноменологического на аналитический уровень, с оценки состояния органа в целом на механизмы его функционирования.

Основные усилия в изучении структурно-функциональных основ функции нефрона в середине и вплоть до конца XX столетия были сосредоточены на выяснении механизмов осуществления и реализации канальцевого транспорта. Это связано с тем, что к этому историческому периоду в нефрологической науке достаточно прочно утвердилось представление о том, что клубочковая фильтрация является относительно стабильным в физиологических условиях процессом, который

мало изменяется и не играет значительной роли в осуществлении гомеостатических почечных функций. В то же время канальцевые процессы реабсорбции и секреции изменяются в широком диапазоне под влиянием преимущественно гормональной регуляции, что позволяет почкам эффективно регулировать водно-солевой гомеостаз. В этой же связи в патофизиологии и фармакологии почек именно канальцы и их процессы привлекали наибольшее внимание исследователей.

В результате многочисленных исследований было установлено, что базовым транспортным процессом в канальцах нефрона является энергозависимый перенос натрия, на осуществление которого в почках затрачивается основное количество энергии. Её основным источником в корковом веществе почек является окислительное фосфорилирование как источник образования АТФ. За счет макроэргических связей и ионные насосы в почечных канальцах осуществляют перенос ионов, причем, основная энергия уходит на обеспечение функции натриевого насоса — NaK-АТФазы.

В это время наиболее актуальным вопросом в патофизиологии почек было изучение патогенеза гломерулонефрита. Утвердилось представление об этиологии гломерулонефрита как инфекционно-аллергического заболевания в результате инициации которого и с участием впоследствии иммунокомплексного, аутоиммунных механизмов происходило повреждение почечных клубочков с последующей их гибелью, уменьшением количества функционирующих нефронов, что закономерно приводило к нарушению почечных функций вплоть до развития хронической почечной недостаточности. Также было установлено, что параллельно изменяются и канальцевые процессы. В литературе возникли диаметрально противоположные представления о механизмах нарушения канальцевых процессов. Так, Platt выдвинул теорию интактных нефронов, согласно которой при гибели части нефронов в почках функционирует уменьшенное их количество, находящееся в состоянии гиперфункции. Вместе с тем, функциональные возможности компенсации у них исчерпываются и, как следствие, наблюдается недостаточность функции канальцев. Другая точка зрения, которая успешно развивалась школой проф. М.Я.Ратнер, основывалась на данных преимущественно патоморфологических и функциональных исследований и заключалась в утверждении положения о том, что действующие при хроническом гломерулонефрите и хронической почечной недостаточности нефроны не являются интактными, а наоборот, имеют разнообразные повреждения, особенно при этом страдают дистальные канальцы и нарушение гомеостатических функций почек является следствием того, что в почках функционируют поврежденные нефроны. Было даже сформулировано понятие о тубуло-интерстициальном компоненте.

Для изучения функционального состояния почек и, особенно, канальцевого отдела нефрона на кафедре патологической физиологии Черновицкого медицинского института нами был выполнен цикл работ по изучению патофизиологии почек при экспериментальном гломерулонефрите Мазуги у крыс и кроликов [1].

Было установлено, что при экспериментальном гломерулонефрите наблюдается прогрессирующее уменьшение массы функционирующей паренхимы почек вследствие гибели части нефронов, что приводит к нарушению экскреторной функции почек из-за снижения скорости клубочковой фильтрации с последующим развитием ретенционной азотемии. Её основным проявлением является повышение концентрации креатинина в плазме крови. Вместе с тем, параллельно нарушаются осмо-, волюмои кислоторегулирующая функции почек, так как «на фоне рано возникающего и прогрессирующего уменьшения массы действующих нефронов у крыс нарушается реабсорбция воды, осмотически активных веществ и секреция ионов водорода в функционирующих нефронах» [1].

Эти и другие данные позволили прийти к однозначному выводу о том, что «при гломерулонефрите функционирует уменьшенное количество поврежденных нефронов» [1]. Таким образом, в эксперименте была подтверждена теория поврежденных нефронов. Также было установлено, что нарушения канальцевых процессов транспорта ионов тесно взаимосвязаны с состоянием энергетического обмена в почках, что послужило основанием для утверждения о том, что «энергетический обмен в корковом веществе почек играет ведущую роль в осуществлении всех процессов и гомеостатических функций здоровой и поврежденной почкой» [1,2]. Данный вывод был сделан на основании изучения энергетического обмена в корковом веществе почек

(окислительное фосфорилирование, активность ферментов цикла Кребса биохимически, гистохимически и активности NaK АТФазы) в сопоставлении с состоянием реабсорбции натрия и осмотически активных веществ, секреции ионов водорода, калия при различных режимах работы здоровой и поврежденной почки.

Следовательно, при экспериментальном гломерулонефрите у кроликов и крыс “уменьшение количества реабсорбируемого натрия почками в целом и функционирующими нефронами сочетается с нарушением окислительного фосфорилирования в митохондриях коркового вещества почек и уменьшением количества фосфора АТФ в них” [1]. Затем было установлено, что при экспериментальном гломерулонефрите, экспериментальных исследованиях при всех токсических нефропатиях “ведущим патогенетическим механизмом, определяющим степень нарушения почечных процессов и функций, тяжесть развивающейся почечной недостаточности (как острой, так и хронической) и прогрессирования заболевания является нарушение энергетического обмена в корковом веществе почек” [2]. Таким образом, результаты проведенных исследований во многом заставили переориентироваться в понимании патогенеза почечных заболеваний с клубочкового на канальцевый уровень. Причём, биохимические нарушения канальцевого эпителия коркового вещества почек не только ответственны за нарушение транспорта веществ и регуляции гомеостатических почечных функций, но, в целом, определяют тяжесть нарушения и прогрессирование патологии почек. Вместе с тем, уже была известна функционально-биохимическая и морфологическая гетерогенность канальцев коркового вещества почек. Причём, было установлено, что наибольший уровень окислительного фосфорилирования отмечается в дистальных извитых канальцах, где также и самый высокий трансэпителиальный градиент для переноса натрия, что позволяло предполагать особую уязвимость этих канальцев.

Для оценки особенностей функционирования нефрона при экспериментальном гломерулонефрите нами была изучена реабсорбция натрия в проксимальных и дистальных отделах нефрона. В опытах по О. Шюк в условиях максимальной гипергидратации у крыс с экспериментальным гломерулонефритом было установлено, что “угнетение реабсорбции натрия, осмотически активных веществ и воды во все сроки нефрита выявлено в проксимальных канальцах при возросшей реабсорбции в дистальном отделе нефрона...” [1]. Эти данные, как впоследствии было установлено, оказались присущи не только патогенезу гломерулонефрита, но и подтверждены во многочисленных работах по изучению токсических моделей [2,4,5,12,13,19]. Оказалось, что практически всегда наблюдалось преимущественное повреждение проксимальных канальцев и это, на первый взгляд, противоречило общепринятому в то время взгляду на то, что при хронических почечных болезнях наибольшие патологические изменения наблюдаются со стороны дистального отдела нефрона с развитием так называемого тубуло-интерстициального компонента.

При изучении избирательной чувствительности проксимального канальца к патогенам мы обратили внимание на то, что обязательным биомаркером практически любой патологии почек является протеинурия. Последняя при гломерулонефрите первоначально обусловлена иммунным повреждением почечного клубочка с повышением проницаемости базальной мембраны для белка. Однако, и в этом случае, протеинурия (клубочковая) развивается лишь тогда, когда резервные возможности проксимальных канальцев не достаточны для повышения компенсаторной реабсорбции белка, т.е. клубочковая гиперфилтрация белка всегда сопровождается увеличением его реабсорбции в проксимальных канальцах, что, в первую очередь, относится к альбумину. Последний, как известно, является переносчиком ксенобиотиков, токсических продуктов обмена, жирных кислот и т.д., а это может приводить к их накоплению в этом отделе нефрона.

Была высказана гипотеза, что избыточное накопление белка в проксимальных канальцах является иницирующим звеном в их повреждении. Гипотеза о патогенетической роли белка проверена при различных экспериментальных моделях: экспериментальном нефрите, сулемовой нефропатии, введении чужеродного белка (бычьего сывороточного альбумина, яичного альбумина) [13]. Установлено, что при всех изученных моделях у крыс развивается протеинурия и возникает повреждение проксимальных канальцев. В связи с тем, что сам альбумин не обладает токсическими эффектами на эпителий канальцев было высказано предположение, что повреждение может быть вторичным вследствие либо активации перекисного окисления липидов со свободно-радикальным

повреждением канальцев, либо из-за лизосомальной активации при активном гидролизе реабсорбируемого белка.

Действительно, при всех моделях установили в почках угнетение цикла Кребса, по снижению активности сукцинатдегидрогеназы с одновременным угнетением щелочной фосфатазы, увеличением активности катепсина D, кислой фосфатазы и активацией ПОЛ [13]. Необходимо отметить, что одновременно с уменьшением реабсорбции в проксимальных канальцах нами было установлено увеличение реабсорбции натрия в дистальном отделе нефрона [1]. Таким образом, впервые при патологии почек были обнаружены механизмы внутринефронной компенсации по типу канальцево-канальцевого баланса — угнетение реабсорбции в проксимальных канальцах компенсируется увеличением транспорта натрия в дистальных. Эти данные позволили объяснить устойчивость почечных механизмов поддержания натриевого баланса в организме человека и животных в условиях патологии почек. Действительно, несмотря на частоту и тяжесть повреждения проксимальных канальцев, особенно при токсических нефропатиях, ренальные потери натрия возрастают крайне незначительно, в пределах десятых долей и очень редко до одного процента от профильтрованного количества. Таким образом, обеспечивается стабильность водно-солевого обмена и водных секторов организма, а в конечном итоге, и центральной гемодинамики.

Канальцево-канальцевый баланс является важнейшим механизмом почечной физиологической регуляции водно-солевого обмена, играющий роль в норме и в организации функциональной адаптации поврежденной почки. Функциональная гетерогенность поврежденной почки получила своё подтверждение и по данным энергетического обеспечения — гистохимически. При изучении распределения сукцинатдегидрогеназы в почках установлена ее активация в дистальных извитых канальцах при наличии признаков повреждения проксимальных канальцев, судя по угнетению активности щелочной фосфатазы, — маркера щеточной каемки эпителия проксимальных канальцев [2,7,13]. Установлено, что энергетика поврежденной почки изменяется качественно: угнетается окислительное фосфорилирование митохондрий с альфакетоглутаровой кислотой и, в целом, нарушается окисление НАД-зависимых субстратов, что, в основном, является следствием уменьшения содержания в ткани почек пиридиннуклеотидов [2]. Энергетической основой функциональной компенсации в поврежденных нефронах и увеличения реабсорбции в дистальных канальцах становится преимущественное использование ФАД зависимых субстратов окисления с активацией сукцинатного пути энергопродукции, т.е. энергетической основой компенсации по типу канальцево-канальцевого баланса является более устойчивый в патологии механизм окисления сукцината [1,2,7,13]. Важно подчеркнуть, что с увеличением тяжести почечной патологии при любых изученных экспериментальных моделях ренальные потери ионов и, в первую очередь натрия, существенно не возрастают. Следовательно, несмотря на значительное угнетение энергообмена, до 50% и более, фиксируемые повреждения канальцев с явлениями альтерации, некробиоза и даже некроза эпителия почечных канальцев, которые должны закономерно приводить к значительным нарушениям трансэпителиального транспорта ионов и степени их ренальных потерь, они возрастают крайне незначительно. Причём, один механизм канальцево-канальцевого баланса не может обеспечить полную компенсацию при тяжелых повреждениях проксимального отдела нефрона. Вместе с тем, нами были получены многочисленные данные о том, что, особенно при токсических нефропатиях, например, сулемовой, значительное угнетение энергообмена и функции проксимального отдела нефрона сопровождается одновременным параллельным уменьшением почечного кровотока и клубочковой фильтрации [2].

Необходимо подчеркнуть, что повреждение почечных канальцев, практически уже в первые минуты приводит к уменьшению почечного кровотока, что было показано в экспериментах на кроликах с введением сулемы в почечную артерию и непосредственной регистрацией кровотока в корковом веществе почек методом клиренса эндогенного водорода [2]. При этом первичного повреждения почечных сосудов и клубочков нет, какие-либо никакие данные об этом отсутствуют.

Наши исследования на модели токсических нефропатий (сулема, платидиам и др.) привели к заключению о том, что тяжелые повреждения почечного эпителия, особенно проксимального отдела нефрона, приводят к значительному снижению реабсорбции натрия, которое невозможно

компенсировать за счёт только тубуло-тубулярного баланса с увеличением реабсорбции в дистальных канальцах, вследствие чего, единственным возможным механизмом компенсации является уменьшение почечного кровотока и, как следствие, снижение скорости клубочковой фильтрации до таких величин ультрафильтрата, которые способны реабсорбироваться почечными канальцами. Следовательно, уменьшение скорости клубочковой фильтрации является компенсаторным явлением. В последующем было установлено, что критерием достаточной функции канальцев является концентрация натрия в канальцевой жидкости, которая доставляется к *macula densa* дистального канальца, контактирующего с юкстагломерулярным аппаратом клубочков. Далее, по механизму тубуло-гломерулярного баланса уменьшается почечный кровоток и клубочковая фильтрация. В работах нашей лаборатории было установлено, что основным механизмом активации тубуло-гломерулярной связи является увеличение секреции ренина и, в конечном итоге, образования ангиотензина II, концентрация которого возрастает в крови [2,5]. Однако, активация ренин-ангиотензиновой системы особое значение имеет непосредственно в почках [5]. Такая внутрпочечная активация обеспечивает спазм приводящей артериолы и уменьшение фильтрации. В последующем было установлено, что в отличие от экспериментальных моделей токсических нефропатий в опытах по изучению влияния на функцию почек эндотоксина *Salmonella typhimurium*, основные нарушения наблюдаются на уровне почечных сосудов — спазм аферентных артериол корковых нефронов с последующей гипоксией и развитием кортикального некроза [4]. В то же время, несмотря на первично сосудистый уровень повреждения функциональные проявления нефропатии во многом были аналогичны тем, что и при первичном повреждении канальцев: протеинурия, увеличение экскреции натрия при одновременном снижении клубочковой фильтрации с появлением азотемии. Следовательно, к явлениям уменьшения почечного кровотока в патогенезе присоединяются вторичные нарушения канальцевого отдела нефрона. Необходимо отметить, что преимущественное первичное повреждение проксимальных канальцев характерно не только для патогенеза токсических нефропатий. Установлено также, что функциональные (протеинурия) и морфологические (дистрофия) признаки повреждения почек вывлются и у крыс после однократного  $\gamma$  облучения в дозе 5,82 гр уже в первые три часа эксперимента [21]. И в этом случае наблюдали одновременное уменьшение скорости клубочковой фильтрации, которое носит также, скорее всего, вторичный характер и развивается вследствие уменьшения почечного кровотока. Таким образом, и при этой экспериментальной модели патология почек индуцированная действием физического фактора развивается согласно общим закономерностям, свойственным патогенезу многих почечных заболеваний. Однако, в этом случае получены также данные о роли прямого повреждения эпителия почечных сосудов как одной из причин угнетения кровотока и фильтрации. Полученные данные свидетельствуют о том, что в их развитии основная роль принадлежит активации ренин-ангиотензиновой системы, видимо, по тубулогломерулярному механизму. Об этом свидетельствовали данные об уменьшении протеинурии, повышении скорости клубочковой фильтрации и водного диуреза после введения крысам блокатора РАС-эналаприла [4,12]. Тем более, что эта нормализация функции почек при эндотоксикозе сопровождалась уменьшением активности ренина в плазме крови.

Одновременно в этих исследованиях было установлено, что на фоне нормализации целого ряда показателей функции почек, под воздействием эналаприла, выделение электролитов (натрия и калия) даже возрастало, особенно натрия — более чем в двадцать раз. Последнее было обусловлено тем, что угнетение ренин-ангиотензиновой системы приводило так же к снижению секреции альдостерона по данным его уменьшенной концентрации в плазме крови. Таким образом, один из механизмов активации реабсорбции натрия в дистальных канальцах угнетался, что в свою очередь снижало внутринефронную компенсацию по типу канальцево-канальцевого баланса при повреждении проксимальных канальцев. Полученные данные свидетельствуют, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система является важным звеном в патогенезе заболеваний почек, с состоянием которой связаны как защитные, так и повреждающие механизмы.

Таким образом, снижение клубочковой фильтрации является адаптивной реакцией поврежденной почки, направленной на предотвращение потерь ультрафильтрата путем приведения его объема, а значит и объема выполняемой в последующем канальцами работы, в

соответствие с функциональными возможностями почечных канальцев. На основании полученных данных, сделан вывод о том, что в физиологических условиях регуляция почечных функций осуществляется преимущественно на канальцевом уровне, а при патологии, с развитием энергетической недостаточности канальцев, происходит переключение на сосудисто-клубочковый уровень регуляции. Такой переход сопровождается нарушением ведущей тенденции в эволюции почек, которая обеспечивает мощность и точность осуществления гомеостатических функций на основе повышения канальцевой реабсорбции при относительно меньшей роли изменений клубочковой фильтрации. Необходимо отметить, что у земноводных основная почечная регуляция осуществляется путём изменения клубочковой фильтрации и лишь последующая эволюция почечных функций, особенно с выходом на сушу, осуществляется путем перехода на преимущественно канальцевый уровень регуляции.

Это положение подтверждено изучением онтогенетических особенностей патогенеза патологии почек. Установлено, что способность почек регулировать водно-солевой обмен и величина функционального почечного резерва имеют возрастную зависимость — они минимальны у половозрелых животных и являются наибольшими в периоде половозрелости [22]. У старых крыс гомеостатическая способность почек и функциональный почечный резерв снижаются. Во многом это зависит от возрастных особенностей синтеза оксида азота, которая максимальна у особей половозрелого возраста. Повреждения почек (радиационный нефрит, сулемовая нефропатия) максимальны у животных половозрелых, что указывает на роль канальцево-клубочковых механизмов в патогенезе почечных заболеваний [21]. Таким образом, онтогенетические особенности реакции почек как бы отражают эволюцию функции в филогенезе.

Уменьшение почечного кровотока при любых повреждениях паренхимы почек является специфической для органа реакцией, принципиально отличающихся от характерного для большинства органов и тканей реакций, заключающихся в преобладании в ответ на альтерацию явлений артериальной гиперемии, которая является обязательным компонентом воспаления. Известно, что увеличение кровотока при воспалении и любом типе повреждения обеспечивает энергопластическое восстановление после повреждения, а также приток в зону патологии клеток иммунологической защиты, которые ответственны за элиминацию продуктов распада клеток. Однако, одновременно возникающее повышение проницаемости базальной мембраны капилляров приводит к отеку ткани.

Нами описаны особенности сосудисто-тканевой реакции в корковом веществе почек, что выражается в развитии дегенеративно-дистрофического типа воспаления почек при их патологии. По сути, такая специфика воспаления в корковом веществе почек обусловлена функциональной организацией микроциркуляции в почках, при которой увеличение кровотока может привести к повышению фильтрации, а значит, и потребовать более интенсивной работы в почечных канальцах (зачастую уже поврежденных) для реабсорбции профильтрованного натрия и других ионов.

Следовательно, такая особенность сосудисто-тканевой реакции коркового вещества почек обусловлена тем, что изменения почечного кровотока и его контроль определяется не теми реакциями, которые направлены на повышение кровоснабжения поврежденной почечной ткани и способствуют увеличению их энергопластического обеспечения, необходимого для репаративно-регенераторных процессов. Кровоток в корковом веществе почек исходно избыточен по отношению к потребностям обмена веществ в кислороде и, следовательно, в энергетике. Высокий почечный кровоток обеспечивает в первую очередь скорость клубочковой фильтрации, что необходимо для осуществления нормальной экскреторной функции почек и удаления таким путём конечных продуктов обмена веществ, в первую очередь, азотистого. Большинство других компонентов ультрафильтрата, особенно ионы, реабсорбируются в канальцевом отделе нефрона.

В работах учеников Б.А. Пахмурного (Г.И. Кокошук, Т.В. Стрикаленко) показано, что иммунологические механизмы повреждения сосудов почечного клубочка сопровождаются высвобождением биологически активных веществ, однако, ожидаемого расширения сосудов и повышения клубочковой фильтрации не происходит именно вследствие активации механизма тубулогломерулярной обратной связи, которая реализуется, как показано нами, через внутрпочечную ангиотензиновую систему почек [2,5,12]. Установлено, что активность ренина,

конвертитуючого ензима і содержание ангіотензину II зростають в корковому речовині нирок [2]. Нами було висказано припущення, що в умовах надлишку натрію во внеклеточном секторі, механізми ниркового контролю можуть бути ослабленими або навіть практично відключені [2,5,12].

Дійсно, в серії робіт, виконаних на різних моделях токсических нефропатій реакція нирок була діаметрально протилежною в залежності від содержания натрію в раціоні харчування [2,4,5,8,10,12,13,19,23,24,25,28,29]. Установлено, що при гіпонатрієвому раціоні содержания крыс токсическа нефропатія (ртуть, платина, кадмій, іфосфамід, гентаміцин) характеризувалась олигануриєю, яка була наслідком різкого зменшення клубочкової фільтрації. Екскреція натрію при цьому зростала, але ниркові втрати знаходились в межах, не впливаючих на загальне содержание натрію во внеклеточном просторі. Для моделювання гіпернатрієвого раціону було використано режим пиття 0,9% розчину натрію хлориду. В таких умовах експерименту в організм тварини надходило кількість натрію, яке перевищувало можливі втрати катіона з сечею при пошкодженні нирок [2,5,10,12]. Спроби з введенням сулему у цих тварин також супроводжувались важким пошкодженням переніми нирок, переважно проксимальних канальців, про що свідчили дані про морфологічне пошкодження, гістохімічне (угнетення щелочної фосфатази, сукцинатдегідрогенази, Na, КАТФази), масивної протенурії [2,7]. З сечею різко, в сотні разів, збільшувалась виділення осмотически активних речовин, особливо, натрію, що підтверджувало канальцеві пошкодження при токсических нефропатіях. Але, при цьому спостерігалась поліурія (діурез зростає в 4-6 разів), а клубочкова фільтрація в 10 разів перевищувала величини, які були виявлені при нефропатіях у крыс з гіпонатрієвим режимом при токсических нефропатіях. Ці експерименти потім були неодноразово підтверджені в спробах не тільки з питтям солевих розчинів, але і при однократному введенні 3% хлориду натрію [2,5,7,10,12]. Крім того, в цих випадках гіпернатрієвий розчин підвищував клубочкову фільтрацію у крыс з хронічним дефіцитом натрію з одночасним розвитком поліурії. Результати проведених досліджень дозволили нам прийти до висновку про те, що спазм ниркових судин і зменшення клубочкової фільтрації націлені на забезпечення здатності пошкодженної нирки підтримувати водно-солеву гомеостаз. Крім того, пріоритетним вважається запобігання втраті натрію з організму і підтримання об'ємів внеклеточной рідини, т.е. волюморегуляції. Ці результати дозволили прийти до висновку про те, що кількість і склад ультрафільтрату, який досягає macula densa не є основним і єдиним фактором регуляції ниркового відгуку.

Було висказано гіпотезу, яка знайшла в подальшому підтвердження, про те, що реакція ниркових судин залежить не тільки від впливу вазоконстрикторів (внутрипочечная РАС), але більше від їх співвідношення з вазодилаторами, в частині з нирковими простагландінами [2,5]. Так, виявилось, що блокада утворення в нирках простагландинів індометацином у гіпернатрієвих крыс повністю запобігала захисне дієння натрію при сулемовій нефропатії – клубочкова фільтрація і діурез зменшувались. Далі було проведено ретельний аналіз системи ниркових простагландинів у гіпонатрієвих і гіпернатрієвих крыс по трьох шарах нирок (коркове, зовнішнє мозгове речовина і сосочки), в яких визначали содержание простагландинів, які мають судорозширююче дієння (ПГЕ2, ПГJ2) і судорозсуживаюче (ПГF2 $\alpha$  і ThA2). Установлено, що при вживанні надлишку натрію у крыс во всіх шарах нирок судорозсуживаючі простагландіни знаходились в меншій концентрації, ніж судорозширюючі [5]. Далі ці дані були доповнені результатами спроб по вивченню тахікінінів [5].

Разом з тим, залишалося незрозумілим, які регуляторні системи «настраивали» нирки на режим функціонування з зменшенням судорозсуживаючих впливів. Виходячи з того, що гіпернатрієвий раціон впливає на 2 основні параметри водно-солевого гомеостазу: збільшується осмоляльність і об'єм внеклеточной рідини, було висказано гіпотезу про те, що ці параметри і переключують нирку на режим переважання вазодилатації.

В спробах з введенням крысам солей з різним складом іонів і мочевиною було показано, що во всіх випадках, коли збільшується осмолярність плазми крові, реакція нирок відповідає

характерной для гипернатриевых животных [2]. Введение мочевины, которая не повышает осмолярность внеклеточной жидкости по отношению к внутриклеточной, так как проникает в клетку, уравнивая осмотические их концентрации, не вызывает реакций, характерных для гипернатриевых, наоборот, животные реагируют как “гипонатриевые” крысы. Это дало основание утверждать, что повышение осмотического давления плазмы крови стимулирует секрецию вазопрессина, который и активизирует в почках образование ПГЕ2 и ПГJ2 — сосудорасширяющих простагландинов, блокирующих активацию внутрипочечной РАС [2]. Вместе с тем, гипернатриевый рацион увеличивает объём внеклеточной жидкости и стимулирует секрецию предсердиями сердца натриуретического гормона —  $\alpha$ ПНУГ. Последний, как известно, расширяет приводящую артериолу клубочка, повышает клубочковую фильтрацию и экскрецию натрия.

Медиатором действия  $\alpha$ ПНУГ на почечные сосуды является оксид азота. Нами было установлено, что у гипернатриевых крыс выделение нитратов и особенно нитритов превышает показатели гипонатриевых животных [10,23,24,25]. Блокада образования оксида азота после введения ингибитора конститутивной NO-синтазы сопровождалась уменьшением экскреции нитритов, нитратов и скорости клубочковой фильтрации [26]. В условиях токсических нефропатий повреждение почек, которое сопровождалось снижением скорости клубочковой фильтрации, всегда приводило к уменьшению экскреции нитритов и нитратов и их концентрации в плазме крови [22,23,24,25,28,29]. Выявленное участие цикла оксида азота в регуляции функции почек впоследствии было полностью подтверждено в опытах с введением солевых нагрузок при патологии почек. Однако, наряду с этим, впервые были получены данные о том, что почки являются одним из важнейших органов регулирующих цикл оксида азота в организме человека [27]. Установлено, что в норме у здоровых людей и животных почки выводят лишь малую долю от образующихся продуктов окисления оксида азота, особенно нитрита натрия, последний вновь поступая из почек в кровь в условиях гипоксии способен восстанавливаться до оксида азота, что значительно увеличивает возможность системных регуляций с участием оксида азота. Вместе с тем, в условиях введения экзогенных нитратов и, особенно нитритов, выведение их почками резко увеличивается, что указывает на важную роль почек в регуляции цикла оксида азота [27].

Таким образом, было установлено, что при патологии в условиях повреждения канальцевого отдела нефрона происходит контролируемое уменьшение фильтрации вплоть до выключения большей части нефронов, которое позволяет уменьшать нагрузку на поврежденные нефроны и предотвратить катастрофические ренальные потери веществ, в первую очередь ионов. Это и является основным механизмом последующего развития ренальной формы острой почечной недостаточности. Совокупность экстраренальных и ренальных механизмов контроля гомеостатических функций почек во многом реализуется за счёт регулируемого соотношения вазоконстрикторов и вазодилататов почечных сосудов.

Дальнейшим развитием современных представлений о механизмах регуляции функции почек при различных солевых режимах стали результаты исследований о том, что при избытке натрия в рационе питания следует выделять три основных периода:

- ✓ острый – 1-3 сутки;
- ✓ переходной – 30-60 дней;
- ✓ период стабильной адаптации – 90-100 дней.

Если в остром периоде срочные механизмы адаптации почек базируются на увеличении скорости клубочковой фильтрации, то при стабильной адаптации формируются устойчивые механизмы регуляции при нормальном уровне фильтрации за счёт регуляции (уменьшения) канальцевой реабсорбции [10]. Таким образом, к острым и хроническим натриевым режимам потребления существуют различные механизмы обеспечения поддержания водно-солевого гомеостаза.

Важным вопросом патофизиологии почек является возможная специфичность токсических нефропатий, что может зависеть от особенностей токсикокинетики и токсикодинамики различных нефротоксикантов, т.е. по сути дела этиологическая обусловленность их патогенеза. Для уточнения этого вопроса и определения наиболее общих закономерностей патогенеза заболеваний почек нами дополнительно к моделям экспериментального гломерулонефрита и сулемовой нефропатии изучен патогенез нефропатий при действии солей кадмия платины, таллия, нитрита натрия, четырёххлористого углерода, гентамицина, бычьего сывороточного альбумина, глицерина, 2,4 динитрофенола, эндотоксина, при тепловой ишемии почек и общем перегревании организма,



действие гипоксической гипоксии.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при всех видах воздействия на почки выявляются общие признаки нарушения их функции: как правило олигурия, протеинурия, увеличение экскреции натрия, осмотически активных веществ, уменьшение скорости клубочковой фильтрации с развитием ретенционной азотемии. По механизму возникновения эти изменения функции почек были следствием повреждения как канальцев, так и клубочков. Причём, ещё в ранних работах нами было показано, что, пожалуй, наиболее близким к сулемовой нефропатии по характеру нарушений было введение препаратов, содержащих платину. Близким по токсическому действию было действие и хлорида кадмия, хотя его малые дозы даже в бо́льшей мере уменьшали скорость клубочковой фильтрации [22,28]. Хлорид таллия также вызывал развитие токсической нефропатии [18]. Особенностью нефротоксического действия четырёххлористого углерода было преимущественное повреждение канальцевого отдела нефрона (протеинурия, увеличение экскреции натрия) при почти отсутствии первичного влияния на скорость клубочковой фильтрации. Однако, оказалось, что не только тяжёлые металлы, но и другие неорганические токсины и органические вещества обладают общими механизмами нефротоксического действия. Так, введение антибиотика гентамицина вызывает развитие олиганурической стадии острой почечной недостаточности с морфофункциональными признаками повреждения канальцев и клубочков (олигурия, протеинурия, увеличение экскреции осмотически активных веществ с азотемией) дозозависимого характера [23]. Цитостатик ифосфамид также вызывает развитие токсической нефропатии, особенностью которой было меньшее нарушение осморегулирующей функции почек, хотя в пересчёте на действующие нефроны (единицу функционирующей паренхимы почек) регистрировались также потери осмотически активных веществ [29].

Обобщая результаты проведенных исследований можно заключить, что во всех случаях общность изменений функционального состояния почек была обусловлена преимущественным повреждением канальцевого отдела нефрона и, в первую очередь, проксимальных извитых канальцев и особенно S3 сегмента, что было документировано морфологическими исследованиями [8]. Однако, если в случае нефротоксического действия тяжелых металлов их действие можно было рассматривать как прямую блокаду SH групп белков в проксимальных канальцах, что в дальнейшем нашло подтверждение в работах нашего коллектива, то при действии других нефротоксинов для объяснения возможных механизмов повреждения была выдвинута гипотеза о том, что даже клубочковая протеинурия может привести к дополнительным механизмам повреждения проксимальных канальцев как следствие перегрузки клеток большим количеством белка. Это нашло подтверждение при изучении функции и морфологии почек после панэтерального введения крысам яичного и бычьего сывороточного альбумина. Установлено, что их введение вызывает проявления токсической нефропатии: протеинурия, увеличение экскреции натрия, уменьшение скорости клубочковой фильтрации. Нарушения реабсорбции были следствием повреждений проксимального отдела нефрона. При анализе возможных механизмов повреждения эпителия проксимальных канальцев первоначально была проанализирована патогенетическая роль гипоксии на моделях гемической гипоксии (нитрат натрия) [16] и гистотоксической гипоксии (2,4 ДНФ) [2]. Установлено, что в условиях гипоксии также выявляются признаки повреждения проксимального отдела нефрона с уменьшением скорости клубочковой фильтрации. Подтверждением роли гипоксии в патогенезе нефропатий явились данные о том, что повреждающим фактором в отношении почек может быть также и гипоксическая гипоксия. Действительно, у крыс, которые находились в пещере с газовым составом CO<sub>2</sub> — 3,6% и O<sub>2</sub> 14,1%, наблюдали увеличение экскреции натрия вдвое по отношению к контролю в результате угнетения реабсорбции в почечных канальцах [3]. Последнее можно рассматривать как следствие угнетения окислительного фосфорилирования в нефроэпителии со снижением энергозависимого транспорта натрия. В этих же исследованиях было обнаружено умеренное снижение клиренса креатинина, которое, скорее всего, является проявлением адаптивного канальцево-клубочкового баланса как механизма, препятствующего значительной потере натрия из организма при угнетении канальцевой реабсорбции. Это позволило сделать вывод о том, что гипоксия может быть одним из механизмов повреждения почек при токсических нефропатиях. Вместе с тем, целый ряд воздействий, по-видимому, не вызывает первоначально патогенетически значимой гипоксии почек: гистамин и серотонин при экспериментальном гломерулонефрите, та же

перегрузка проксимальных канальцев белком, цитокининдуцированная патология почек при экспериментальном артрите и перитоните.

Данные о ведущей роли повреждения канальцев и нарушении энергозависимого транспорта натрия при токсических нефропатиях послужили основой патогенетического обоснования основных принципов нефропротекции. Первоначально на модели сулемовой нефропатии было изучено влияние метаболитов цикла Кребса (янтарной и глутаминовой кислот) и обмена пиридиннуклеотидов (никотиновой кислоты) [2]. Установлено, что их применение способствует частичной нормализации канальцевых процессов транспорта и скорости клубочковой фильтрации. Исходя из того, что значительного восстановления почечных процессов всё же не происходит, было высказано предположение о необходимости нормализовать функцию митохондрий, для чего был использован предугадан как эффективный энергопротектор. Действительно, его применение при сулемовой нефропатии было более эффективным [8]. Основываясь на полученных нашей лабораторией данных о важной патогенетической роли активации свободнорадикальных процессов в повреждении почечных канальцев при токсической сулемовой нефропатии была изучена терапевтическая эффективность антиоксидантных препаратов  $\alpha$ -токоферола и липина, которые уменьшали степень канальцевых и клубочковых поражений [8]. Полученные данные о том, что первичные повреждения канальцев всегда приводят к нарушениям почечного кровотока вследствие преобладания вазоконстрикторов (внутрипочечная РАС) над вазодилататорами -простагландины, оксид азота, послужили основанием для экспериментальной проверки терапевтической эффективности нормализации почечного кровообращения. Установлено, что угнетение внутрипочечной РАС (каптоприл), стимуляция обмена простагландинов (препарат М-706), использование донаторов оксида азота (L-аргинин, глутаргин) обладают эффективным нормализующим влиянием на течение экспериментальной токсической сулемовой нефропатии [5,8,29]. Причём, такие способы коррекции функции повреждённой почки были эффективны и при токсических нефропатиях, при нитритной интоксикации, токсической нефропатии индуцированной гентамицином и фосфамидом, ССЛ4 [2,3,29].

Сделанный ранее вывод о том, что степень нарушений почечных процессов во многом зависит от состояния баланса натрия в организме послужил основанием для исследования влияния положительного баланса натрия на течение токсических нефропатий. Установленное при гипернатриевых рационах повышение скорости клубочковой фильтрации послужило основанием для изучения влияния гиперосмолярного препарата сорбилакта [8]. В этих опытах также получены положительные результаты об увеличении клубочковой фильтрации. В полном соответствии с тем, что в патогенезе токсической нефропатии повреждения канальцев и нарушения почечного кровотока взаимосвязаны, наиболее эффективным способом лечения нефропатии оказалось совместное использование сорбилакта, предуктала и токоферола [8], либо аргинина и глутамата (глутаргина) [29].

Новым направлением нефропротекции является стимуляция регенераторных процессов почечной ткани путём введения стволовых клеток эмбрионального происхождения [30,31]. Так, было установлено, что при экспериментальном, колонотенном перитоните, а также при адьювантном артрите Пирсона, наряду с развитием основного патологического процесса, со стороны почек наблюдается ряд нарушений, которые свидетельствуют о возникновении явлений нефропатии: протеинурия, увеличение экскреции натрия, уменьшение скорости клубочковой фильтрации, азотемия. Эти функциональные нарушения сочетаются с морфологическими, среди которых особенно выражены признаки повреждения почечных канальцев. В патогенезе нефропатии при артрите Пирсона важную роль играют механизмы иммунного повреждения, о чём свидетельствовало увеличение в крови и почках провоспалительных цитокинов (IL-2, 12, интерферона  $\gamma$  и фактора некроза опухолей  $\alpha$  и их дисбаланс с противовоспалительными (IL-4,6,10 и фактор трансформации роста) [30]. При экспериментальном перитоните в развитии нефропатии, как одного из проявлений полиорганной недостаточности, важную роль играют нарушения свёртывающей системы крови с хронометричной гиперкоагуляцией как по внутреннему, так и внешнему механизму [31]. Введение крысам с артритом Пирсона и колонотенным перитонитом внутривенно эмбриональных прогениторных клеток обладает терапевтическим эффектом с нормализацией функции и морфологии

почек, что сопровождается нормализацией цитокинового обмена, свертывания и протеолиза. Следовательно, увеличение регенераторного потенциала в организме животных является одним из важных способов патогенетической терапии вторичных нефропатий.

Работы в области экспериментальной нефрологии позволили по-новому рассмотреть многие вопросы патогенеза заболеваний почек. основополагающее положение о важнейшей роли повреждения почечных канальцев в патогенезе заболеваний почек стало основой понимания механизмов нарушения почечных функций и было использовано для разработки новых методов диагностики повреждения почек и, наконец, обоснования принципиально новых подходов к нефропротекции и лечению заболеваний почек.

В конечном итоге, изменения показателей почечных процессов и функции как показали наши работы всегда следует рассматривать с двух возможных позиций. Либо они являются следствием адаптивных реакций почек и обеспечивают эффективную регуляцию водно-солевого гомеостаза, либо они являются следствием повреждения этого органа. Следовательно, необходимо дифференцировать выявленные изменения показателей почечной функции. Так, в серии наших работ была обнаружена существенная перестройка функции почек при физиологической беременности [6,11]. Было установлено, что начиная с I триместра клубочковая фильтрация возрастает, а экскреция натрия уменьшается [6]. Установлено, что физиологический смысл такой перестройки почечной функции состоит в том, чтобы обеспечить эффективное очищение внеклеточной жидкости от конечных продуктов обмена веществ за счёт увеличения фильтрации, особенно азотистого и, одновременно, не только не потерять натрий, который при увеличении фильтрации поступает в первичную мочу в увеличенном количестве, но и, напротив, уменьшить его выведение, задержать в организме. Это является одним из основных механизмов повышения объёма внеклеточной жидкости, а значит и объёма крови, необходимого для увеличения системной гемодинамики. Такая перестройка регуляции гомеостаза базируется на включении ряда системных механизмов: активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эффектах половых гормонов, других факторов [6]. С другой стороны, с перестройкой внутрипочечных механизмов регуляции нефрона происходит увеличение в почках образования эндогенной окиси азота, простаглицлина, ПГЕ<sub>2</sub> [6,25]. В то же время при нефропатии беременных повреждение проксимального отдела нефрона может привести к потере натрия, что в свою очередь может вызвать нарушение центральной гемодинамики и невозможность обеспечить необходимый уровень кровоснабжения растущего плода и матки.

В связи с необходимостью предотвращения ренальных потерь натрия при токсикозе беременности единственным механизмом адаптации при недостаточной эффективности канальцевой реабсорбции натрия является уменьшение клубочковой фильтрации и, соответственно, фильтрационного заряда натрия [6,25]. В основе такой перестройки регуляции почечной функции находится уменьшение образования эндогенной окиси азота, сосудорасширяющих простаглицлинов в почках [25]. Как следствие возникает преобладание вазоконстрикторов, суживающих приводящую артериолу (активация внутрипочечной РАС) и уменьшается почечный кровоток из-за повышения почечного сопротивления сосудов [18]. Это ведёт к снижению скорости клубочковой фильтрации, уменьшению фильтрационного заряда натрия до величин, которые могут реабсорбироваться в поврежденных канальцах. Такая реакция почек является адаптивной по отношению к поддержанию волемического гомеостаза, но снижение клубочковой фильтрации нарушает экскреторную функцию почек — развивается ретенционная почечная азотемия, одновременно также формируется артериальная гипертензия из-за активации ренин-ангиотензиновой системы.

Данные экспериментальных исследований реакции почек на водносолевые нагрузки с различным содержанием катионов и анионов позволили прийти к заключению о том, что приоритетными почечными реакциями являются увеличение выведения натрия и хлора. Причём, было установлено, что во всех случаях у здоровых животных и при различной почечной патологии увеличение экскреции осуществляется как за счёт уменьшения канальцевой реабсорбции, так и в результате повышения клубочковой фильтрации.

В конце 80-х годов стали уделять внимание роли фильтрации в осуществлении почечных

гомеостатических функций. На смену общепринятого мнения о стабильности клубочковой фильтрации пришло признание участия этого процесса в регуляторных реакциях почек — было сформулировано положение о функциональном почечном резерве, как способности почек к увеличению клубочковой фильтрации, что является одним из механизмов их участия в гомеостатических реакциях. Было показано, что функциональный почечный резерв включается при увеличении потребления белка с пищей. Нами были проведены исследования по выяснению механизмов реализации функционального почечного резерва. В опытах на здоровых добровольцах было установлено, что пищевая нагрузка мясным белком (1,5 г на 1 кг массы тела) действительно приводила к повышению клубочковой фильтрации, судя по увеличению клиренса эндогенного креатинина [26]. В этих же экспериментах было показано, что одновременно у испытуемых возрастала экскреция натрия. Это позволило впервые прийти к заключению о том, что включение функционального почечного резерва является частью ответа на увеличение объема внеклеточной жидкости, которое в первую очередь связано с повышением содержания натрия в организме при введении солевых нагрузок, либо гипернатриевом рационе питания. Следовательно, за счёт включения функционального почечного резерва происходит увеличение фильтрационного заряда натрия с последующим повышением его экскреции. Это и способствует нормализации объёма внеклеточной жидкости, т.е. обеспечивает эффективность волноморегулирующей функции почек.

В связи с тем, что увеличение скорости клубочковой фильтрации на 25-50% могло быть следствием только повышения почечного кровотока, нами были проведены исследования возможных механизмов этой почечной реакции. В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что в случае увеличения эффективного объёма внутрисосудистой жидкости, что достигалось при переводе в состояние антиортостаза, наряду с усилением насосной функции сердца (увеличение ударного и минутного объёма сердца) возрастала натриуретическая активность плазмы крови [3]. Однако, при этом увеличения экскреции натрия не происходило. Показано, что истинного увеличения объёмов крови и внеклеточной жидкости также не происходило. Следовательно, можно было прийти к выводу о том, что взаимоотношения между сердцем и почками носят сложный характер.

В связи с этим, нами впервые были изучены кардио-ренальные взаимоотношения у здоровых лиц и при ишемической болезни сердца. Установлено, что у здоровых людей увеличение преднагрузки на сердце, которое происходит в условиях антиортостаза и приводит к увеличению ренального выведения натрия из организма, обусловлено действием натриуретических факторов. Эта реакция почек нарушается при ишемической болезни сердца и является ранним критерием развития сердечной недостаточности, что в настоящее время является общепризнанным [3].

В результате проведенных исследований осморегулирующей и волноморегулирующей функций почек было установлено приоритетное значение поддержания постоянства осмотического давления внеклеточной жидкости, что реализуется путём быстрых АДГ зависимых реакций с участием механизмов регуляции натриевого гомеостаза. Это было продемонстрировано при изучении механизмов депривации у крыс после острого однократного перегревания. Несмотря на гиповолемию после перегревания при проведении водной нагрузки развивается водный диурез и увеличивается экскреция натрия, что рассматривалось нами как физиологическая «цена» приоритетного поддержания осмотического гомеостаза [14]. Эти результаты подтвердились при исследованиях почечных реакций во время адаптации организма моряков к плаванию в условиях тропиков.

Во всех существующих системах, описывающих механизмы водносолевого гомеостаза, начальным звеном является изменение параметров внеклеточной жидкости и, в первую очередь, осмолярности, отклонение которых от регулируемых параметров является сигналом для включения регуляторных механизмов. В то же время, уже в 60-х годах прошлого века появились данные о том, что почечные эффекторные реакции поддержания водно-солевого гомеостаза зависят от того, каким способом достигается изменения параметров внеклеточной жидкости — при питье воды реакции почек были более значимы, чем при введении воды и водных растворов непосредственно в желудок.

В связи с вышеизложенным и известными положениями о высокой точности и скорости включения механизмов водно-солевого гомеостаза нами была высказана гипотеза о наличии механизмов регуляции водносолевого обмена, которые срабатывают до того, как прием жидкости или соли вызовет изменение тех или иных показателей внеклеточной жидкости. С этой целью нами

были проанализированы гомеостатические механизмы регуляции водно-солевого обмена, которые срабатывают при раздражении натриевых рецепторов языка и полости рта. Было установлено, что полоскание полости рта растворами хлорида натрия сопровождается не только развитием вкусовых ощущений солёного, но и целым рядом вегетативно-висцеральных реакций. Во-первых, солевые растворы отчётливо активируют вегетативную нервную систему. Во-вторых, даже если после полоскания полости рта солевые растворы не поступают в желудок и не всасываются и, соответственно, не вызывают изменение осмолярности плазмы крови, в организме срабатывают регуляторные механизмы водно-солевого обмена, которые, как бы, подготавливают его к возможным изменениям гомеостаза. Так, несмотря на стабильность осмотического давления уже через 5-10 мин. в плазме крови на 30-50% возрастает концентрация вазопрессина. В полном соответствии с этим диурез уменьшается в среднем на 50% в ответ на последующую водную нагрузку, хотя при этом осмотическое давление крови даже понижается. Следовательно, уже на первом этапе поступления воды и солей включаются реакции, которые предупреждают возможные изменения водно-солевого гомеостаза. Эти механизмы были названы нами превентивными. Таким образом, были расширены представления о механизмах регуляции водно-солевого гомеостаза и гомеостатическая теория регуляции водно-солевого обмена была дополнена 2-х компонентной системой: превентивными и гомеостатическими реакциями.

На основе экспериментальных исследований и уточнения механизмов функционального почечного резерва (ФПР) нами была разработана новая методика его изучения. В серии исследований на здоровых добровольцах было показано, что оптимальной по величине является водная или солевая нагрузка в количестве 0,5% от массы тела. Причём, изучение реакции на различные концентрации хлорида натрия (от 0,05% до 0,9%) обнаружило, что увеличение клубочковой фильтрации отчётливо происходит при концентрации 0,2% и достигает максимальных значений при 0,5% хлорида натрия, а дальнейшее повышение концентрации до 0,9% приводит к уменьшению диуреза вследствие того, что начинает преобладать осморегулирующая функция и почка начинает работать в режиме концентрирования.

В результате, для проведения клинической диагностической пробы с целью выявления функционального почечного резерва нами был рекомендован пероральный приём 0,5% раствора хлорида натрия в объёме 0,5% от массы тела. Скорость клубочковой фильтрации, которая была определена при такой нагрузке, сравнивается с данными, полученными во время определения фильтрации при спонтанном суточном диурезе, либо с расчётными данными по формуле Кокрофта-Голта показатели которой близки к данным, полученным при суточном диурезе по клиренсу креатинина. В последующем, скорость клубочковой фильтрации до пробы (по формуле либо по суточному диурезу) принимается за 100% с расчётом в процентах величины фильтрации после солевой нагрузки. Следовательно, функциональный почечный резерв определяется как разница между максимальной и базальной величинами клубочковой фильтрации, выраженной в процентах. Установлено, что ФПР присутствует, если фильтрация  $\geq 10\%$ , снижен от 5 до 10%, а при  $\leq 5\%$  он отсутствует. Установлено, что у здоровых лиц ФПР может достигать 50% и больших значений. Стойкое снижение или отсутствие ФПР свидетельствует об уменьшении количества действующих нефронов, а также о возможности явлений гиперфильтрации в них. Установлено, что если при наличии мочевого синдрома и снижении клубочковой фильтрации при проведении пробы на наличие ФПР он выявляется, то это свидетельствует о том, что в повреждённых нефронах в стационарных условиях уменьшается кровоток и фильтрация. В свою очередь, это является адаптивной реакцией, направленной на уменьшение функциональной нагрузки на канальцевый отдел нефрона, которая предотвращает ренальные потери электролитов и органических веществ при повреждении канальцевого отдела нефрона.

Таким образом, разработанная методика определения ФПР является физиологически обоснованной, точной и доступной для применения в клинических условиях. Она позволяет уточнить характер и степень повреждения нефронов. Кроме того, с помощью данной методики становится возможным выявление начальных этапов развития хронической болезни почек до развития азотемии и появления признаков хронической почечной недостаточности.

Для уточнения характера и степени повреждения проксимальных канальцев нами была разработана методика диагностики скрытой протеинурии. При этом сравнивается экскреция белка за 1 мин. в условиях суточного диуреза и при солевой пробе во время определения ФПР. Установлено, что если при проведении пробы протеинурия за единицу времени или в пересчете на 1 мл клубочковой фильтрации возрастает, т.е. наблюдается увеличение удельной протеинурии, то это свидетельствует о том, что у части поврежденных нефронов снижается клубочковая фильтрация по механизму канальцево-клубочкового баланса, что приводит к снижению протеинурии, а данные возросшей протеинурии при солевой нагрузке свидетельствуют о реальной степени повреждения нефронов. Необходимо отметить, что такой анализ перспективен и для оценки реабсорбции натрия, фосфатов, глюкозы и аминокислот.

Таким образом, полученные экспериментальные данные и сделанные на их основе выводы позволили значительно изменить подходы к пониманию патогенеза заболеваний почек, особенно при их остром поражении.

Так, нами проведено изучение особенности клинических и лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние почек при острой почечной недостаточности (ОПН), развившейся на фоне 20 различных заболеваний.

Установлено, что общая характеристика ОПН должна учитывать четыре составляющие:

**I.** Нозологическую обусловленность, поскольку от того, при каком заболевании развивается ОПН, зависят особенности патогенеза, клиники и лечебной тактики.

**II.** Тип или уровень повреждения:

- 1) преренальная;
- 2) ренальная;
- 3) постренальная;
- 4) аренальная.

**III.** Ведущее звено патогенеза:

- 1) ишемическая (первичная или вторичная);
- 2) токсичная;

3) обструктивная (обструкция нефронов или урологическая обструкция). **IV.** Определение фазы и периода ОПН по функциональной классификации.

Построенная на её основе функциональная классификация представлена на рис. 1. Особенностью этой классификации является выделение фазы компенсации, в период которой, по нашим данным, несмотря на повреждение части нефронов, в оставшихся неповрежденными развивается гиперперфузия. Она приводит к компенсаторному увеличению в них фильтрации. В целом, общая скорость фильтрации не снижается и азотемия не развивается. Кроме того, принципиально новым является выделение периода вторичной олигурии вследствие быстрого восстановления почечного кровотока с последующим повреждением почечной ткани по механизму реперфузионного синдрома.

Был проведен также анализ характера и степени системных нарушений — ПОЛ, фибринолиза, протеолиза, гемостаза, который показал, что эти процессы изменились во всех периодах ОПН у больных урологического и неврологического профиля. Росла активность процессов ПОЛ (по показаниям диеновых конъюгат и малонового диальдегида) на фоне увеличения активности супероксиддисмутазы, как компенсаторного механизма, и угнетения активности каталазы; уменьшалась суммарная фибринолитическая активность плазмы крови, главным образом, за счет ферментативного фибринолиза, значительно возрастала протеолитическая активность плазмы согласно показателям лизиса низкой высокомолекулярных белков на фоне угнетения колагенолитической активности плазмы; нарушалось агрегатное состояние крови с развитием сначала гиперкоагуляции, а впоследствии — гипокоагуляции, особенно при развитии полиурии. Но прямой зависимости между характером этих изменений и тяжестью ОПН не наблюдали. Это подтверждает положение, что в большинстве случаев ОПН, особенно при ренальных и постренальной формах, ведущими нарушениями являются сугубо почечные, а системные изменения гомеостаза следует рассматривать как вторичные явления, затрудняющие и усугубляющие ОПН, но не определяющие характер ее течения.



Рис. 1. Функциональная классификация острой почечной недостаточности

Интенсификация процессов липопероксидации во всех периодах ОПН обусловлена как эффектами первичного альтерирующего агента, так и активацией механизмов ишемической генерации активных форм кислорода. Кислородные и липидные радикалы повреждают не только плазматические мембраны, но и мембраны внутриклеточных органелл, могут способствовать высвобождению лизосомальных протеаз и вторичной альтерации нефроцитов. При ОПН значительно нарушается инкреторная деятельность почек, которая выражается снижением секреции урокиназы в кровь, что приводит к резкому угнетению ферментативного фибринолиза. Более того, практически во всех периодах ОПН не только происходит значительная активация протеаз плазмы крови, что создает также угрозу вторичной альтерации нефроцитов, но и закладываются основы дальнейшего внутривисочечного фиброгенеза.

Активация перекисного окисления липидов в почках, особенно в период восстановления кровотока, по механизму реперфузионного повреждения может нарушать концентрирование и быть одним из механизмов развития полиурии [7].

Согласно предложенной концепции патогенеза ОПН, выдвинуто предположение, что патогенетическая терапия ренальных нарушений при ОПН должна развиваться в двух основных направлениях, взаимосвязанных между собой: защите канальцев и восстановлении почечного кровотока. Средства нефропротекции канальцев должны включать как минимум два момента: мембраностабилизацию и угнетение активности процессов ПОЛ, которая, по данным литературы и наших исследований, растет во всех периодах ОПН, а также энергопротекцию почечных клеток как основу восстановления их функции и особенно реабсорбции натрия.

На основе проведенных экспериментальных исследований, по нашему мнению, лечение ОПН, помимо применения этиотропных мер, следует проводить с помощью совместного использования лекарственных средств, направленных на улучшение почечного кровообращения (сорбиакт в / в 5-7 мл/кг/24 ч) на фоне энергопротекции предукталом (1-2 мг/кг/24 ч) и мембранопротекции (токоферола ацетат в / м 8-10 мг / кг/24 ч); критерием прекращения введения препаратов можно считать нормализацию стандартизированной экскреции натрия. Предупреждение ОПН у больных, которое следует начинать одновременно с устранением этиологических факторов, должно базироваться на уменьшении канальцевых повреждений путем использования энергопротекторов

(предуктал 1-2 мг/кг/24 ч) и мембраностабилизаторов (токоферола ацетат 8-10 мг/кг/24 ч); эффективность профилактической терапии следует оценивать как отсутствие роста стандартизированной экскреции натрия и белка [8].

Таким образом, полученные данные дают нам право утверждать, что применение комбинации препаратов, которые мы использовали для лечения ОПН в эксперименте и в клинике, в зависимости от уменьшения клубочковой фильтрации, степени канальцевой реабсорбции, с учетом основного заболевания, является основным принципиально новым направлением в совершенствовании терапии ОПН.

Целесообразность распределения ОПН на преренальную, почечную и постренальную формы с позиции этиологии, патогенеза, клиники и лечебной тактики не вызывает сомнения, что демонстрируют и наши наблюдения. Однако, следует заметить, что специфические этиологически зависимые проявления ОПН начинают уменьшаться по мере развития заболевания. По нашему мнению, это обусловлено тем, что практически все формы ОПН или начинаются с повреждения паренхимы почек (ренальная форма), или оно возникает вторично (преренальная и постренальная формы). Как правило, повреждения почек развивается по механизму ишемии вследствие первичного уменьшения кровообращения в почках (преренальная ОПН) или при увеличении внутрпочечного давления и последующим аутоспазмом почечных артериол (постренальная ОПН). Так или иначе, но почечные повреждения, как правило, возникают, и поэтому только устранение причин возникновения ОПН (особенно при преренальной и постренальной формах) недостаточно для ликвидации этого синдрома. В связи с этим нефропротекторная терапия при ОПН должна проводиться всегда в начале заболевания как компонент профилактических мероприятий, а в дальнейшем лечебных.

В целом лечение ОПН должно состоять из следующих компонентов:

- 1) нозологического, то есть лечения основного заболевания;
- 2) этиологического по отношению к ОПН ликвидация или уменьшение действия повреждающего фактора, восстановление кровоснабжения почек или нормального пассажа мочи;
- 3) патогенетического нормализация почечного кровообращения, нефропротекторная терапия;
- 4) симптоматического нормализация гомеостаза и вторичных нарушений органов и систем.

Разнообразная нозологическая и этиологическая обусловленность синдрома ОПН не позволяют выработать единую лечебную схему, но в тактике лечения должны быть обязательными приведенные выше компоненты [8].

Таким образом, экспериментальные исследования позволили сформировать современные представления о патофизиологии почек, которые базируются:

во-первых, на соподчиненности почечных функций системным механизмам поддержания гомеостаза, среди которых приоритетными являются осмоляльность внеклеточной жидкости и её объемы;

во-вторых, на особенностях функциональной организации почек с наличием внутринефронной регуляции, которая обеспечивает выполнение гомеостатических функций за счет согласованного изменения клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, последняя, наряду со сложностью функциональной организации является и наиболее энергозависимой.

В конечном итоге, на основе этих данных были сформулированы наиболее общие закономерности этиологии и патогенеза почечных заболеваний.

В этиологии заболеваний почек следует выделять два основных механизма: первичное повреждение клубочков или канальцевого отдела нефрона. Причинами повреждения клубочков могут быть иммунологические механизмы (антительный или иммунокомплексный гломерулонефрит), химическое повреждение почечных сосудов (кадмий), физические — ионизирующая радиация. Как правило, даже при первичном повреждении клубочков в патогенез практически сразу вовлекаются канальцы (прямое действие причины — кадмий) либо вторичное повреждение, основным механизмом которого является протеинурия и перегрузка реабсорбируемым белком проксимальных канальцев с последующим повреждением — по механизму ишемического повреждения либо свободно-радикальному, либо вследствие активации протеолиза, хотя не исключены и другие механизмы.

Наступающее снижение реабсорбции ультрафильтрата в проксимальных канальцах, особенно натрия, приводит к включению адаптационного увеличения реабсорбции в дистальных канальцах, т.е. компенсации по механизму канальцево-канальцевого баланса. Если компенсаторные механизмы



активации дистальной реабсорбции недостаточны, и к темному пятну доставляется увеличенное количество натрия, то активируется юкстагломерулярный аппарат с увеличением секреции ренина. Последний включает активацию внутрипочечной РАС и ангиотензин II суживает приводящую почечную артериолу. Это компенсаторная реакция по типу канальцево-клубочкового баланса. Основная задача этого механизма привести в соответствие функциональным возможностям канальца, в первую очередь реабсорбции натрия, тот объем натрия, который поступает при фильтрации в просвет нефрона. Но, при такой компенсации:

- а) развивается азотемия, которая приводит к интоксикации;
- б) уменьшается почечный кровоток.

Степень уменьшения почечного кровотока обратно пропорциональна функциональным возможностям канальцев. Если повреждение тяжелое, то уменьшение кровотока может привести также и к ишемии почек и вторичноишемическому повреждению. К тому же АП не только суживает сосуды, но и обладает рядом других эффектов, например, стимулирует склерозирование почек, что является одним из основных механизмов развития нефросклероза [7]. Кроме того, почечные реакции при повреждении регулируются системными механизмами осмической регуляции через вазопрессин и  $\alpha$ -предсердный натриуретический гормон. При уменьшении объема внеклеточной жидкости и ее осмолярности, в первую очередь при дефиците натрия, системные регуляторы усиливают реакции почечного приспособления с уменьшением кровотока, а при нормальной осмической регуляции могут их даже блокировать.

Следовательно, теоретические основы патогенеза экспериментальных заболеваний почек позволили значительно продвинуться в клинической патофизиологии почек. Используя определение состояния функционального почечного резерва, стало возможным установить общее количество функционирующих нефронов и их состояние. Важно то, что при остром повреждении почек, как правило, часть нефронов не погибает, а лишь выключается временно, а значит их можно восстановить. При хронической почечной болезни, когда количество нефронов прогрессивно уменьшается из-за их гибели, стало возможным выявить степень гиперфункции и диагностировать компенсированную фазу заболевания, которая не выявляется не только клинически, но и лабораторно, так как не сопровождается снижением клубочковой фильтрации. Все это позволяет уточнить функциональный диагноз и мониторировать развитие болезни и управлять ее динамикой.

Представление о ведущей роли повреждения почечных канальцев и вторичных нарушений кровоснабжения послужили теоретическим базисом разрабатываемой нефропротекции, которая должна включать:

- а) цитопротекцию — энергопротекцию, угнетение ПОЛ, протеолиза, субстратное обеспечение;
- б) нормализацию кровоснабжения почек — защиту эндотелия, нормализацию соотношения почечных вазоконстрикторов / вазодилататоров;
- в) защиту от вторичного ишемического повреждения;
- г) нормализацию осмотического и волемического гомеостаза. Следовательно, только на основе современной теоретической нефрологии будет создана современная клиническая нефрология.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (АВТОРЕФЕРАТЫ)

1. Гоженко А.И. Некоторые особенности деятельности и энергетического обмена почек в динамике экспериментального нефрита: автореф. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология»/ А. И. Гоженко. – Черновцы, 1976. – 17 с.
2. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: автореф. на соискание уч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология»/ А.И. Гоженко. – Киев, 1987. – 37 с.
3. Билецкий С.В. Кардио-ренальные механизмы адаптации в норме и при ишемической болезни сердца: автореф. на соискание уч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.32 «Авиационная, космическая и морская медицина», 14.00.06 «Кардиология»/ С. В. Билецкий. – Одесса, 1994. – 43 с.
4. Кришталь М.В. Нейро-гуморальная регуляция компенсаторных реакций почек при метаболическом ацидозе: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.03.05 «Патологічна фізіологія»/ В. М. Кришталь – Київ, 1994. – 43 с.
5. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.03.05 «Патологічна фізіологія»/ О. Л. Кухарчук – Одеса, 1996 – 34 с.
6. Свірський О.О. Роль гормональних факторів у патогенезі основних синдромів гестозу вагітних: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.03.05 «Патологічна фізіологія»/ О. О. Свірський – Одеса, 1996. – 46 с.
7. Роговий Ю. С. Механізми розвитку тубуло-інтерстиційних пошкоджень при патології нирок: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія»/ Ю.С. Роговий – Одеса, 2000 – 36 с.
8. Федорук О.С. Патогенетичне обґрунтування удосконалення шляхів попередження, діагностики та лікування синдрому гострої ниркової недостатності у хворих урологічного профілю: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.06 «Урологія»/ О. С. Федорук – Київ, 2002. – 37 с.
9. Жуков В.А. Функция почек при экспериментальном гипертиреозе: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология»/ В. А. Жуков. – Одесса, 2003. – 31 с.

10. Шпак В.С. Патогенетичні механізми розвитку хронічної токсичної нефропатії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія»/ В.С. Шпак. – Одеса, 2009 – 32 с.
11. Дикусаров В. В. Осморегулирующая функция почек и её значение в диагностике и терапии поздних токсикозов беременных: автореф. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология»/ В. В. Дикусаров. – Киев, 1985. – 23 с.
12. Кухарчук А.Л. Особенности реактивности почек в норме и при повреждении в зависимости от состояния обмена натрия: автореф. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология»/ А. Л. Кухарчук. – Каунас, 1989. – 18 с.
13. Роговой Ю.Е. Механизмы повреждения проксимального отдела нефрона при остром экспериментальном нефрите Мазуги: автореф. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология»/ Ю. Е. Роговой. – Львов, 1989. – 18 с.
14. Грач Ю.И. Физиолого-гигиеническое обоснование режима регидратации при действии нагревающего микроклимата: автореф. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология», 14.00.07 «Гигиена»/ Ю. И. Грач. – Одесса, 1991. – 20 с.
15. Перепелюк М.Д. Кислотовыделительная функция почек при экспериментальном тиреотоксикозе: автореф. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология»/ М. Д. Перепелюк. – Львов, 1991. – 17 с.
16. Федорук А.С. Функция почек при гемической гипоксии: автореф. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология»/ А. С. Федорук. – Львов, 1991. – 18 с.
17. Кирилюк Ю.П. Вплив зруйнування септальної області мозку на водно-сольовий обмін та функції нирок: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.05 «Патологічна фізіологія»/ Ю. П. Кирилюк. – Львів, 1997. – 18 с.
18. Друца І.О. Стан загальної та регіональної гемодинаміки у вагітних з захворюваннями нирок та плацентарною недостатністю: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»/ І. О. Друца. – Вінниця, 1998. – 19 с.
19. Магальяс В.М. Загальні закономірності нефротоксичної дії хлористих сполук талію, кадмію, платини і ртуті: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія»/ В. М. Магальяс. – Одеса, 1999. – 16 с.
20. Доломатов С. И. Взаимосвязь тиреоидного статуса организма и некоторых показателей водно-солевого обмена: автореф. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 03.00.13 «Физиология»/ С. И. Доломатов. – Одесса, 2002. – 23 с.
21. Кузьменко І. А. Патогенез порушень функцій нирок опромінених шурів різного віку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія»/ І. А. Кузьменко. Одеса, 2004.–19 с.
22. Романів Л. В. Патогенез токсичної нефропатії у шурів різного віку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія»/ Л. В. Романів. – Тернопіль, 2006. – 20 с.
23. Владимірова М.П. Патогенез токсичної нефропатії, індукованої гентаміцином і принципи її корекції в експерименті: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія»/ М. П. Владимірова. – Одеса, 2007. – 19 с.
24. Гончарова Л. В. Патогенез порушень ниркових функцій при експериментальному токсичному гепатиті, індукованому чотирихлористим вуглецем: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія»/ Л. В. Гончарова. – Одеса, 2007. – 15 с.
25. Слученко О.М. Особливості осморегулюючої функції нирок у вагітних шурів при нефропатії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія»/ О. М. Слученко. – Одеса, 2007. – 16 с.
26. Бурлака Н. І. Механізми ниркового функціонального резерву в нормі та при сулемовій нефропатії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. б. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія»/ Н. І. Бурлака. Луганськ, 2008. – 16 с.
27. Бадьїн І. Ю. Вивчення механізмів впливу малих доз нітратів і нітритів на функцію нирок: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія»/ І. Ю. Бадьїн. – Донецьк, 2009. – 20 с.
28. Карчаускас В.Ю. Патофізіологія нирок і осмотичного гомеостазу за умов кадмієвої нефропатії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія»/ В.Ю. Карчаускас. – Одеса, 2009. – 20 с.
29. Трусова М. В. Вплив цитостатиків на стан ниркового функціонального резерву (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія»/ М. В. Трусова. – Харків, 2009. – 18 с.
30. Сірман В.М. Вплив прогеніторних клітин ембріона шура на патофізіологічні механізми ураження нирок при адвантантному артриті Пірсона (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец.14.03.04 «Патологічна фізіологія»/ В.М. Сірман. – Тернопіль, 2010. – 20 с.
31. Борис Р.М. Механізми терапевтичної дії стовбурових клітин ембріонального походження при експериментальному кологенному перитоніті: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія»/ Р.М. Борис. – Луганськ, 2011. – 16 с.

Дата поступления: 23.02.2013 р