

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Председатель научно-
технического совета
_____ Ш.К.Атажанов**

«_____» _____ 2024 г

Чиниева М.И.

**СТРУКТУРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНТЕГРАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
СИСТЕМ ПОЧЕК ПРИ РЕГУЛЯЦИИ БЕЛКОВОГО ГОМЕОСТАЗА
(МОНОГРАФИЯ)**

Ташкент – 2024 г

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК: 616.61-008.64-

036.11-092.4:616.153.96:612.017.2

**СТРУКТУРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНТЕГРАЦИИ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ПОЧЕК ПРИ РЕГУЛЯЦИИ
БЕЛКОВОГО ГОМЕОСТАЗА**

(МОНОГРАФИЯ)

Ташкент – 2024

АВТОР:

Чиниева М.И.

Ташкентский Государственный
Стоматологический институт
старший преподаватель кафедры
«Гистологии и медицинской
биологии»

Рецензенты:

Собирова Д.Р.

Ташкентская медицинская
академия доцент кафедры
«Медицинская биология и
гистология»

Нугманова У.Т.

Ташкентский Государственный
Стоматологический институт
заведующая кафедрой
«Гистологии и медицинской
биологии»

Монография имеет значительное научное и практическое значение для профилактики и коррекции выявленных нарушений в динамике развития и становления органов и систем организма.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. ТЕОРИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ И РЕГУЛЯЦИЯ ГОМЕОСТАЗА.....	18
§1.1. Функциональная морфология почки и интегрированный системный подход.....	18
§1.2. Механизмы адаптации и гомеостаза в функциональной системе	24
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
§2.1. Характеристика исследуемых животных.....	37
§2.2. Методы исследования.....	38
§2.3. Техника изготовления гистологических препаратов.....	39
§2.4. Морфологические исследования.....	42
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	43
§3.1. Структурно-функциональная характеристика интактной почки..	43
§3.2. Динамика экскреции белка с мочой при кратковременной и длительной протеинурии у экспериментальных животных.....	49
§3.3. Динамика перестройки сосудистого клубочка почки, нефронов в динамике опыта.....	50
§3.4. Динамика структурно-функциональной перестройки проксимального и дистального отделов при кратной белковой нагрузке	59
§3.5. Динамика перестроек юкстагломерулярного аппарата почек при кратных белковых нагрузках.....	64
§3.6. Структурные перестройки собирательных трубок почек при кратных белковых нагрузках.....	69
ВЫВОДЫ.....	76
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	77

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

М–митохондрии

КГ–комплекс Гольджи

ЭПС–эндоплазматическая сеть

Г–гомеостаз

ЮГА–юкстагломерулярный аппарат

БМ–базальная мембрана

ИК–интерстициальные клетки

ПК–проксимальный каналец

ДК–дистальный каналец

п Г–петля Генле

СБ–собирательная трубка

СКФ–скорость клубочковой фильтрации

СОКК–степень открытия капилляров клубочка

ФС–функциональные системы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и значимость темы диссертации. Организм человека и млекопитающих состоит из органов, которые для выполнения своих функций чаще всего сочетаются с другими, тем самым образуя функциональные системы. Для этого структуры любого уровня сложности, начиная от молекул и заканчивая целым организмом, нуждаются системами регуляции. Эти системы обеспечивают взаимодействие различных структур уже в состоянии физиологического покоя. Особенно они важны в активном состоянии при взаимодействии организма с изменчивой внешней средой, поскольку любые изменения требуют адекватного ответа организма. В таком случае одно из обязательных условий самоорганизации и саморегуляции - сохранение свойственных организму постоянных условий внутренней среды является гомеостаз. В результате многочисленных исследований установлены структурно - функциональные адаптационные изменения органов и систем, которые возникают при нерациональном, несбалансированном питании. Качественно и количественно разнообразное питание в эволюции выработала генетически детерминированные механизмы адаптации и гомеостаза на всех уровнях организации функциональных систем. Однако при несбалансированном, однотипном питании возникают в различных функциональных системах организма структурные, метаболические и другие повреждения, которые становятся часто причиной заболеваний многих органов и систем. Несмотря на то, что накоплен большой материал о функциональной значимости почек в организме человека и животных, до настоящего времени остается одной из актуальных проблем изучения структурно-функциональных перестроек в мочевыделительной системе, которое возможно доказать только на безмикробных животных на эксперименте.

В мире в настоящее время проводится ряд исследований с целью оценки механизмов интеграции функциональных систем почек при регуляции белкового гомеостаза. Адаптации и регуляции гомеостаза

посвящены многочисленные исследования отечественных и зарубежных исследователей (Клод Бернар, Клод, Кучер А.Г., И.П.Павлов, Селивёрстова Е.В., Судаков, Д.С. Добронравов В, Брюханов В.М., Наточин Ю.В., Зуфаров и др) Физиологи, биохимики, клиницисты посвятили значительное количество работ роли белка в питании. Л.Рачев, И.Тодоров, С.Статева указывают, что в то время, как углеводы и жиры имеют большое значение для организма, главным образом, как источники энергии, функции белков более разнообразны. Они являются составными частями клеток, участвуют в синтезе ферментов, многих гормонов, иммунных тел, в поддержании водно-солевого равновесия в организме, а также облегчает транспортировку ряда веществ. Н.Н. Лаптева подчеркивает, что белки составляют постоянную основу всех тканевых элементов. Использование белка, как пластического материала, очень важно для растущего организма, особенно для детей первого года жизни. Наряду с этим, З. Левин указывает, что количество и качество пищевого белка должны быть достаточными, чтобы удовлетворить потребности в белке для поддержания азотистого равновесия и процесса роста. Вместе с тем, следует отметить, что наряду с большой серией физиологических исследований почек при качественно и количественно разнообразном питании относительно мало работ по структуре и функции нефрона в динамике.

За годы независимости в нашей стране коренным образом обновилась структура здравоохранения, особое внимание обращено на раннюю диагностику и уменьшение осложнений возникающих в результате факторов загрязнений окружающей среды. В соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы приоритетным является «...повышение качества жизни населения, улучшение медицинского обслуживания, в частности на основе выяснения эффективности формирования и становления адаптивных реакций почек, считается одной из актуальных проблем в достижении разработки новых методов профилактики и лечения, внедрения

современных технологий и оказания качественной специализированной медицинской помощи...»¹

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам определенных в Законе Республики Узбекистан «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (2015), Указе Президента Республики Узбекистан УП-№ 4947 « О Стратегии действий дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 7 февраля 2017 года, Постановлениях Президента от 20 июня 2017 года № ПП-3071 « О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а так же задач обозначенных в других нормативно-правовых документах касающихся данной деятельности.

Почки являются центральным органом регуляции белкового гомеостаза, кислотно-щелочного состояния крови, электролитного баланса и поэтому анатомо-физиологически и биохимически характеризуются наличием сложных транспортных механизмов поддержания ионного гомеостаза.

Сосудистый клубочек, все отделы нефрона и собирательная трубка, хотя каждая из них выполняет разные функции, но они интегрированы вокруг одной проблемы. А проблема заключается в постоянстве белкового гомеостаза.

В последнее время наиболее изучаемой функцией почек является ее участие в поддержании постоянства белкового гомеостаза. Несмотря на то, что в этой области проводятся значительные количества исследований, многие вопросы остаются спорными или неразрешенными.

Конечными продуктами полного гидролиза белков являются аминокислоты; именно аминокислотный состав характеризует питательную ценность белков. Несмотря на то, что за последнее время в литературе

¹ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года;

появилось много работ, посвященных вопросам аминокислотного обмена, роль и значение аминокислот в питании освещены еще недостаточно. Однако, в работах А.Ю. Юлдашева с соавт. (2013) хорошо описывается выявление и транспортировка белка с последующим расщеплением его на аминокислоты.

Существует печальная статистика: обычный человек, проживающий в развитых странах, употребляет белка вдвое больше, чем рекомендуется. Часто бывает и так, что белок употребляется в очень больших количествах. И все это происходит потому, что очень мало людей знают о том, какому риску подвергается здоровье вследствие употребления большого количества белка. Даже у нас в стране очень многие жители уверены, что белок является необходимой составляющей здоровой диеты. Но это только часть правды.

Современные исследования говорят о том, что чрезмерное количество белка, особенно содержащегося в продуктах животного происхождения, может нанести непоправимый вред организму и разрушить организм вполне здорового человека.

Постоянное и чрезмерное употребление животного и растительного белка приводит к:

- потере кальция с мочой;
- повышению риска возникновения остеопороза;
- повышению риска камней в почках;
- повреждению нефронов;
- усилению образования мочевой кислоты;
- увеличению потребности в витаминах;
- повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- повышению риска возникновения рака;
- угнетению иммунной системы.

Действительно, животный белок угнетает иммунную систему.² При всасывании белка из тонкой кишки в кровь методом антиген-связывающих

² А.Ю.Юлдашев, С.З.Юлдашева, М.Х.Рахматова, А.А.Нишанова., 2013

лимфоцитов к тканевым антигенам внутренних органов, установлено резкое повышение сенсibilизированных лимфоцитов к кишке, почке, печени, легким, коже. Эндотелий капилляров указанных органов, транспортируя белок в их интерстицию, инициирует системную воспалительную реакцию. Исследования в области диетологии подтвердили, что ограничение в рационе двух аминокислот (фенилаланина и тирозина), источником которых являются в основном продукты животного происхождения, способствовало повышению активности иммунной системы.

Некоторые утверждают, что употребление большого количества белка в долгосрочной перспективе может привести к проблемам с почками, но данное утверждение практически не было подтверждено никакими фактами и медицинскими исследованиями, но учитывать это стоит.

В любых исследованиях, показывающих связь между ренальной (почечной) дисфункцией и потреблением белка, были предварительно диагностированы различные типы почечных заболеваний, как нефропатия, клубочковые поражения и т.д. Даже исследования в ограничении белка для почечных больных могут быть спорными. (Shils, Modern Nutrition in Health & Disease).

Проблема в том, что на утилизацию белка и его вынужденную ликвидацию уходит большое количество энергии, а это приводит к тому, что другие вещества не могут метаболизироваться и становятся токсинами. Это может привести к лишнему весу, сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям.

Белок является самым сложным из всех элементов нашего питания. Его усвоение и использование самое энергозатратное.

Более того, предварительное состояние почек; признаки и симптомы будут сигнализировать долгое время, прежде чем люди решатся на анализ крови (особенно, если в семейном анамнезе упоминается сахарный диабет и гипертония).

Поскольку в исчерпывающих опубликованных исследованиях не приводится ни одного, показывающего фактора, что количество белка в питании является причиной или связано с почечной дисфункцией у здоровых людей, этот факт может вызывать недоумение.

В результате многочисленных исследований установлены структурно-функциональные адаптационные изменения органов и систем, которые возникают при нерациональном, несбалансированном питании. Качественно и количественно разнообразное питание в эволюции выработала генетически детерминированные механизмы адаптации и гомеостаза на всех уровнях организации функциональных систем. Однако при несбалансированном, однотипном питании возникают в различных функциональных системах организма структурные, метаболические и другие повреждения, которые становятся часто причиной заболеваний многих органов и систем.

Адаптации и регуляции гомеостаза посвящены многочисленные исследования отечественных и зарубежных исследователей (Клод Бернар, Бергаланфи, И.П. Павлов, Н.Н. Ухтомский, П.К. Анохин, К.В. Судаков, В.В. Серов, И.В. Давыдовский, А.М. Уголев, П.К. Климов, Д.С. Саркисов, А.Ю. Юнусов, К.А. Зуфаров и др.). Экспериментальные и клинические исследования органов и систем, организма в целом позволили раскрыть основные механизмы их формирования, функционирования в норме, естественных физиологических условиях, а также воздействию различных «возмущающих» функциональные системы факторов. Вместе с тем, следует отметить, что наряду с большой серией физиологических исследований органов мочевыделительной системы при качественно и количественно разнообразном питании относительно мало работ по структуре и функции почки в динамике. Фрагментарно выполнены работы, посвященные изучению структурных основ и механизмов интеграции органов мочевыделительной системы в процессе адаптации и регуляции гомеостаза, хотя каждый прием пищи создает реальную опасность нарушения гомеостаза внутренней среды организма как в отношении ингредиентного состава пищи,

так и микрофлоры, которая в больших количествах присутствует во время приема нутриентов и участвует в пищеварении. Отмеченное явилось основанием для проведения морфологических и морфометрических исследований почки при несбалансированном белковом питании. Выявление структурно-функциональных механизмов адаптации и регуляции гомеостаза позволят разработать теоретические основы рекомендаций по рациональному сбалансированному питанию, его коррекции при нарушении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³

В ряде ведущих мировых научных центрах и высших учебных заведениях мира проводятся исследования направленные на научное обоснование высокой эффективности формирования адаптивных реакций почек при нарушении гомеостаза, в том числе: Tufts University, University of Texas Health Science Center at Houston, University of California (США); University of Alberta (Канада); Osaka University (Япония); Universitat de Barcelona, University of Murcia (Испания); University of Zagreb (Хорватия); University of Berne (Швейцария); University of Edinburgh (Англия); University of Pavia (Италия); Pukong National University (Корея); Punjab Agricultural University (Индия); Jagiellonian University (Польша); Baikal Institute of Nature Menagement Siberian branch of the Russian Akademy of sciences (РФ); Ташкентский стоматологический институт (Узбекистан).

К настоящему времени имеется целый ряд фактов, указывающих на то, что режим белкового питания небезразличен для функционального состояния почек. Развитие альбуминурии ассоциируется с увеличением белка с

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации www.tufts.edu; www.osaka-u.ac.jp; www.uth.edu; www.ualberta.ca; www.universityofcalifornia.edu; www.ub.edu; www.unizg.hr; www.unibe.ch; www.ncbi.nlm.gov/pubmed; <http://www.rsl.ru>; <http://www.biomedcentral.com>. и других источников.

пищей.(Toller M, et al.,1998), а гипопротеиновая диета приводит к замедлению темпов прогрессирования ХБП (Pedrini MT,et al, 1996).

Однако качественный состав потребляемых протеинов также может оказывать определенное влияние на состояние паренхимы почек. Например, известно, что динамика СКФ в ответ на острую нагрузку белками животного и растительного происхождения существенно различается (Кучер А.Г. с соавт., 1997), а назначение соевого белка оказывает благоприятное влияние на прогрессирование экспериментальной ХПН вне зависимости от его суточной дозы (Dobronravov V, 2005), что может быть связано со снижением экспрессии TGF-beta – важного фактора развития фиброза в почечной ткани (Fukui M., et al., 1993).

Степень изученности проблемы. Для расшифровки функциональных взаимосвязей структур почки, оптимизации пищевых рационов, профилактики пищевых аллергий необходимо установить структурно-функциональные взаимосвязи между клубочками и канальцами, механизмы регуляции оптимальной деятельности их в динамике, а также в различные возрастные периоды. На основе познания структурных основ почки можно будет осуществить целенаправленную патогенетически обоснованную терапию наиболее распространенных заболеваний почек, предупредить их возникновение и распространение. В результате многолетних исследований К.А.Зуфарова, А.Ю.Юлдашева, В.М.Гонтмахера (1997) в динамике возраста установлено новое ранее неизвестное свойство почки, расщеплять экзогенные белки при их всасывании из тонкой кишки в кровь (открытие № 332). Это открытие получило мировое признание и направлено на предупреждение заболеваний кишечника и почки в раннем онтогенезе.

В республике наиболее распространены заболевания почек. Это обусловлено тем, что не соблюдается режим и рацион питания. Отсутствие научно обоснованных подходов в организации питания в различных слоях населения становится причиной заболеваний почек

Учитывая значимость белков для организма, их антигенную опасность при поступлении в кровь в нерасщепленном виде, рост числа больных с пищевой аллергией, считаем актуальным исследование особенности переваривания и всасывания белков, взаимосвязанности структур системы в динамике при кратковременном и длительном белковом питании.

Связанность работы с государственными программами или НИР.

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры гистологии и медицинской биологии ТГСИ.

Цель: Исследование структурных механизмов интеграции функциональных систем почек при белковом гомеостазе.

Задачи исследования. Задачами настоящего исследования является изучение в динамике (через 1, 3, 7, 15, 30 дней после внутрибрюшинного введения 20% альбумина) состояния структур почки.

Изучить динамику перестройки сосудистого клубочка почки при кратной белковой нагрузке.

Изучить динамику структурно-функциональной перестройки проксимального отдела при кратной белковой нагрузке.

Изучить динамику структурно-функциональной перестройки дистального отдела при кратной белковой нагрузке.

Изучить динамику перестроек юктагломерулярного аппарата почек при кратных белковых нагрузках.

Изучить структурные перестройки собирательных трубок почек при кратных белковых нагрузках.

Материалы и методы исследования.

Характеристика работы. Эксперименты выполнены на половозрелых беспородных белых крысах (n=87) массой 140-160 г, которые находились в удовлетворительных условиях вивариума института. В качестве нагрузки на почки являлся белок – альбумин. В опытах белок (20% альбумин) вводился

внутрибрюшинно. При свободном доступе к воде и пище. Забивались крысы с последующим взятием материала через 1, 3, 7, 15, 30 суток.

Крысы забивались методом декапитации. При вскрытии визуально оценивалось состояние почки.

Методы исследования. Для исследования микроскопических структур канальцев и кровеносных капилляров клубочка был принят метод D. Pease (Д. Пиз. Гистологическая техника в электронной микроскопии, 1963. – Москва), который позволяет изготовить полутонкие светооптические срезы толщиной 1-2 мкм. Окраску полутонких срезов проводили по методу V.Munger (Munger V.L., Staining methods applicable to sections of osmiumfixed tissue for light microscopy, Journal of Biophysical and Biochemical Cytology, 11, 502-506, 1967) (основной фуксин – метиленовый синий).

Кусочки биоптатов взятых из корковой и мозговой части почки крыс подлежали фиксации в 2,5% растворе глутаральдегида (фиксатор D.Sabatini) (Sabatini D.D., Bensch K., Barnett R.J., Cytochemistry and electron microscopy – the preservation of cellular ultrastructure and enzymatic activity by aldehyde fixation., Journal of Cell Biology, 17, 19.58., 1963) с последующей фиксацией в 1% растворе тетраоксида осмия (фиксатор G. Millonig) (G.Millonig., In Fifth International Congression Electron Mikroskopy, Vol, 2, p8 (Edited by S.S. Breese), New York, Academic Press, 1962).

После обезвоживания в 100% спирте ткань биоптатов заливали в эпон аралдитовую смесь. Срезы ткани 1-2 мкм. изготавливали с помощью ультрамикротомы LKB-V (фирма BROMMA, Швеция).

Ультратонкие срезы после контрастирования в цитрате свинца и уранил ацетате и просматривали в электронном микроскопе JEM 100S.

Морфометрические измерения изменений сосудистых клубочков и канальцев при нагрузке белком проводились при помощи полуавтоматического анализатора ИНТЕГРАЛ2М

Математико-статистическая обработка полученных данных морфометрических измерений проводилась методами вычислений ошибки

средней арифметической по Петерсу, достоверности данных фактора Малденгауэра (или константы - k) по формуле:

$$m = \pm a \cdot k$$

m – средняя ошибка среднего арифметического

a – отклонение отдельной варианты от средней арифметической

k – константа/фактор Малденгауэра/ для средних арифметических ошибок, вычисленных по формуле $m = \pm a \cdot k$

$$\text{Где } k = \frac{1}{0,7988 \cdot n\sqrt{n-1}}$$

И значение вероятностей (P%) по таблице Фишера.

Объект исследования: 2 группы белых беспородных крыс- самцов (n=87) массой 120-140 г., находящихся в условиях вивария и стандартном световом режиме:

1. Контроль (n=12) - сбалансированное лабораторное питание.
2. Опыт (n=75) – обычное питание при свободном доступе к воде и кратная нагрузка белком (20% альбумин - 20 г яичного альбумина растворено в 80 г кипяченной воды в сутки). 100 мл 20%-го альбумина давали внутривентриально 3 раза в день. Сроки исследования 1, 3, 7, 15, 30 дней.

Предмет исследования: Структурно-функциональная единица почки - нефрон.

Методы исследования: Световая и электронная микроскопия, морфометрия, статистика

Научная новизна исследования:

- 1) Впервые устанавливаются структурные эквиваленты деятельности почек в динамике белкового питания, взаимосвязанности между ними.
- 2) Впервые установлены регуляторные механизмы последовательной химической дезорганизации белка.
- 3) Впервые выявлены морфологические основы механизмов системной адаптации почек к кратковременному и длительному белковому питанию.

Практические результаты исследования: В результате проводимых исследований разработаны и предложены научно обоснованные подходы к рациональному питанию, регуляции оптимальной деятельности почек.

В результате исследований разработаны научные основы взаимосвязанной деятельности функциональных систем почек при различных условиях питания, теоретически обоснованы методы профилактики структурно-функциональных повреждений при однотипном нерациональном питании.

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным числом животных ($n=87$), применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных практических исследований, обработкой полученных данных с использованием современных, взаимодополняющих морфологических, морфометрических, электронномикроскопических и статистических методов. Заключение и полученные результаты были подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Полученные данные откроют новые перспективы для изучения роли почек в белковом метаболизме при развивающейся почечной недостаточности, включая канальцевую реабсорбцию не только эндогенных, но и экзогенных белков.

Результаты данного исследования могут быть использованы при углублении системы знаний о проблемах в почках и мочевыводящих путях и определении конкретных мер в организации питания в различных слоях населения.

ГЛАВА I. ТЕОРИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ И РЕГУЛЯЦИЯ ГОМЕОСТАЗА.

§1.1. Функциональная морфология почки и интегрированный системный подход

Выделительная система человека и животных характеризуется как сложностью организации, так и высочайшим уровнем интеграции с другими функциональными системами. С системой кровоснабжения почка структурно и функционально регулирует артериальное давление, кислотно-основного состояние, обмен ионов, осуществляет ремоделирование сердца и кровотоков в большом и малом круге кровообращения. Как один из важных органов обеспечения и регуляции гомеостаза осуществляет селективное выведение из организма конечных продуктов обмена, осмотически активные вещества, катионы и анионы. Кроме того почки участвуют в синтезе ряда биологически активных веществ (эритропоэтин, ингибитор эритропоэза, дофамин, ренин, регуляторы метаболизма Ca^{++} , PO_4^{-3} , простагландины и др.).

Основные функции почек:

1. Осморегуляция
2. Волюморегуляция
3. Ионная регуляция (K^+ , Na^+ , Ca^{++} , PO_4^{-3} , CL^+ и др.)
4. Экскреция конечных продуктов обмена
5. Регуляция кислотно-основного состояния крови
6. Метаболизм белков, жиров и углеводов
7. Синтез и секреция биологически активных веществ (ренин, эритропоэтин, кинины, V_i+D_3 и др.)

Указанные функции почек обеспечиваются следующими физиологическими процессами: 1. Ультрафильтрация; 2. Реабсорбция; 3. Секреция; 4. Интеграция внутри- и межсистемная.

Структурно-функциональной единицей почки является нефрон. Это система последовательно соединенных друг с другом канальцев, интегрированных по функции – фильтрация, секреция и реабсорбция для поддержания целого ряда параметров гомеостаза крови.

Почки парный орган бобовидной формы с массой от 120 до 160г и размерами 12х4х4см. они располагаются забрюшинно на уровне 12 грудного 2 поясничного позвонков. У лиц женского пола почки располагаются несколько ниже, чем у мужчин. Почка покрыта тонкой плотной фиброзной капсулой и окружена довольно толстым слоем жировой ткани. На разрезе органа хорошо различаются две зоны: кора темного цвета и мозговое вещество бледное, серого цвета. Мозговое вещество состоит из 8-12 почечных пирамид, обращенных основаниями к корковому веществу. Вершины пирамид направлены к почечным чашечкам и лоханке и образуют почечные сосочки. На верхушке каждого сосочка обнаруживаются от 10 до 25 мелких отверстий, которые представляют собой открытые концы собирательных трубок. В связи с этим, вершина каждого сосочка называется решетчатой пластинкой (*lamina cribrosa*). Тонкие прослойки коркового вещества (колонки Бертини), проникая из коры, отделяют каждую мозговую пирамиду от смежных и формируют почечную долю. К основанию всех пирамид (долей) со стороны основания прилежит корковое вещество почки. Вдоль кортико-медулярной границы из мозгового вещества в корковое направляются подобно лучам тонкие прослойки мозгового вещества (лучи Феррейна). В составе лучей выявляются собирательные трубки, собирающие мочу из дистальных сегментов нефронов, расположенных из смежных частей коркового вещества. На этом основании введено понятие почечной доли, под которой понимается часть коркового вещества, ограниченная двумя междольковыми (радиальными по современной классификации) артериями, центральной осью которой является мозговой (Феррейна) луч.

В паренхиме почки соединительная ткань развита слабо, а в корковом веществе – почти отсутствует. Строма почки образована тонкими

прослойками рыхлой волокнистой ткани, богатой ретикулярными и коллагеновыми волокнами и выражена лучше всего в области почечных сосочков.

Сосочки почечных пирамид охватываются почечной лоханкой, представляющей собой начало мочевыводящих путей. У человека от лоханки отходят 2-3 выроста – большие чашечки. У млекопитающих (например, крыса), обладающих одной долей, сосочек охвачен непосредственно лоханкой и чашечки отсутствуют.

В двух почках человека определяется около 2 400 000 нефронов. У крыс каждая почка содержит 30-34000 нефронов.

Каждый нефрон состоит из следующих частей: капсула почечного тельца, проксимальный извитой и прямой, дистальный прямой и извитой отделы, связывающий их нисходящий тонкий и восходящий толстый каналец (петля Генле). В образовании нисходящего и восходящего петель Генле принимают участие прямые отделы соответственно проксимального и дистального канальцев нефрона.

Капсула нефрона с анастомозирующей в ней сетью кровеносных капилляров (сосудистый клубочек) называется почечное тельце. Благодаря этому тесному структурному взаимодействию нефрон структурно и функционально связан с системой кровообращения и другими системами организма, быстро адаптируется и регулирует гомеостаз.

Структуры нефрона в паренхиме почки имеют определенную топографию. Почечные тельца и извитые канальцы проксимального и дистального отделов нефрона находятся в корковом веществе. Часть прямого канальца проксимального отдела из коркового вещества спускается в мозговое вещество и тонким, толстым отделами петли Генле располагается в мозговом веществе, на разной глубине. Прямой каналец дистального отдела из мозгового вещества поднимается в корковое как непосредственное продолжение толстого отдела петли Генле. Это вызывает поворот нефронной трубочки на 180° . В корковом веществе дистальный прямой каналец

направляется к своему почечному тельцу и ложится между приносящей и выносящей артериолами, которые формируют сосудистый клубочек. Топографически с этого уровня начинается извитой дистальный каналец, который через связующий участок соединяется с инициальными собирательными канальцами. Последние впадают в корковые собирательные трубки, располагающиеся в составе мозговых лучей Феррейна. На границе коркового и мозгового вещества несколько собирательных трубок сливаются между собой. В наружном мозговом веществе они не сливаются, тогда как во внутреннем мозговом веществе после многократного слияния открываются с образованием 1-2 отверстий на вершукке мозговой пирамиды, на поверхности сосочка.

На срезе почки, проведенного от выпуклой поверхности через середину к воротам почечные тельца и соответствующие нефроны могут быть подразделены на популяции: поверхностные (суперфициальные; 85%), и надмозговые (юкстамедуллярные; 15%). Их структурно-функциональные различия заключаются в следующем:

- от поверхностных надмозговая площадь поперечного сечения почечных телец увеличивается почти в 2 раза. Это свидетельствует о наибольшей величине клубочковой фильтрации сосудистыми капиллярами юкстамедуллярных;

- диаметры приносящие (афферентной) и выносящий (эфферентной) артериол, образующих сосудистые клубочки почечных телец соответствующих нефронов различаются. В поверхностных нефронов диаметр просвета приносящей артериолы в 2 раза в среднем больше, чем выносящий. Это способствует повышению гидростатического давления в капиллярах клубочков до 80*85 мм рт.ст.

В над мозговых почечных тельцах диаметр афферентной и эфферентной артериол, образующих сосудистый клубочек равный, а в ряде почечных телец просвет эфферентной артериолы даже больше. В результате гидростатическое давление капиллярах их сосудистых клубочков

значительно меньше – 35-45 мм рт.ст, то есть гломерулярная фильтрация может осуществляться даже при низких значениях артериального давления; циркуляция крови через сосудистые клубочки юкстамедуллярных нефронов быстрее из-за отсутствия препятствия в них;

- от поверхностных к юкстамедуллярным нефронам длина тонкого нисходящего и толстого восходящего канальцев петли Генле постепенно возрастают преимущественно за счет тонкого его отдела. В юкстамедуллярных нефронах петли Генле наружных и промежуточных нефронов находится на различном уровне наружного мозгового вещества. В почке человека длиннопетлистые юкстамедуллярные нефроны составляют в среднем 12 – 14%, у крысы – 28-30% от общего их числа.

Особенности и специфика функций почек объясняются своеобразием специализации их структуры. Функциональная морфология почек изучается на разных структурных уровнях — от макромолекулярного и ультраструктурного до органного и системного. Так, гомеостатические функции почек и их нарушения имеют морфологический субстрат на всех уровнях структурной организации этого органа. Ниже рассматривается своеобразие тонкой структуры нефрона, строения сосудистой, нервной и гормональной систем почек, позволяющее понять особенности функций почек и их нарушения при важнейших почечных заболеваниях.

Нефрон, состоящий из сосудистого клубочка, его капсулы и почечных канальцев, имеет высокую структурно-функциональную специализацию. Эта специализация определяется гистологическими и физиологическими особенностями каждого составного элемента клубочковой и канальцевой части нефрона.

Функцию фильтрации осуществляет не только щелевая диафрагма, но и миофиламенты цитоплазмы подоцитов, с помощью которых происходит их сокращение. Так, «субмикроскопические насосы» перекачивают ультрафильтрат плазмы в полость капсулы клубочка. Той же функции транспорта первичной мочи служит и система микротрубочек подоцитов. С

подоцитами связана не только функция фильтрации, но и продукция вещества БМ. В цистернах гранулярной эндоплазматической сети этих клеток находят материал, аналогичный веществу базальной мембраны, что подтверждается автордиографической меткой.

Изменения подоцитов чаще всего бывают вторичными и обычно наблюдаются при протеинурии, нефротическом синдроме (НС). Они выражаются в гиперплазии фибриллярных структур клетки, исчезновении педикул, вакуолизации цитоплазмы и нарушений щелевой диафрагмы. Эти изменения связаны как с первичным повреждением базальной мембраны, так и с самой протеинурией. Инициальные и типичные изменения подоцитов в виде исчезновения их отростков характерны лишь для липоидного нефроза, который хорошо воспроизводится в эксперименте с помощью аминонуклеозида.

Для объяснения механизма протеинурии при повреждении базальной мембраны большое значение имели методы с применением маркеров, в которых учтен электрический заряд молекул. Исследователи пришли к выводу, что для поддержания нормальной клубочковой фильтрации большое значение имеет отрицательный заряд стенки капилляров клубочков [63; с.51-57, 68; с.25-30, 78; с.3-12, 86, 97; с.2645-2655].

Благодаря отрицательному заряду БМ и гликокаликсовой оболочки, покрывающей подоциты, от стенки капилляра отталкиваются белковые молекулы плазмы, которые при физиологических значениях рН имеют отрицательный заряд. Белки плазмы поэтому не проходят дальше субэндотелиального слоя БМ, но для тех молекул, которые прошли ее, последним барьером является щелевая диафрагма. Инициальными моментами в возникновении протеинурии служат очаговые дефекты гломерулярной БМ (микроперфорации, очаговое оголение подоцитов). Через такие очаговые дефекты белки выходят в полость капсулы, что в свою очередь изменяет первоначальный заряд стенки капилляра, снимает часть

отрицательного заряда. Это приводит к усилению фильтрации белков через гломерулярный фильтр и появлению протеинурии.

§1.2. Механизмы адаптации и гомеостаза в функциональной системе

Проблема адаптации и гомеостаза занимают особое место в биологии. Исследованием их механизмов, которые сформировались в эволюции, и обеспечивают оптимальную жизнедеятельность на всех уровнях организации живого занимаются биохимики, биофизики, морфологи, физиологи и другие специалисты. Это объясняется тем, что адаптация к непрерывно изменяющимся условиям внешней и внутренней сред обеспечивается генетически детерминированными преобразованиями структуры и ее функции на молекулярном, субклеточном, клеточном органом и организменном уровнях. Это знание их универсальных и специфических особенностей требует адекватных моделей и методов изучения.

К сегодняшнему дню наиболее полные представления об адаптации и механизмах регуляции гомеостаза получены при изучении кровообращения и дыхания. Значительно меньше изучены механизмы регуляции относительного постоянства концентраций ионов, питательных веществ во внутренней среде организма.

Главной задачей данной диссертации является рассмотрение иерархической организации функциональных систем живого организма, структурных основ процессов адаптации и гомеостаза. И при рассмотрении данных литературы и при изложении результатов экспериментов внимание фиксировалось на существовании диалектического единства структуры и функции, генетической детерминированности динамики адаптации, регуляции гомеостаза, универсальности и специфичности при изучении различных по природе и уровню функциональных систем. Для этого структуры любого уровня сложности, начиная от молекул и заканчивая целым организмом, нуждаются системами регуляции. Эти системы обеспечивают взаимодействие различных структур уже в состоянии

физиологического покоя. Особенно они важны в активном состоянии при взаимодействии организма с изменчивой внешней средой, поскольку любые изменения требуют адекватного ответа организма. В таком случае одно из обязательных условий самоорганизации и саморегуляции – сохранение свойственных организму постоянных условий внутренней среды является гомеостаз (Г).

Г – это саморегулирующийся процесс, в котором все биологические системы стремятся сохранить стабильность в период адаптации к определенным условиям, оптимальным для выживания. Любая система, находясь в динамическом равновесии, стремится к достижению устойчивого состояния, которое сопротивляется внешним факторам и раздражителям.

Г - это термин, который используется как для описания существования организмов в экосистеме, так и для описания успешного функционирования клеток внутри организма. Организмы и популяции могут поддерживать гомеостаз в условиях поддержания стабильного уровня рождаемости и смертности.

Состояние биологической системы любого структурно-функционального уровня зависит от комплекса воздействий. Этот комплекс состоит из взаимодействия многих факторов, как внешних по отношению к ней, так и тех, что находятся внутри или образуются в результате процессов, происходящих в ней. Уровень воздействия внешних факторов определяют соответствующим состоянием среды: температурой, влажностью, освещенностью, давлением, газовым составом, магнитными полями и тому подобное. Однако степень воздействия далеко не всех внешних и внутренних факторов организм может и должен поддерживать на постоянном уровне. Эволюция отобрала те из них, которые более необходимы для сохранения жизнедеятельности, или те, для поддержания которых были найдены соответствующие механизмы.

Большое значение крови в поддержании гомеостаза стало основой для формирования специальной системы гомеостаза многих параметров самой

крови, ее объема. Для их сохранения существуют сложные механизмы, включенные в единую систему регуляции гомеостаза организма.

Все системы организма должны работать вместе для поддержания правильного гомеостаза внутри тела. Г - это регуляция в организме таких показателей, как температура, содержание воды и уровень углекислого газа. Поддержание внутреннего баланса организма гомеостаз можно определить как свойство организма или системы, которое помогает ему поддерживать заданные параметры в пределах нормального диапазона значений. Это ключ к жизни, и неправильный баланс в поддержании гомеостаза может привести к таким болезням, как гипертония и диабет, пиелонефрит и др. заболевания. Г – это ключевой элемент в понимании того, как устроено человеческое тело. Такое формальное определение характеризует систему, которая регулирует свою внутреннюю среду и стремится поддерживать стабильность и регулярность всех процессов, происходящих в организме.

Изменение Г может происходить под воздействием любых внешних факторов, а также иметь эндогенное происхождение: интенсификация процессов метаболизма стремится изменить параметры гомеостаза. При этом активация систем регуляции легко обеспечивает возвращение их на стабильный уровень. Но, если в состоянии покоя у здорового человека эти процессы сбалансированы и механизмы восстановления функционируют с запасом мощности, то в случае резкого изменения условий существования, при заболеваниях они включаются с максимальной активностью. Если одним из обязательных условий существования живого организма является питание, то белки, будучи одним из ингредиентов пищи, имеют наибольшее значение, так как без них не могут быть построены ткани организма. В свою очередь, каждому человеку присущи индивидуальные функциональные возможности самих систем регуляции гомеостаза. Это в большой степени определяет выраженность реакции организма на любые воздействия, а в конечном итоге сказывается и на продолжительности жизни.

Поддержание гомеостаза невероятно важно для организма. Человеческое тело содержит определенное количество химических веществ, известных как кислоты и щелочи, их правильный баланс необходим для оптимального функционирования всех органов и систем тела. Уровень кальция в крови должен поддерживаться на должном уровне. Поскольку дыхание является произвольным, нервная система обеспечивает организму получение столь необходимого кислорода. Когда токсины попадают в вашу кровь, они нарушают гомеостаз организма. Человеческое тело реагирует на это нарушение с помощью мочевыделительной системы. Важно подчеркнуть, что гомеостаз организма работает автоматически, если система функционирует нормально. Г - это не набор органов, а синтез и баланс телесных функций. В совокупности это позволяет поддерживать весь организм в стабильном состоянии.

Современный период развития медико-биологической науки характеризуется интенсивным развитием молекулярно-генетических, биохимических, биофизических, физиологических и морфологических исследований. Это, безусловно, позволяет углубить существующие представления о единстве структуры и функции, раскрыть сущность непрерывно протекающих адаптированных процессов в живых системах, регуляции гомеостаза. Однако, в виду того, что структурно-функциональные перестройки рассматривают на различных уровнях организации живой материи, возникает необходимость установления взаимосвязи в масштабах целого организма, роль и место молекулярно – генетических механизмов в непрерывно протекающих адаптивных процессах под воздействием внешней и внутренней сред. Изучение закономерностей эволюции и индивидуального развития позволяют определить универсальность молекулярно – генетических механизмов при формировании иерархических уровней живого организма.

Адаптация представляет собой непрерывно текущий процесс, реорганизации структуры и функции не прекращающийся ни на одно

мгновения от момента зарождения живого организма до момента смерти. Это обусловлено непрерывной изменчивостью как эндогенных, так экзогенных факторов внутренней и внешней сред организма. В живом организме элементарные химические, биохимические реакции протекают в структуре мембран, ядре и цитоплазме постоянно с различной интенсивностью. В результате, с каждым мгновением организм изменяет свою структуру и функцию. Однако, как активация, так и торможение, согласно общебиологическому закону, представляет собой отклонение от некоторого среднестатистического периметра (абциссы), нормы. Эволюционно генетически детерминировано «включение» механизмов (структур), возвращающих структурные – функциональные, адаптационные изменения на исходный уровень. Если фактор оказывает длительное воздействие, то элементы системы живого организма, взаимодействия по принципу обратной связи, переходят на уровень так же генетически запрограммированной эволюцией. Это целесообразное, оптимальное в каждый конкретный момент оказываемого воздействия изменение структуры и функции, т.е. адаптация происходит на новом, отличном от исходного, уровня.

Согласно учению К. Бернара о гомеостазе, клетки высокоорганизованных животных постоянно окружены постоянно циркулирующей водной средой, которая доставляет или различные по химической структуре вещества, необходимые для осуществления непрерывно протекающих процессов ассимиляции и диссимиляции. Одновременно она принимает и удаляет экскреты, образованные в результате диссимиляции. Это циркулирующая жидкость и является средой организма. Она по своим физико-химическим свойствам, концентрации ионов, парциальному давлению кислорода и углекислого газа, питательных веществ относительно постоянна и обеспечивает оптимальное функционирование структур соответствующего уровня организации функциональной системы организма. В процессе углубления проводимых в настоящее время и функции клеток и субклеточных физико-химических, биохимических и

биофизических процессов. В результате оказания, что каждая клетка органов обладает постоянным составом ядра и цитоплазмы. Даже при кратковременных или продолжительных изменениях гомеостаза интерстиция (в пределах допустимого) адаптивные перестройки постоянства внутри клетки, ее цитоплазме и ядре. Наличие у высокоорганизованных животных эволюционно сформировавшихся механизмов, обеспечивающих поддержание постоянства внутренней среды, явилось основным свойством адаптации и регуляции гомеостаза.

Концепция Клод Бернара получила дальнейшее успешное развитие в работах Кеннона. Установив, что поддержание относительно устойчивого состояния внутренней среды осуществляется благодаря экспрессии и репрессии механизмов в ответ на варьирование отдельных показателей (концентрация ионов, аминокислот, биологически активных веществ, и т. д). Сохраняя относительно постоянным, основные параметры внутренней среды (кровь, интерстиция, церебральная жидкость, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$) в результате динамичности метаболических процессов, структурно – функциональных перестроек непрерывно варьируют в узких пределах физиологической нормы. Обратная связь в функциональной системе, регулирующей гомеостаз, в соответствии с изменением того или иного его параметра под влиянием факторов внешней и внутренней сред. Также генетически детерминирована и обеспечивает соответствие изменения параметра гомеостаза и механизмов коррекции. Рассматривание организм как открытую систему, составленную переменных элементов и непрерывно подвергающуюся возмущающимся внешним и внутренним воздействиям, Кенном считал, что живой организм в качестве системы может сохраниться лишь иногда, когда возмущающее воздействие автоматически «включает» эффекты, стабилизирующие внутреннюю среду.

На основании анализа обширного материала собственных исследований, а также данных других авторов Кеннон пришел к выводу, что в сложном организме гомеостаз сохраняется благодаря координированному

действию механизмов саморегуляции. В реализации этого процесса он выделяет 2 механизма: 1. Сигнальные устройства, чувствительные к колебаниям параметров внутренней среды; 2. Корректирующие устройства, которые регулируют интенсивность физиологических реакций, направленных на восстановление равновесного состояния системы. В физиологических условиях, без экстремальных воздействий факторов внешней и внутренних сред основные параметры внутренней среды организма или его составляющих уровней (от молекулярного и выше) отклоняются не значительно и коррекция осуществляется (достигается) минимальным направлением имеющихся структуры и функции. Однако и при чрезвычайных воздействиях параметры внутренней среды не достигают крайней черты, угрожающих структурно функциональному состоянию клеток, субклеточных образований. Почти одновременно с отклонением параметров внутренней среды от определенного значения включается корректирующие механизмов (сигнальные устройства), которые направлены на восстановление и стабилизацию этих параметров, т.е. сохранение гомеостаза. Включаясь одновременно или в определенной последовательности – это механизм обеспечивают гомеостаз внутренней среды.

Анализируя основные взгляды Кеннона о гомеостазе, его сущности, следует отметить, что саморегуляцию функций клеток, органов и систем он рассматривал как частное выражение общего процесса саморегуляции внутренней среды организма. Согласно Кеннону, внутренняя среда (независимо от рассматриваемого уровня организации живой системы) является тем главным органом, сохранение структуры и функции которого достигается эволюционно сложившейся системой организации сложных физиологических процессов, обеспечивающих существование организма в целом как открытой саморегулирующей системы.

Таким образом, согласно представлением Кеннона, гомеостаз – это состояние внутренней среды организма, которое непрерывно варьирует, но

остаётся относительно постоянным благодаря интеграции физиологических процессов, осуществляющимся на основе единства и саморегуляции структуры и функций отдельных органов и систем. В современных определениях, как и в определении Кеннона, гомеостаз – это постоянство внутренней среды, устойчивость структурно-функциональных преобразований, обеспечивающих это состояние, адаптация к непрерывно меняющимся условиям внешней и внутренней сред организма, включающая механизмы на субклеточном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях.

Несмотря на то, что в последние годы с освоением новых технологий механизмы регуляции гомеостаза освещаются на физико-химическом, молекулярном и клеточном уровнях. Важным является получение достаточно полной характеристики особенностей коррекции в постоянно меняющихся условиях сред. Именно эта задача по отношению к многочисленным интерпретированным функциональную систему параметрам до сих пор остаётся неразрешённой проблемой. Сказанное относится в первую очередь, к динамично протекающему в желудке и тонкой кишке процессом переваривания и всасывания качественно и количественно непредсказуемой пищи. Регуляция гомеостаза и структурно-функциональная адаптация, начиная от уровня клетки возможно при условии постоянства концентрации электролитов, биологически активных веществ (гормонов, цитокинов и т.д.), являющихся основой оптимального течения много численных внутриклеточных реакций. Более того, концентрация должна находиться в узком пределе значений: критические понижения или понижение могут привести к нарушению эволюционно сложившегося в эволюции гомеостаза не только интерстиция, но и внутри клеток с вымирающими из этого последствиями.

По мере накопления знаний о механическом расщеплении ингредиентов пищи вдоль пищеварительной трубки (пищеварительный конвейер), пристеночного и мембранного пищеварений эндокринной,

нервной и иммунной регуляции их и каждого этапа всасывания (всасывательный цикл) неизменным остается представление о том, что обязательным условием оптимального функционирования систем всех иерархических уровней организма является поддержание постоянства концентрации электронов и питательных веществ. Это возможно лишь в том случае, если в каждый момент времени скорость их поступления в кровь из просвета кишки и из так называемых дел (т. е. тканей, где они ранее отложились) соответствует скорости расходованию при метаболизме, осуществлению специфических функций (синтез, секреция, передача нервного импульса и т. д.)

Представление о депонировании излишков питательных веществ и мобилизации их из «депо» как о механизме, обеспечивающем гомеостаз внутренней среды, было сформулировано К. Бернарром. Не умоляя его значения, полученные нами данные электронномикроскопических исследований, а также литературы свидетельствуют о порционном поступлении пищи из желудка, ее постепенном перемещении в тонкой кишке как в паудальном направлении, так и к поверхности слизистой оболочки, всасывающим клеткам ворсинок. Для этого желудочный химус переваривается последовательно в просвете кишки, поверхностном слое слизи. На завершающем этапе, мембранном пищеварении сопряженно осуществляется процесс всасывания. Процесс всасывания сложный, многоэтапный также регулирует потоки расщепленных питательных веществ во внутреннюю среду – кровь или лимфу. Например, на этапе переноса их через плазмолемму в цитоплазму, аминокислоты транспортируются активно, с участием специальных переносчиков и АТФ, глицерин и жирные кислоты – пассивно, нерасщепленные пептиды – дозированно, в соответствии с числом рецепторов на мембране эндоцитозных образований.

Таким образом, при изучении механизмов регуляции гомеостаза при пищеварении и всасывание важными являются качественный и количественный состав, физико-химические свойства принимаемой пищи,

эволюционно и онтогенетически сложившиеся особенности функционирования пищеварительно-всасывательного конвейера, включающего кроме органов пищеварительной системы состояние эндоэкологии (микробиоценоз), эндокринный, иммунный и нервный статус, пол, возраст и т. д. При кажущейся несовершенности структуры и функции желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки, пищеварительно-транспортный конвейер у новорожденных и детей до 1 года совершенен и при грудном (естественном) вскармливании (эволюционно сформировавшийся вид питания млекопитающих) обеспечивает гармоничное как развитие, так и формирование органов, функциональных систем организма всех иерархических уровней.

Закономерным и совершенным, с точки зрения эволюции и индивидуального развития млекопитающих, следует считать развитие и формирование всех органов и систем организма в соответствии с принципами теории функциональных, консолидации и минимизации функции. Развитие и структурно – функциональное становление функциональных систем в тесном единстве пространства и времени, с учетом наследственных, эколого-климатических и других факторов является основным механизмом адаптации и регуляции гомеостаза.

Не останавливаясь подробно на этих и других клинко-экспериментальных данных (они приведены далее в отдельных главах), отметим лишь, что сложившийся в эволюции механизм в условиях полноценного здоровья родителей, экологическом благополучии, вскармливании грудным молоком не менее одного года совершенствуется. Наоборот, при нарушении, например, технологии естественного вскармливания происходит дискоординация, развитие и становление регуляторных систем (нервной, эндокринной, иммунной) и, как следствие становятся несовершенными механизмы регуляции гомеостаза. Искусственное вскармливание является причиной нарушения формирования микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, деятельности органов,

осуществляющих и пищеварение и всасывание. В результате в тонкой кишке увеличивается всасывание антиген-значимых белков, что, вследствие нарушения гомеостаза внутренней среды, не только сенсibiliрует организм, но и становится причиной развития алергодермотозов, анемических заболеваний, поражение почек и т.д. Таким образом, формирование структурно-функциональных особенностей органов пищеварения, эволюционно-онтогенетические особенности их оказывают существенное влияние на механизмы функционирования пищеварительно-всасывательного конвейера, активации процессов адаптации организма.

Клинические и экспериментальные исследования по коррекции механизмов нарушения и всасывания в определенной степени восстанавливают механизмы регуляции гомеостаза внутренней среды, способствуют профилактике эффективному лечению и ремиссии отмеченных заболеваний. Механизмы гомеостаза и процесса пищеварения – всасывание нарушаются при однотипном питанием, дисбактериозе кишечника, стресса, иммунодефиците и т.д. Эти и другие данные указывают на ведущую роль функциональной системы пищеварения и всасывания, тесно интегрированной со всеми регуляторными образованиями организма.

При поступление во внутреннюю среду (кровь и лимфу) из кишки белков по известным или неизвестным причинам, то мгновенно «включаются» механизмы, то мгновенно «выключаются» механизмы, обеспечивающие гомеостаз. Эндотелий капилляров всех органов транспортирующий их к макрофагам, находящимся в составе рыхлой соединительной ткани. Эндотелий капилляров сосудистых клубочков почек фильтрует их вместе с первичной мочой. И в лизосомах макрофагах и эпителии проксимальных канальцев нефрона после реабсорбции (открытие №332) экзогенный белок, абсорбированный энтероцитами ворсинок тощей кишки, расщепляется до аминокислот. Если гомеостаз внутренней среды из-за абсорбции белка нарушается продолжительное время, то это может различные заболевания внутренних органов, почки в том числе, экскрецию в

составе окончательной мочи. Следует отметить, что это происходит одновременно с осуществлением активного пищеварения и всасывания в тонкой кишке.

Таким образом, в эволюции млекопитающих наряду со сформированными механизмами пищеварения и всасывания, регулирующими гомеостаз, в организме существует также эндогенный механизм, в котором принимают участие лизосомы многочисленные макрофаги и эпителии проксимальных канальцев образуется при переваривании белка, аминокислот транспортируются в интерстицию и кровь, не нарушая их гомеостаза.

Принципиальная важность ранее неизвестного свойства макрофагов в почках, переваривающих экзогенный белок пищи, а также одновременного транспорта и переваривания в макрофагах и эпителии канальцев почек заключается в том, что функциональные системы организма при регуляции гомеостаза взаимодействуют между собой. Она эволюционно сформировалась, генетически детерминирована и может фенотипически изменяться. Клинически и экспериментально установлено, что механизмы регуляции гомеостаза внутренней среды при пищеварении нарушается тем больше, чем раньше в онтогенезе осуществлено искусственное питание, развился вторичный иммунодефицит, дисбактериоз. Органы пищеварительной системы, находясь на границе внешней и внутренней сред организма, испытывая самое мощное «возмущающее» воздействие со стороны микроорганизмов при структурно-функциональном совершенстве осуществляемых в ней процессов может обеспечить оптимальную структуру и функцию всех органов и систем и организма в целом. При повреждении, наоборот, становится причиной многочисленных острых и хронических заболеваний.

Результаты исследований, проведенные академиком К. А. Зуфаровым и его учениками дали возможность установить единство структуры и функции в динамике адаптации и регуляции гомеостаза при изучении

многочисленных процессов, протекающих на различных иерархических уровнях организации организма.

Приведенные в настоящей работе в результате собственных исследований и литературы рассматривают, как правило, структуру функциональных систем различного уровня организации. Цель при этом одна: при рассмотрении адаптации функциональных систем и регуляции гомеостаза установить их генетическую детерминированность, фенотипическую изменчивость, универсальность и специфичность. Для этого рассмотрены различные процессы, протекающие на различных уровнях организма, органы, эксперименты и методы исследований. Следующим, очень важным является то, что благодаря этому, с одной стороны, определяется сложность структуры и значения функциональной системы, с другой – единство структурно – функциональных уровней организации живого при адаптации и регуляции гомеостаза.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Характеристика исследуемых животных

Для решения поставленной перед нами цели и изложенных задач мы использовали модель протеинурии, в основе которой лежит белковая нагрузка.

Особенности и преимущественно именно этой модели протеинурии заключаются в отсутствии каких-либо первичных повреждений почек и возможность выявления именно тех структурно-функциональных перестроек, которые являются следствием или непосредственно отражением изменения проницаемости гломерулярного фильтра и реабсорбционной особенности аппарата.

Всем экспериментальным животным в наших опытах производились кратные внутрибрюшинные введения 20% р-ра яичного белка из расчёта 1мл на 1г веса животного. Во всех наших опытах объектом эксперимента являлись беспородные белые крысы самцы 140-160 г.

Эксперименты выполнены на половозрелых беспородных белых крысах – самцах (n=87) массой 140-160 г, которые находились в стандартных условиях освещения вивариума, лабораторном рационе, естественном освещении и свободном доступе к воде, которые разделены на 2 гр.: 1 (интактные) – рациональное лабораторное питание (К.В. Западнюк, 1989). 2. (экспериментальные) – обычное питание. (Приказ $\sqrt{755}$ от 12 августа 1977г «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных») с добавлением белковой нагрузки (раствор 20 г яичного белка в 80 г кипяченной воды). Вода для питья и пища свободно доступны, контроль ежедневный. После гуманного умерщвления животных с помощью ингаляционного наркоза с последующей декапитацией и взятием материала через 1, 3, 7,15, 30 суток кусочки биоптатов взятых из корковой части почки крыс фиксировались в 10% формалине (для световой микроскопии) и 2,5% забуференном растворе

глутар – альдегида (20 мин.) с постфиксацией в 1% растворе OsO₄ (для электронной микроскопии). После соответствующей проводки по спиртам возрастающей концентрации ткань заливалась в парафин или в аралдит. Парафиновые срезы толщиной 5-6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином; полутонкие срезы с блоков, залитых в аралдит, толщиной 1 -2 мкм окрашивались основным фуксином и метиленовым синим. Ультратонкие срезы ткани толщиной 600 Å получены на ультрамикротоме LKB III (Швеция). После контрастирования уранил ацетатом и цитратом свинца (Reynolds, 1963) просматривались в электронном микроскопе JEM – 100S (Япония).

§2.2. Методы исследования.

Для изучения исследования микроскопических структур канальцев и кровеносных капилляров клубочка был принят метод D.Pease (Д.Пиз. Гистологическая техника в электронной микроскопии, 1963. – Москва), который позволяет изготовить полутонкие светооптические срезы толщиной 1-2 мкм. Окраску полутонких срезов проводили по методу В.Munger (Munger B.L., Staining methods applicable to sections of osmiumfixed tissue for light microscopy, *Jornal of Biophysical and Biolchemical Cytology*, 11, 502-506, 1967) (основной фуксин – метиленовый синий).

Кусочки биоптатов взятых из корковой и мозговой части почки крыс подлежали фиксации в 2,5% растворе глутаральдегида (фиксатор D.Sabatini) (Sabatini D.D., Bensch K., Barnett R.J., *Cytochemistry and electron microscopy – the preservation of cellular ultrastructure and enzymatic activity by aldehyde fixation.*, *Journal of Cell Biology*, 17, 19.58. 1963) с последующей фиксацией в 1% растворе четырёхокси осмия (фиксатор G. Millonig) (G.Millonig., *In Fifth Internationall Congression Electron Mikroskopy*, Vol, 2, p8 (Edited by S.S.Breese), New York, Academic Press, 1962).

После обезвоживания в 100% спирте ткань биоптатов заливали в эпон аралдитовую смесь. Срезы ткани 1-2мкм. изготавливали с помощью ультрамикротомы LKB-V (фирма BROMMA Швеция).

Данный метод предназначен для детального и целенаправленного рассмотрения биологических микроструктур с помощью светооптической микроскопии, и позволяет изготовить тонкие срезы органов и тканей толщиной от 800Å до 2μ. по сравнению с обычными парафиновыми срезами, толщина которых составляет от 2 μ и выше.

За основу изготовления микроскопических срезов толщиной от 800Å до 2μ был использован классический метод заливки тканей в мономеры эпон и аралдита, применяемый в электронной микроскопии. Модернизация этого метода позволила изготавливать срезы с высокой информативностью структур различных биологических объектов.

Суть метода заключается в том, что кусочки исследуемой ткани или органа проходят мягкое и постепенное трехкратное уплотнение, вместо классического метода однократного уплотнения, как это принято в электронной микроскопии. А именно, после фиксации в 2,5% забуферном растворе глутаральдегидовой кислоте (продолжительность фиксации ткани составляет 24 часа) гистологические препараты размером 5 – 10мм³. (в зависимости от толщины стеклянного ножа), проходят этапы измерения и вычисления их плотности по формуле: $p = m/v$.

Ультратонкие срезы после контрастирования в цитрате свинца и уранил ацетате просматривали в электронном микроскопе JEM 100S.

Морфометрические измерения изменений сосудистых клубочков и канальцев при нагрузке белком проводились при помощи полуавтоматического анализатора ИНТЕГРАЛ 2М.

§2.3. Техника изготовления гистологических препаратов.

(заявка на изобретение № IAP 20160484 «Способ приготовления микроскопических препаратов» от 17.11.16г.)

На основе полученных числовых значений готовят первичную эпон - аралдитовую заливочную смесь той же плотности, что и сама исследуемая ткань. Следует обратить особое внимание на этот процесс первичного этапа уплотнения гистологических объектов, т.к. именно от него зависит качество изготавливаемых срезов при резки тканей на ультрамикротоме. Согласно прописи обезвоживания, обезвоженная ткань погружается в заливочную эпон - аралдитовую смесь, которую предварительно наливают в глубокое часовое стекло так, чтобы объём заливочной смеси в два раза превышал размеры заливаемого кусочка ткани. Таким образом, ткань в заливочной среде находится 48 часов при комнатной температуре. По истечению данного времени часовое стекло с тканью переносят на 24 часа в термостат, в котором температура нагрева установлена на 35° С.

По истечению времени нахождения ткани в термостате при 35° С, температуру нагрева термостата увеличивают на 10° С и выдерживают ткань в этих условиях 24 часа.

Далее, часовое стекло с тканью извлекают из термостата и оставляют её при комнатной температуре на 12 часов. Чтобы пыль не оседала на заливочную смесь, часовое стекло с тканью накрывают стеклянным колпаком.

Второй этап уплотнения ткани выполняют аналогично первому, но только с той разницей, что вторая заливочная смесь должна быть приготовлена в 2 раза выше плотности первой.

Окончательную заливку выполняют следующим образом:

Заливочная смесь готовится с таким расчётом, чтобы её плотность составляла в 1,5 раза выше второй. Достигается это путём изменения отношений между компонентами входящих в состав заливочной смеси [4; с.23-27]. Перед тем как выполнить окончательную заливку необходимо подготовить специальное приспособление, в состав которого входит предметное стекло, покровное стекло, желатиновая капсула и резиновая прокладка.

Затем, из часового стекла ткань переносится с помощью пинцета на центр покровного стекла и согласно приведённой схеме на рисунке 2 составляют приспособление, предварительно заполнив желатиновую капсулу третьей заливочной средой.

Для полной полимеризации эпон – аралдитовой смеси, на третьи сутки температуру в термостате повышают на 10°С. Процесс окончательной полимеризации смеси, по времени занимает 48 часов. Далее, приспособление с тканью достают из термостата и в течение 12 часов оставляют её при комнатной температуре. По истечению данного времени приспособление разбирают и извлекают желатиновую капсулу, которую переносят на пять минут в сосуд емкостью не менее 100мл. наполненного дистиллированной водой с температурой 35-40° С. При 3-х кратной смене воды блок с тканью полностью освобождается от желатиновой капсулы. Далее блок с тканью высушивают и монтируют в блокодержателе. Процесс изготовления срезов исследуемой ткани выполняют на ультрамикротоме по общепринятому методу, применяемого в электронной микроскопии.

Срезы монтируют на предметное стекло, высушивают их при комнатной температуре и окрашивают двумя основными красителями – метиленовым синим и основным фуксином или другими красителями. Окончательный процесс изготовления микроскопического препарата осуществляется этапом заключения срезов в дампекс.

В микроскопических препаратах, изготовленных таким образом, сохраняются все структуры исследуемой ткани, в которой отсутствуют просветы между тканевыми элементами. Примером выше изложенного могут служить микроскопические фотоснимки различных тканей и органов, выполненные на световом микроскопе, оборудованном цифровой фотокамерой. Недостатком данного метода является то, что процесс изготовления срезов, заливаемые в мономеры (эпон – аралдит), требует более продолжительного времени на этапах проводимых работ, по сравнению с общепринятым методом заливки в парафин.

§2.4. Морфологические исследования.

Математико-статистическая обработка полученных данных морфометрических измерений проводилась методами вычислений ошибки средней арифметической по Петерсу, достоверности данных фактора Малденгауэра (или константы - k) по формуле

$$m = \pm a \cdot k$$

m – средняя ошибка среднего арифметического

a – отклонение отдельной варианты от средней арифметической

k – константа/фактор Малденгауэра/ для средних арифметических ошибок, вычисленных по формуле $m = \pm a \cdot k$

$$\text{Где } k = \frac{1}{0,7988 \cdot n\sqrt{n-1}}$$

И значение вероятностей (P%) по таблице Фишера.

Морфометрии подвергались ориентированные срединные срезы (корковое вещество ориентировано по направлению от поверхности коркового вещества к мозговому) окрашенные гемотоксилин-эозином, или полутонкие срезы, окрашенные основным фуксином – метиленовым синим. Ввиду того, что степень сжатия ткани при фиксации, обезвоживание смолы (аралдит, эпон и др) различна, для исследований (морфометрии) подбираются срезы только после однотипной обработки.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

§3.1. Структурно-функциональная характеристика интактной почки.

Исследование почек при экспериментальной протеинурии в нашей работе было проведено на интактных и экспериментальных животных. В связи с этим мы сочли необходимым провести изучение почек контрольных групп животных, которая представляла собой интактных крыс, другая – животные, употреблявшие вместе с пищей 20% белок альбумин. Почки животных обеих групп исследовали электронномикроскопически с целью выяснения контрольной ультроструктуры мальпигиева тельца, проксимального отдела нефрона, дистального отдела, юкстагломерулярного комплекса и собирательных трубочек, то есть почечных компонентов, которые явились объектом изучения в опытах с экспериментальной протеинурией.

Кроме того, нами изучена динамика формирования компенсаторной гипертрофии почки с целью установления периода её завершения, для последующего моделирования экспериментальной протеинурии в этом периоде.

Ультроструктура почек интактных крыс. Мальпигиево тельце состоит из сосудистого клубочка и клеток париетального листка капсулы Шумлянско-Боумана.

Сосудистый клубочек образован многочисленными анастомозирующими между собой кровеносными капиллярами, в формировании стенки которых принимают участие 4 компонента: эндотелий, мезангиальные клетки, базальная мембрана и эпителий висцерального листка капсулы Шумлянско-Боумана-подоциты.

Для эндотелия кровеносных капилляров почечного сосудистого клубочка интактных крыс характерны чрезвычайно плоская форма, а так же наличие большого числа сквозных отверстий или пор в теле клетки. Ядро и основная масса органелл располагаются аксиальной зоне кровеносного

капилляра. В этих участках клетки имеют небольшую толщину; уплощаясь к периферии, они в виде широких плоских пластинок охватывают всю внутреннюю поверхность кровеносного капилляра. Ядра эндотелиальных клеток овальной формы, ядерная оболочка пронизанна многочисленными порами. Небольшие митохондрии овальной формы с неплотным матриксом и единичными кристами. Пластинчатый комплекс локализован перинуклеарно и представлен в основном вакуолярными и везикулярными компонентами. В цитоплазме эндотелия немногочисленные профили шероховатого ретикулума, много свободных рибосом, полисом, мелких пузырьков и вакуолей.

Мезангиальные клетки располагаются в стенке кровеносных капилляров, образуя соединение противоположных участков стенок сосуда, и со стороны просвета капилляра покрыты эндотелием. Ядра этих клеток имеют неправильную форму за счёт многочисленных инвагинаций ядерной оболочки. Митохондрии преимущественно локализируются в околоядерной зоне, имеют небольшие размеры и неправильную форму. Пластинчатый комплекс хорошо развит и представлен многочисленными цистернами, везикулами и вакуолями. Профили шероховатого ретикулума распределены по всей цитоплазме. Отростки мезангиальных клеток содержат большое количество рибосом, митохондрий, вакуолей.

Базальная мембрана кровеносных капилляров электронномикроскопически выглядит непрерывной, не обнаруживая в своей структуре отверстий, щелей или пор. Она состоит из трёх слоёв. Наиболее широкий – средний электроноплотный слой, по обе стороны которого располагается узкое светлое пространство. Ширина базальной мембраны колеблется в пределах 1600-2000 ангстрем.

Подоциты имеют вытянутую форму и ориентированы длинной своей осью от капилляра в просвет капсулы Шумлянського – Боумена. От их тела отходят крупные длинные отростки (по 2-3 от каждой клетки), которые

поблизости от стенки сосуда разветвляются на многие мелкие отростки – педикулы. От одного подоцита отростки отходят к 2-3 соседним капиллярам. Педикулы представляют собой узкие цилиндрические образования с утолщением на конце, прилежащим к базальной мембране кровеносного капилляра. Размеры педикул непостоянны. Между педикулами имеются свободные пространства относительно постоянных размеров. Часть их перекрыта диафрагмой или щелевой мембраной.

Основная масса внутриклеточных компонентов локализована в теле подоцита и в крупных цитоплазматических отростках – трабекулах. Ядро несколько вытянуто по длинной оси клетки. Ядерная оболочка, пронизанная порами, почти постоянно образует впячивания и инвагинации, формируя тем самым неровные контуры ядра.

Относительно мелкие митохондрии преимущественно круглой или овальной формы равномерно распределены по всей клетке. Небольшое число митохондриальных крист располагается среди плотного гранулярного матрикса.

Пластинчатый комплекс не имеет постоянной локализации. Располагаясь в окооядерной зоне, он может быть обнаружен или со стороны кровеносного капилляра, или со стороны мочевого пространства. Занимая довольно большой объём, он содержит большое количество мелких везикул, крупных вакуолей и цистерн.

Многочисленные профили шероховатого ретикулума равномерно распределены по всей цитоплазме.

Основная масса клеток париетального листка имеет плоскую форму, образуя вокруг клубочка тонкую эпителиальную капсулу. В области расположения ядра тело клетки утолщается. Ядро имеет округлую форму и окружено двойной оболочкой, пронизанной хорошо выраженными порами. Небольшое количество мелких, округлой формы митохондрий равномерно по всей цитоплазме клеток. В них среди неплотного матрикса определяется немного крист.

Пластинчатый комплекс в клетках париетального листка капсулы Шумлчнского – Боумена локализуется над ядром и несколько сбоку от него, занимает небольшую зону и представлен обычными компонентами: цистернами, вакуолями и везикулами.

Шероховатый эндоплазматический ретикулум представлен единичными мембранными структурами с прикрепленными к ним рибосомами.

Проксимальный отдел нефрона, начинаясь от мальпигиева тельца, представлен извитыми и прямыми частями канальцев. Клетки этого отдела характеризуются наличием различных специализированных структур и особенностями строения вретрикеточных органоидов и компонентов.

Плазматическая мембрана клеток проксимальных канальцев на своем протяжении формируют или же принимает участие в формировании таких специализированных образований в клетке, как щеточная коемка и складки базальной плазматической мембраны.

Апикальная поверхность клеток проксимального канальца представлена правильной формы выростами цитоплазмы, покрытыми плазматической мембраной. Совокупность этих выростов или микроворсинок образует щеточную коемку. Каждая микроворсинка имеет пальцевидную форму и на поперечном сечении дает круглые профили. Микроворсинки очень плотно прилегают друг к другу. Нередко между ними прослеживается аморфное склеивающее вещество средней электронной плотности. Цитоплазма микроворсинок в большинстве своем заполнена мелкозернистым матриксом. На основании щеточной коемки между соседними микроворсинками обнаруживаются многочисленные инвагинации плазматической мембраны.

Помимо тубулярных инвагинаций и впячиваний в цитоплазме, прилегающей к основанию щеточной коемки обнаруживается большое количество везикул и крупных светлых вакуолей.

Ядра эпителия проксимальных канальцев, чаще всего, располагаются ближе к базальной части клетки. Форма их овальная с ориентацией длинной оси в базально-апикальном направлении. Ядро окружено оболочкой, состоящей из двух мембран, пронизанной большим количеством пор. В ядре обнаруживаются одно или два ядрышка.

Базальная часть клеток в проксимальных канальцах имеет складки базальной плазматической мембраны, которые наиболее интенсивно развиты в извитой части канальца. Эпителий проксимального отдела нефрона почки крысы содержит значительное количество митохондрий. Основная масса их расположена в базальной части клетки. Митохондрии имеют палочковидную форму, располагаются длинной своей осью перпендикулярно базальной мембране, т.е. ориентированы строго в базально-апикальном направлении. Меньшее количество митохондрий локализуется в средней и апикальной части клетки. Здесь их форма приближается к овальной или округлой.

К юкстагломерулярному комплексу относят миоэпителиальные клетки гломерулярных артериол, *macula densa* клетки Гурмактига и мезангиальные клетки.

Миоэпителиоидные клетки имеют овальную или полигональную форму, содержат округлое ядро и довольно многочисленные органоиды, заполняющие цитоплазму большого объёма. Митохондрии этих клеток небольших размеров, имеют обычное строение и равномерно распределены по цитоплазме. Нередко обнаруживается их тесный контакт с профилями шероховатого эндоплазматического ретикулума и секреторными гранулами. Шероховатый эндоплазматический ретикулум – наиболее развитый органоид в миоэпителиоидной клетке. Он представлен округлыми профилями, имеющими преимущественно околядерную локализацию и светлое содержание. Околядерно расположен и пластинчатый комплекс, состоящий в основном из цистерн и вакуолей.

Наиболее специфической структурой миоэпителиальной клетки являются секреторные гранулы. Зрелые секреторные гранулы представлены

электроплотными мелкогранулярным материалом, заключенным в оболочку. Помимо электроплотных секреторных гранул, в цитоплазме миоэпителиоидных клеток в обычных условиях обнаруживаются светлые вакуоли различной величины.

Важной особенностью миоэпителиоидных клеток является отграничение их друг от друга прослойкой вещества, подобного базальной мембране. Это вещество объединяется с базальной мембраной эндотелия артериол аналогичными прослойками между клетками Гурмактига и базальными мембранами мальпигиева тельца, образуя тем самым единую базальномембранную юкста- и внутригломерулярную строму. К составному компоненту юкстагломерулярного комплекса, плотному пятну, относят стенку дистального отдела нефрона, примыкающую к сосудистому полюсу клубочка и контактирующую с клубочковыми артериолами. Клетки плотного пятна имеют большую высоту и более плотный матрикс цитоплазмы по сравнению с клетками на противоположной стороне канальца. Характерна так называемая инверсия пластинчатого комплекса – его расположение под ядром в базальной части.

В клетках плотного пятна содержатся складки базальной цитоплазматической мембраны, между которыми в основном довольно свободно располагаются округлые митохондрии. Базальная мембрана плотного пятна чрезвычайно тонкая, вследствие чего, по-видимому, облегчается контакт его клеток с другими компонентами юкстагломерулярного комплекса. Помимо этого, нередко обнаруживаются базальные цитоплазматические отростки, опускающиеся в пространства между клетками Гурмактига.

Клетки Гурмактига заполняют конусовидное пространство, ограниченное гломерулярными артериолами и плотным пятном дистального канальца. Они непрерывно переходят в мезангиальные клетки. Таким образом, клетки Гурмактига – единственный компонент

юкстагломерулярного комплекса, контактирующий одновременно со всеми остальными, как бы объединяя их.

Клетки Гурмактига имеют удлинённую форму, содержат вытянутое довольно крупное ядро. Органоиды немногочисленны, равномерно распределены по всей цитоплазме. Между клетками обнаруживаются прослойки вещества, по всей плотности и по структуре аналогичные базальным мембранам.

§3.2. Динамика экскреции белка с мочой при кратковременной и длительной протеинурии у экспериментальных животных.

Интенсивность развивающейся протеинурии у экспериментальных крыс при кратковременной и длительной протеинурии демонстрируются в виде таблицы 3.1, в которой сведены результаты исследования в различные сроки от начала опыта.

Таблица 3.1

Показатели диуреза и экскреции белка с мочой в различные сутки при кратковременной и длительной экспериментальной протеинурии.

Числитель – опыт, знаменатель – контроль.

Сутки от начала опыта	Количество мочи в мл.	Концентрация белка в моче/мг/мл M±	Общее количество белков в моче/мг/M±
1	2,4	$13,9 \pm 0,2$	$21,0 \pm 3$
	2,4	$1,0 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$
3	11,6	$14,0 \pm 0,2$	106 ± 20
	5,6	$1,0 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,2$
7	17,8	$19,7 \pm 0,8$	167 ± 15
	11,9	$1,0 \pm 0,1$	$9,4 \pm 0,2$
15	7,4	$16,4 \pm 0,2$	32 ± 3
	11,7	$1,0 \pm 0,2$	$6,0 \pm 0,2$
30	5,2	$13,5 \pm 0,2$	23 ± 3
	3,7	$1,0 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,2$

Данные, приведенные в таблице, охватывают период исследования от 1 суток до 30 дней после начала опыта. В первые сутки у подопытных крыс отсутствовал диурез, что даёт возможность говорить об отсутствии протеинурии в этот период времени. Из приведённой таблицы видно, что количество выделенной мочи нарастало в течение третьих суток опыта, однако было максимальным сравнительно с контролем на 7-е сутки от начала опыта. Одновременно с этим на 7-е сутки максимальная концентрация белка в моче превышала контрольные показатели более чем в 25 раз.

На 15 сутки от начала опыта имеет место постепенная нормализация показателей диуреза, концентрации белка в моче и общего количества ежесуточного экскретируемого белка в моче. При этом, если на 15 сутки нормализуется лишь диурез, а концентрация белка и общее выделенное его количество остаются незначительно повышенными сравнительно с контрольными показателями, то на 30 сутки опыта все изученные параметры становятся сходными как у экспериментальных, так и у контрольных животных.

Таким образом, оценивая в целом показатели кратковременной и длительной экспериментальной протеинурии можно заключить, что диуретическая и протеинурическая реакция в нашем опыте носила волнообразный характер, постепенно нарастая и оставаясь на высоких цифрах на 7-е сутки, ослабевая и нормализуясь в течении 15-30 суток.

§3.3. Динамика перестройки почечного тельца в динамике опыта.

Опыты показывают, что через сутки после перевода животных на белковое питание наблюдаются минимальные изменения клубочков. Клубочки слегка увеличены в размерах, без клеточной пролиферации и увеличения мезангиального матрикса. Через сутки после перорального введения белка большая часть афферентных артериол поверхностных промежуточных нефронов расширена, их эндотелий уплощен, эфферентные артериолы сужены, эндотелий кубической формы, заполняет почти весь

просвет сосуда. Увеличивается активация клеток ЮГА. Юкстагломерулярные клетки afferentных артериол имеют секреторные гранулы и малое количество цитоплазматических органелл. Юкстагломерулярные клетки efferentных артериол не имеют секреторных гранул, цитоплазма просветлена, органелл мало, свободных рибосом и полисом много (рис. 3.1(г)).

Электронномикроскопически через сутки эксперимента наблюдается появление единичных секреторных гранул в мезангиальных клетках. Эти гранулы обычно были окружены одной мембраной, их содержимое по плотности и гранулярности было аналогично секреторным гранулам миоэпителиоидных клеток. Среди профелей гранулярного эндоплазматического ретикулума обнаруживались мелкие округлые митохондрии. (рис 3.1 (д))

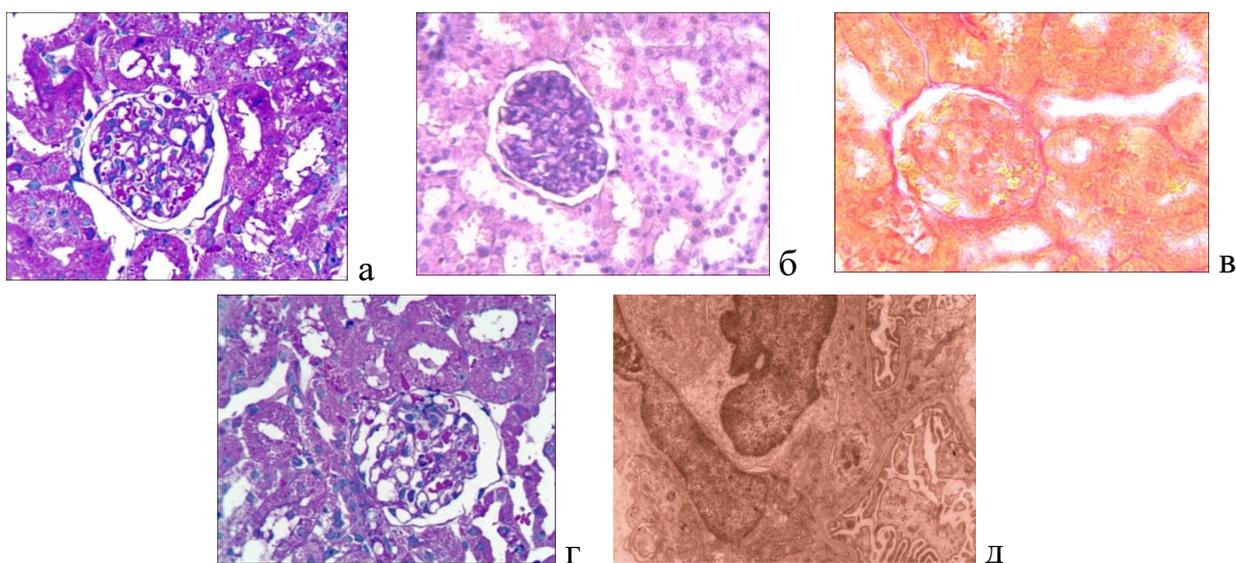


Рис. 3.1. Препарат почки в 1 сутки. а) мальпигиевое тельце б) Окраска гемотоксилин-эозином в) Окраска по Ван-Гинзону г) Окраска основным фуксином и метиленовой синью. Ув. 40×10 д) Электронная микроскопия. Ув. 10000

Характерным для этого срока с экспериментальной протеинурией являлось вполне определенное состояние гломерулярных артериол. В этом случае afferentная гломерулярная артериола имела несколько суженный просвет, в которой выдавались тела выстилающего эндотелия.

Таким образом, экспериментальная протеинурия в первые сутки характеризовалась появлением единичных гранул миоэпителиоидных клеток, в клетках Гурмактига и мезангиоцита.

Третьи сутки после белковой нагрузки.

Через трое суток выявляется активация клеток юкстагломерулярного аппарата (ЮГА). Морфологическим признаком является изменения клубочков, обусловленные патологией эндотелия. Клубочки увеличены в размерах, просвет капиллярных петель резко сужен из-за набухания эндотелиальных клеток. При световой микроскопии при нормализации структуры ЮГА выявляются расширение афферентной и сужение эфферентной артериол, увеличение доли клубочков с большей степенью открытия кровеносных капилляров (СООК). Выявляется очаговая (часть клубочков) или сегментарная (часть петель клубочков) пролиферация мезангиальных клеток и увеличение мезангиального матрикса. При электронной микроскопии наблюдается умеренно выраженное увеличение числа мезангиальных клеток, что приводит к увеличению объёма мезангиального матрикса. Базальные мембраны капилляров клубочка при окраске гематоксилин-эозином и по методу Ван-Гинзона создается впечатление о толстой капиллярной стенке, вероятно, за счет отека цитоплазмы эндотелиальных клеток (рис. 3.2).

Через 3 суток снижается не только синтетическая функция юкстагломерулярных клеток, но и их секреция ренина, необходимая для оптимизации местных и системных гомеостатических реакций, причинами гиперфльтрации, кроме активации ренин-ангиотензиновой системы, могут быть усиление синтеза NO, изменение гомеостаза и (или) почечного транспорта кальция. Структурно-функциональные перестройки капилляров клубочков, ЮГА, происходят из-за перераспределения эндогенного пула белков, изменения их концентрации, аминокислот, мочевины в циркулирующей крови.

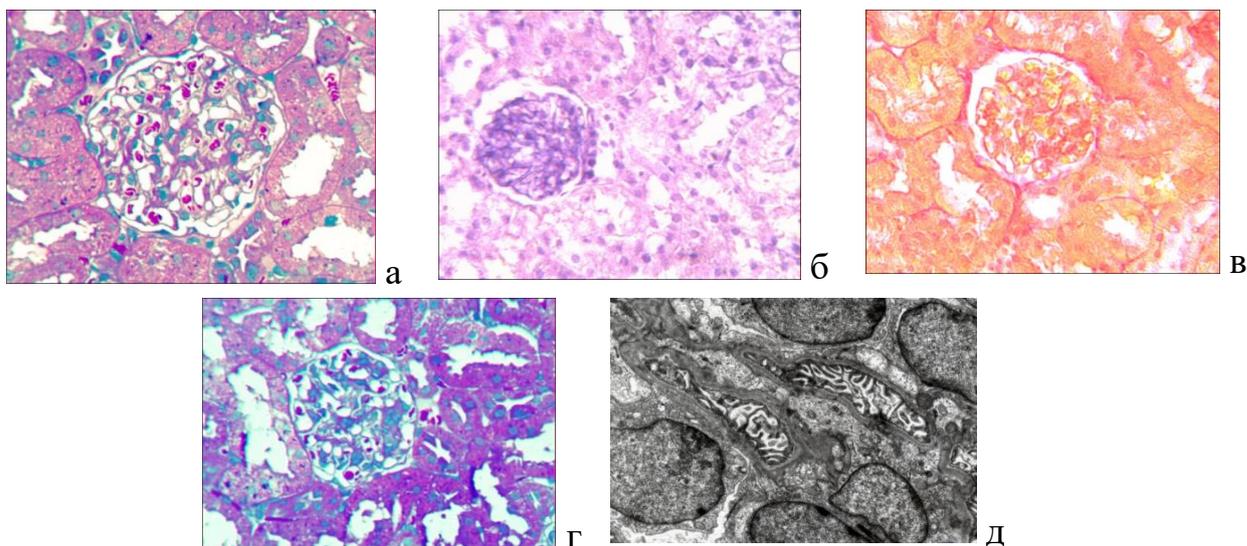


Рис. 3.2. Препарат почки в 3 сутки. а) норма б) Окраска гематоксилин-эозином в) Окраска по Ван-Гинзону г) Окраска основным фуксином и метиленовой синью. Ув. 40×10 д) Электронная микроскопия. Ув. 30000

Седьмые сутки после белковой нагрузки.

Если продолжить белковое питание, то через 7 суток эксперимента происходит глобальное увеличение всех показателей, по сравнению с исходным значением. Светооптически выявляются эксцентрическое поражение сосудистой стенки. Отмечается увеличение мезангиального матрикса, интерпозицию отростков мезангиоцитов между базальной мембраной и эндотелием с накоплением в этой зоне матрикса, что может быть принято за утолщение базальной мембраны. На седьмые сутки отмечается выраженность морфологических изменений.

Почечный сосудистый клубочек. При экспериментальной протеинурии изменения ультроструктуры почечного сосудистого клубочка на 7-е сутки имели высокую степень выраженности изменений. Эти изменения, в первую очередь, касались основной фильтрующей мембраны клубочка, состоящей из эндотелия, базальной мембраны кровеносных капилляров и клеток висцерального листка капсулы Шумлянско-Боумана (подоцитов). Кровеносные капилляры почечного сосудистого клубочка оказывались суженными, содержали большое количество, форменных элементов крови и уплотненную плазму между ними. Эндотелий кровеносных капилляров

содержал уплотненную цитоплазму и был представлен клетками, увеличенными в размерах. В его ядросодержащей части постоянно выявлялось большое количество органоидов, среди которых преобладали митохондрии и расширенные полости гранулярного эндоплазматического ретикулула. Плоская часть эндотелия, охватывающая всю внутреннюю часть капилляров, была пронизана большим, чем обычно, количеством сквозных отверстий – пор. Сами поры оказывались расширенными, их диаметр намного превосходил соответствующий размер у контрольных животных. Количество пор было неоднотипным в зависимости от длительности протеинурии. К 7-му дню их число увеличивалось, достигая максимума. В последующем, количество пор уменьшалось.

Базальная мембрана кровеносных капилляров характеризуется диффузным утолщением, разрыхленностью и появлением неоднородных плотных участков в ее среднем слое.

Клетки висцерального листка капсулы Шумлянско-Боумена (подоциты) при экспериментальных протеинуриях характеризовались целым рядом изменений, которые условно могут быть распределены на неспецифические и на характерные только для протенурии. К специфическим изменениям подоцитов, характерным для протенурии, можно отнести укорочение и утолщение педиклов вплоть до их полного исчезновения. В последнем случае к базальной мембране кровеносных капилляров клубочка на значительном ее протяжении принадлежит тело либо самого подоцита, либо его крупного отростка – трабекулы. Прилежащее к базальной мембране тело подоцита или его отростка содержит на своей поверхности многочисленные пиноцитозные инвагинации и пузырьки.

К специфическим для протенурии изменениям подоцитов следует отнести многочисленные заполняющие почти всю его цитоплазму гомогенные электронноплотные лизосомы. При этом, когда численность лизосом велика, в цитоплазме подоцита выявляются единичные органоиды, содержащие признаки набухания и расширения.

Состояние юкстагломерулярного комплекса при экспериментальной протеинурии характеризовалось структурно-функциональной реакцией. Суть этой реакции заключалась в активации деятельности юкстагломерулярного аппарата, всех составляющих его компонентов.

Характерным для протеинурии является функциональное состояние миоэпителиоидных клеток, входящих в состав одного юкстагломерулярного комплекса. На 7-е сутки после нагрузки белком активация миоэпителиоидные клетки охватывают основную массу секреторных гранул, т.е., этот срок сопровождается вовлечением в процесс активации всех миоэпителиоидных клеток всех юкстагломерулярных комплексов.

Плотное пятно с экспериментальной протеинурии характеризовалась целым рядом неспецифических признаков функциональной активации клеток. Их апикальная поверхность была покрыта многочисленными короткими микроворсинками и выростами. Митохондрии диффузно разбросаны по всей цитоплазме, не проявляли признаков какой-либо преимущественной локализации. Они были увеличены в размерах и содержали многочисленные кристы.

Пластинчатый комплекс, сохраняя свою подъядерную локализацию, обладает структурой, характеризующей преобладание вакуолей и везикул над цистернами. Цитоплазма клеток заполнена многочисленными свободно лежащими рибосомами и полисомами.

При электронной микроскопии так же обнаруживается слияние ножковых отростков эпителиальных клеток (подоцитов), что считают основной причиной протеинурии. Подоциты уплощаются, «теряют» ножковые отростки, вплотную прилегают к БМ капилляров клубочков, что приводит к исчезновению фильтрующих пространств (пор) между ними. Так же наблюдается утолщение базальной мембраны и высокая пролиферация эндотелия. Ослабление фильтрации в клубочках сопровождается их атрофией, коллабированием, некрозом или атрофией канальцев, сменяющийся гиалинозом и фиброзом, что можно увидеть на рисунках,

окрашенных по Ван Гинзону (рис. 3.3 (в)). Происходит и склерозирование интерстиция почек. На этом сроке характерна активация юкстагломерулярного аппарата, морфологически выражающаяся в его гиперплазии.

7 сутки обуславливаются поражением сосудистых клубочков проксимальных и дистальных канальцев. При преимущественном поражении клубочков почек нарушается процесс фильтрации, наблюдается гломерулярная протеинурия вследствие изменения заряда полианионного слоя(1) или нарушение целостности базальной мембраны(2). В 1-м случае фильтруется низкомолекулярные белки (альбумин, трансферин). Во 2-м случае в мочу попадают крупномолекулярные белки. В 1-м случае размер белковых молекул изменяется в зависимости от степени и характера повреждения. Это следует расценивать как закономерную структурно-функциональную адаптивную реакцию почки, которая направлена на нивелирование основных параметров гомеостаза (осмотическое давление, концентрации ионов, рН крови и т.д.). Благодаря гистофизиологическим особенностям клубочков различных типов нефронов, а также сложной нейрогуморальной структуре и функции нефронов и собирательных трубок (ренин-ангиотензин-альдестероновой, вазопрессиновой, простогландиновой систем) возрастает почечный кровоток, клубочковая фильтрация (рис. 3.3). Согласно исследованиям, отмеченные реакции могут быть обусловлены экскрецией дополнительных количеств осмотически активных веществ (мочевины, протеинов), изменением состава канальцевой жидкости, притекающей к области плотного пятна (уменьшается концентрация хлора).

Таким образом, экспериментальная протеинурия на 7 –е сутки сопровождалась ультраструктурными изменениями всех составляющих компонентов юкстагломерулярного комплекса. Эти изменения характеризовались увеличением гранулярности миоэпителиоидных клеток, появлением большого содержания секреторных гранул в клетках Гурмактига

и мезангиоцитах, спазмированием афферентной и дилатацией эфферентной гломерулярной артериол.

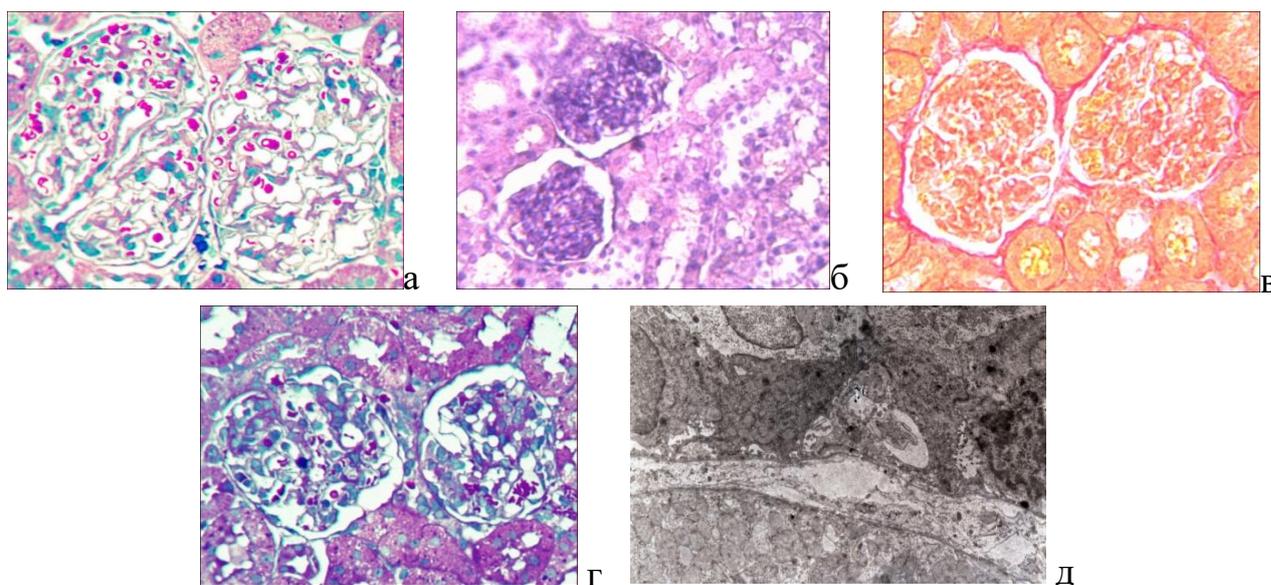


Рис. 3.3. Препарат почки в 7 сутки. а) норма б) Окраска гемоксилин-эозином в) Окраска по Ван-Гинзону г) Окраска основным фуксином и метиленовой синью. Ув. 40×10 д) Электронная микроскопия. Ув.30000

Пятнадцатые сутки после белковой нагрузки.

Через 15 суток при световой микроскопии клубочки обычных размеров, с тонкими петлями капилляров, с широкими свободными просветами. Диффузная пролиферация клеток мезангия наблюдается во всех дольках большинства клубочков. Мезангиальный матрикс расширен. При электронной микроскопии видны утолщение и сморщивание базальной мембраны клубочков. Отмечается утолщение базальной мембраны капилляров, частичное слияние ножковых отростков подоцитов. На 15 сутки все параметры находятся в гетерофункциональном состоянии, т.е. , есть участки активные, менее активные, есть участки измененные, не измененные (рис. 3.4). Не только в почке, но и во всех органах – это гетерофазное состояние является показателем адаптации.

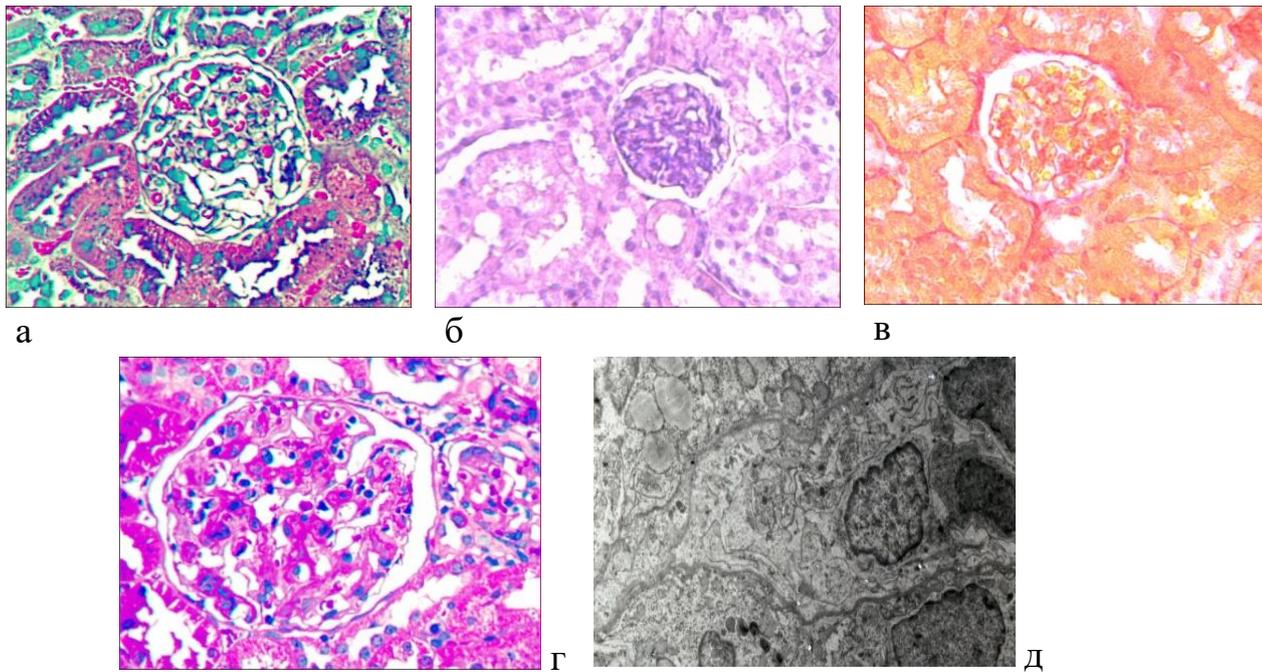


Рис. 3.4. Препарат почки в 15 сутки. а) норма б) Окраска гематоксилин-эозином в) Окраска по Ван-Гинзону г) Окраска основным фуксином и метиленовой синью. Ув. 40×10 д) Электронная микроскопия. Ув.30000

Тридцатые сутки после белковой нагрузки.

В отдаленный срок исследования (30 суток) патологический процесс уменьшается. На 30 сутки наблюдается более гетерофазное состояние. Чем более гетерофазное состояние, тем больше возможности к адаптации, так как асинхронизация приводит к напряжению. Повышенная надежность и эффективность их функционирования подкрепляется многоуровневым принципом саморегуляции и интеграции, системным принципом усложнения структур и функций органа. Перемежающаяся деятельность поверхностных нефронов почек при белковой нагрузке в динамике позволяет поддерживать оптимальный режим расходования и восстановления структур, как фильтрационного барьера, так и других структур почки (рис. 3.5), ответственных за поддержание гомеостаза (рис. 3.6).

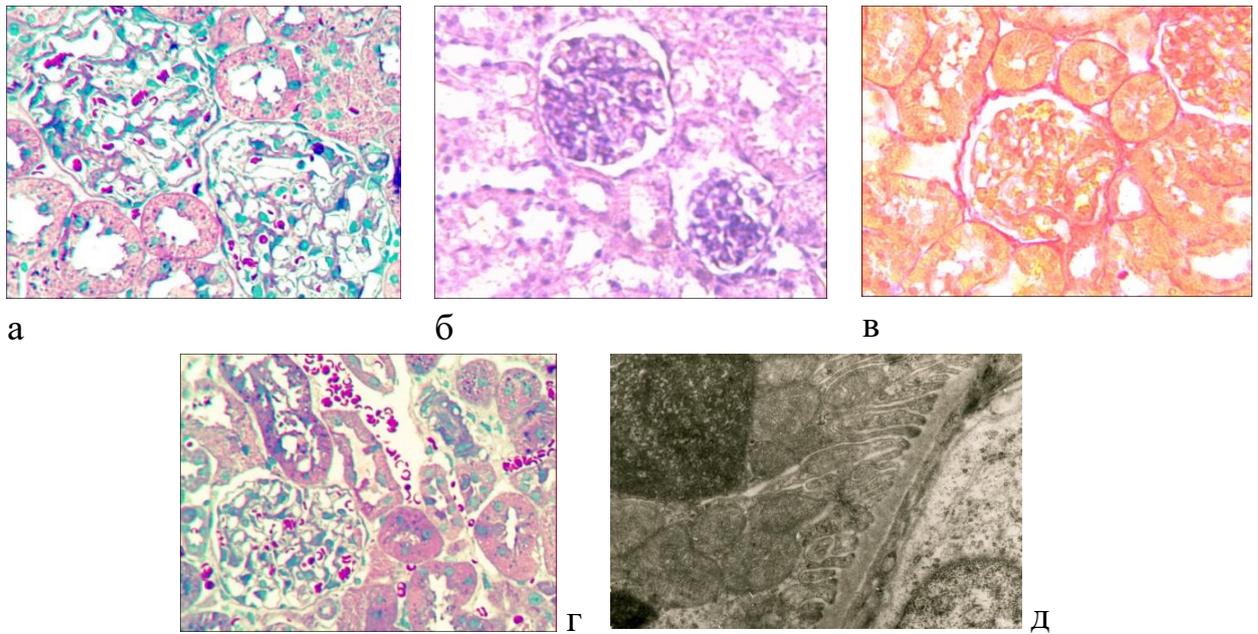


Рис. 3.5. Препарат почки в 30 сутки. а) норма б) Окраска гематоксилин-эозином в) Окраска по Ван-Гинзону г) Окраска основным фуксином и метиленовой синью. Ув. 40×10 д) Электронная микроскопия. Ув. 30000

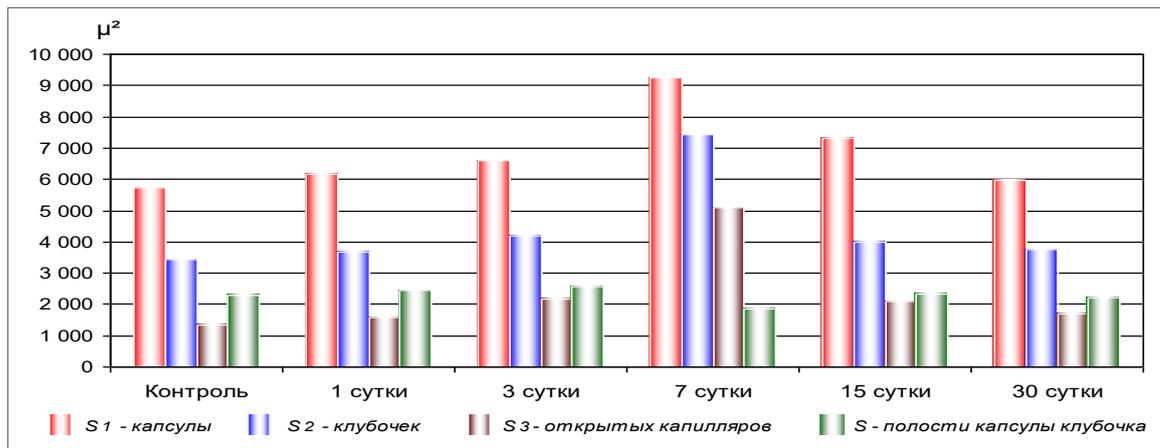


Рис. 3.6. Гистограмма площади клубочка, капсулы клубочка, открытых капилляров клубочка, полости капсулы клубочка.

§3.4. Динамика структурно-функциональной перестройки проксимального и дистального отделов при кратной белковой нагрузке.

На препаратах видны проксимальные и дистальные отделы нефрона, которые, согласно сегодняшним представлениям составляют единую функциональную систему. Она участвует в регуляции ионного гомеостаза, кислотно-основного равновесия, концентрация мочи и т.д.. Морфофункциональные исследования и моделирование различных

сочетаний нарушения ионного баланса сдвигов КОС позволяет раскрыть особенности взаимодействия и интеграции структур сегмента почки, установить роль и значение их в адаптивных гомеостатических процессах.

Морфологические и морфометрические исследования осуществлены через 1,3,7,15 и 30 дней после внедрения адьбумина (рис. 3.7). Топография и распределение интерстициальных клеток проксимо-дистальных направлений, соотношение с межклеточной тканью осуществлено на полутонких срезах, где каналы почек ориентировали продольно и поперечно (Рис. 3.8. и 3.9).

Ультраструктура проксимального отдела нефрона при экспериментальной протеинурии крыс характеризовались целым рядом особенностей. В начальные сроки опыта отмечается умеренное увеличение пиноцитозных инвагинаций и пузырьков в основании щёточной каёмки, появление не большого количества апикальных светлых вакуолей. Уже на 7-е сутки отмечается увеличение пиноцитозных пузырьков и инвагинаций в основании щёточной каёмки, появляются многочисленные апикальные светлые вакуоли, заполняющие верхнюю треть клеток. Апикальные светлые вакуоли не всегда имеют круглую форму, часто приобретают вогнуто-выгнутую неправильную конфигурацию. При этом у пограничных мембран таких вакуолей часто обнаруживаются многочисленные электронноплотные пиноцитозные пузырьки, соприкасающиеся с поверхностью, а нередко и сливающиеся с ней.

В митохондриях клеток проксимальных канальцев на 7-е сутки выявляются большое число плотно упакованных крист, между которыми расположены прослойки мелкогранулярного митохондриального матрикса. Пластинчатый комплекс представлен скоплениями больших вакуолей и мелких везикул. Электронноплотные лизосомы распределены по всей цитоплазме, достигают довольно крупных размеров и сохраняют округлую форму. В наиболее крупных из них обнаруживается неоднородное содержимое различной электронной плотности.

В последующие сроки наблюдается постепенное уменьшение ультраструктурных изменений в клетках проксимальных канальцев. При этом постепенно уменьшается количество пиноцитозных инвагинаций в апикальной части клеток, большие апикальные светлые вакуоли постепенно становятся единичными. В цитоплазме клеток проксимальных канальцев уменьшается количество электроноплотных лизосом.

Таким образом, при экспериментальной протеинурии у крыс в клетках проксимальных канальцев на 7-сутки усиливается пиноцитозная активность клеток, накапливаются многочисленные электроноплотные лизосомы. Электроноплотные лизосомы диффузно распределены по всей цитоплазме клеток, имеют округлую форму и приобретают довольно большие размеры. Часть лизосом находится в тесном соприкосновении с митохондриями, которые при этом сохраняют свою форму и размеры.

Электроноплотные лизосомы, в зависимости от своих размеров, характеризуются различной плотностью своего содержимого. Мелкие лизосомы содержат диффузный электроноплотный материал и окружены одной мембраной. Лизосомы, достигающие крупных размеров, приобретают неоднородное содержимое. В них нередко обнаруживаются более плотные участки, содержащие мембранный материал, конфигурации которого может быть самая различная.

Цитоплазма клеток проксимальных канальцев при экспериментальной протеинурии у крыс содержит большое число рибосом и полисом, расширение полости гранулярного эндоплазматического ретикулума.

Таким образом, проведённые нами исследования по изучению ультраструктуры проксимальных канальцев у крыс дают возможность заключить, что на 7-е сутки ультраструктурные признаки более выражены.

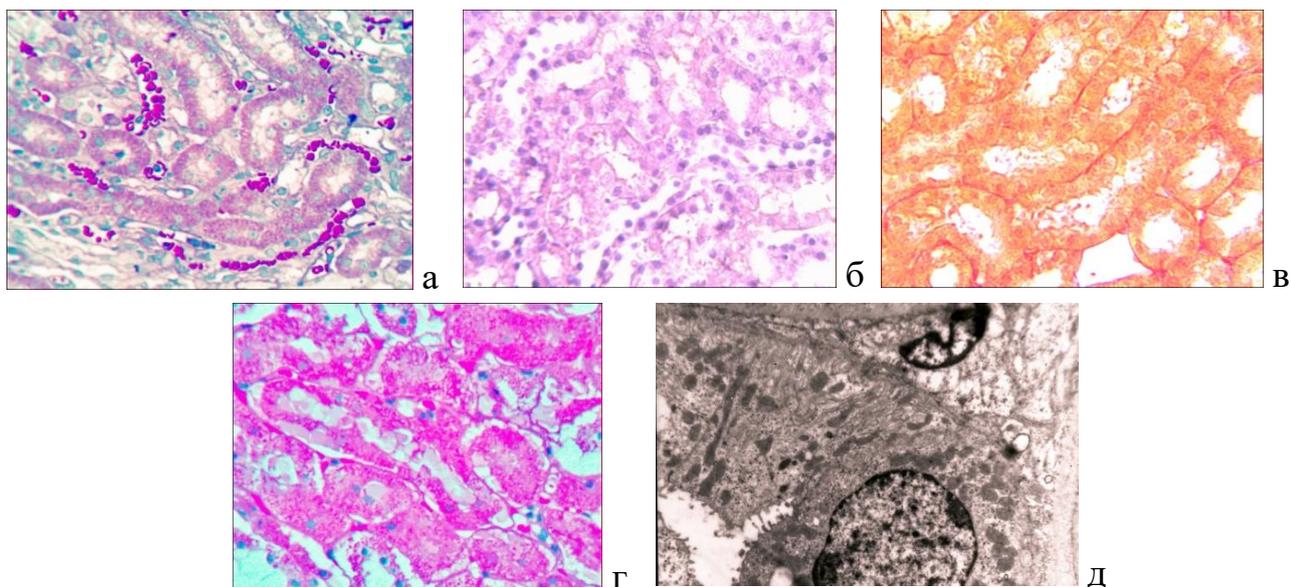


Рис. 3.7. Препарат почки. а) норма б) Окраска гематоксилин-эозином в) Окраска по Ван-Гизону г) Окраска основным фуксином и метиленовой синью. Ув. 40×10 д) Электронная микроскопия. Ув.40000



Рис. 3.8. Гистограмма площади проксимального канальца и площади просвета проксимального канальца.

Гистограмма площади дистального канальца и площади просвета

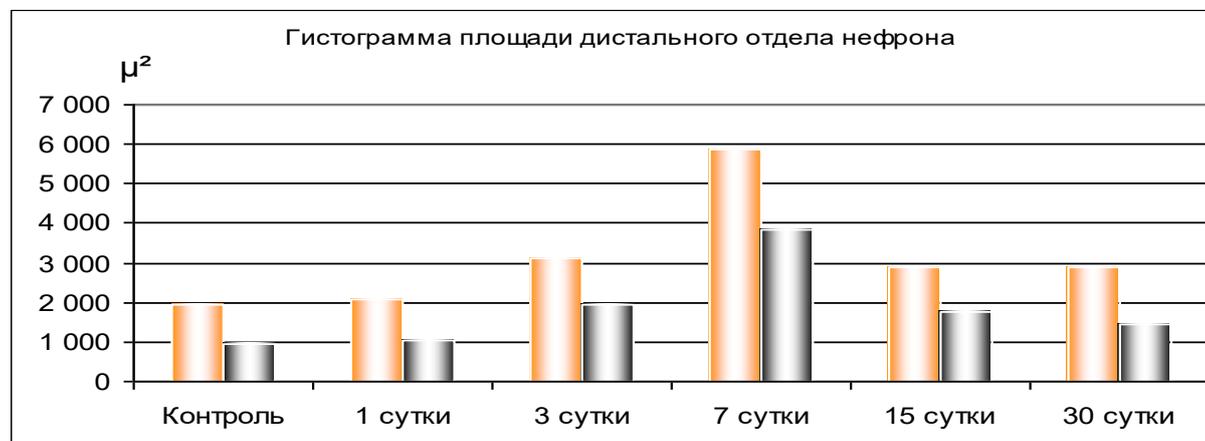


Рис. 3.9. Гистограмма площади проксимального канальца и площади просвета проксимального канальца.

В клетках дистальных канальцев, в качестве объектов для ультроструктурного анализа служили ядра, митохондрии, лизосомы и другие цитоплазматические структуры. Полуавтоматический анализатор изображений «Интеграл 2М» при определенном увеличении изображений негативов позволяет получить суммарную площадь (например митохондрий, лизосом, ядер), число органелл на единицу площади клетки или цитоплазмы. Результаты измерений плотности, площади ультроструктур клетки выражаются в условных (усл.ед.) или абсолютных (абс.ед.) единицах.

При проведении морфометрических исследований следует придерживаться рекомендаций Г.Г. Автандилова (1990), Б.В.Лamina (1990) и др. по биометрии. Результаты количественных исследований обрабатывались общепринятыми методами вариационной статистики. Различия, удовлетворяющие $P < 0,1$ считались достоверными. Раздельное определение площади ценно для установления доли каждой структуры в процессе компенсаторной гипертрофии после удаления контрлатерального органа.

На препаратах видны проксимальные и дистальные отделы нефрона, которые, согласно сегодняшним представлениям составляют единую функциональную систему. Она участвует в регуляции ионного гомеостаза, кислотно-основного равновесия, концентрация мочи и т.д.. Морфофункциональные исследования и моделирование различных сочетаний нарушения ионного баланса сдвигов КОС позволяет раскрыть особенности взаимодействия и интеграции структур сегмента почки, установить роль и значение их в адаптивных гомеостатических процессах.

Морфологические и морфометрические исследования осуществлены через 1,3,7,15 и 30 дней после внедрения адьюмина. Топография и распределение интерстициальных клеток проксимо-дистальных направлений, соотношение с межклеточной тканью осуществлено на полутонких срезах, где канальцы почек ориентировали продольно и поперечно.



Рис. 3.10. Итоговая гистограмма площадей нефрона почек

Таблица 3.2

Итоговая таблица математико-статистической обработки данных морфометрии почек крыс при различных этапах белкового питания

Итоговая таблица математико - статистической обработки данных морфометрии почек крыс при различных этапах белкового питания

Числовые значения вычислений среднего арифметического, ошибки среднего арифметического ($M \pm m$) и фактора достоверности (P%)

Временные этапы микрофотометрического исследования	1 - сутки	3 - сутки	7 - сутки	15 - сутки	30 - сутки	Контроль	P%
S1- площадь почечного тельца (μ^2)	6155 \pm 169	6613 \pm 110	9251 \pm 109	6335 \pm 235	5977 \pm 123	5738 \pm 150	0,1
S2- площадь сосудистого клубочка (μ^2)	3685 \pm 106	4205 \pm 75	7434 \pm 148	3997 \pm 162	3755 \pm 119	3432 \pm 159	0,1
S- площадь полости капсулы клубочка (μ^2)	2455 \pm 112	2576 \pm 207	1867 \pm 70	2330 \pm 157	2228 \pm 66	2282 \pm 86	0,1
S3- площадь открытых капилляров сосудистого клубочка (μ^2)	1571 \pm 40	2178 \pm 24	5094 \pm 89	2111 \pm 272	1718 \pm 87	1751 \pm 62	0,1
S3/S2- клубочково-капсулярное отношение (%)	42 \pm 0,46	50 \pm 1,9	50 \pm 1,9	51 \pm 4,4	45 \pm 1,1	39 \pm 0,37	0,1
S4- площадь проксимального отдела нефрона (μ^2)	2978 \pm 68	3496 \pm 97	6861 \pm 306	3583 \pm 355	2878 \pm 129	2892 \pm 70	0,1
S5- площадь просвета проксимального отдела нефрона (μ^2)	1331 \pm 56	1899 \pm 57	4502 \pm 259	1981 \pm 284	1401 \pm 57	1231 \pm 69	0,1
S5/S4- отношение площадей (%)	44 \pm 1,4	53 \pm 0,3	65 \pm 0,9	54 \pm 2,8	49 \pm 1,7	42 \pm 1,6	0,1
S6- площадь дистального отдела нефрона (μ^2)	2084 \pm 108	3098 \pm 56	5858 \pm 85	2912 \pm 78	2844 \pm 102	1959 \pm 133	0,1
S7- площадь просвета дистального отдела нефрона (μ^2)	1044 \pm 61	1923 \pm 45	3830 \pm 42	1705 \pm 59	1443 \pm 77	954 \pm 55	0,1
S7/S6- отношение площадей (%)	49 \pm 1	60 \pm 0,6	65 \pm 0,9	59 \pm 0,9	50 \pm 1,1	49 \pm 1,1	0,1

§3.5. Динамика перестроек юкстагломерулярного аппарата почек при кратных белковых нагрузках

Фильтрационная функция почки определяется параметрами капилляров сосудистого клубочка, клубочка, почечного тельца, мочевого

пространства, расположенного между париетальным и висцеральными листками капсулы Шумлянско-Боумена. В связи с этим морфометрия осуществляется последовательно почечного тельца (диаметр и площадь), сосудистого клубочка (диаметр и площадь), мочевого пространства (разница площадей почечного тельца и сосудистого клубочка), диаметр капилляров сосудистого, диаметр афферентной (приносящей) и эфферентной (выносящей) артериол. Как ранее было отмечено, указанные морфометрические параметры должны быть получены по отдельности для каждой популяции нефронов.

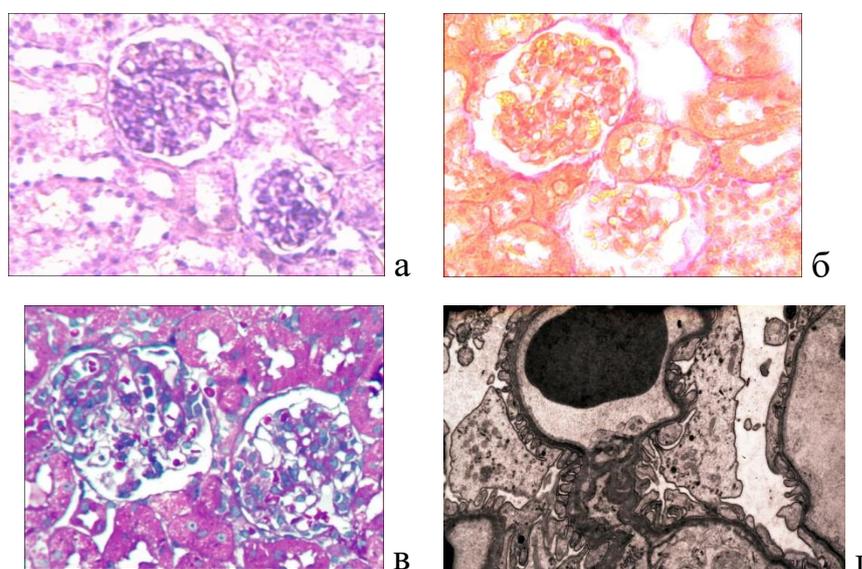


Рис. 3.11. Препарат почки. а) Окраска гематоксилин-эозином б) Окраска по Ван-Гинзону в) Окраска основным фуксином и метиленовой синью. Ув. 40×10 г) Электронная микроскопия. Ув.40000

Эндокринный аппарат почки, который состоит из ЮГА и интерстициальных клеток тесно взаимосвязан с многочисленными функциями как органа, так и организма в целом и влияет на системное и внутрипочечное кровообращение, фильтрацию и водно-электролитный обмен, секрецию альдостерона и эритропоэтина.

Согласно современным представлениям, ЮГА, или ренин-ангиотензивный аппарат (РАА), катализирует образование в организме ангиотензинов, оказывающих сильное сосудосуживающее влияние и вызывающий гипертензию, а также стимулирует продукцию гормона

альдостерон в надпочечниках и вазопрессина в гипоталамусе. Кроме того, предположительно, что ЮГА вырабатывает эритропоэтины.

В состав ЮГА входят юстагломерулярные, юставаскулярные, мезангиальные и плотного пятна клетки. Юставаскулярные (миодные, эпителиоидные, миоэпителиоидные) клетки, расположенные в стенке афферентной артериолы, являются основным местом продукции ренина. Эндотелий артериолы уплощен, черепицеобразно перекрывая друг друга, герметично отделяет просвет сосуда от структур, расположенных снаружи. Фенестры и поры не обнаруживаются. За гомогенной базальной мембраной в средней оболочке артериолы, вместе вхождения ее в почечное тельце, располагаются модифицированные зернистые гладкие миоциты. Их плазмолемма контактирует, с одной стороны, с эндотелием через тонкую базальную мембрану (*tunica intima* афферентной артериолы; внутренняя эластическая мембрана отсутствует), с другой – плазмолеммой клеток «плотного пятна», которые выстилают этот контактирующий участок дистального извитого канальца (базальная мембрана под эпителием не выявляется), а также интерстицием, где имеются многочисленные адренергические нервные окончания, плазма, постоянно дренирующая межклеточное пространство.

Юкстамедулярные клетки – высокоспециализированные веретеновидной формы с эксцентрично расположенным ядром. В цитоплазме выявляются характерные для секреторных клеток органеллы: различной протяженности профили гранулярного ЭР, хорошо развитый комплекс Гольджи, а также многочисленные высокой и средней электронной плотности секреторные гранулы, окруженные мембраной. Последние хорошо окрашиваются при ШИК – реакции, ализариновым голубым, крезилвиолетом. Секреторные гранулы относительно равномерно распределены по всей цитоплазме. Помимо них в цитоплазме юктаграминулярных клеток обнаруживаются различной величины светлые вакуоли, пучки актиновых миофиломентов. плазмалемма

юкстагломерулярных клеток снаружи соприкасается с многочисленными нервными окончаниями, содержащими умеренное число светлых и темных визикул, единичные мелкие митохондрии.

Эфферентная артериола имеет почти тоже самое строение что и афферентное. Однако, как было отмечено ранее, ее диаметр в поверхностных и промежуточных нефронах почти в два раза меньше. Кроме того, в ее в средней оболочке число и размеры юкстагломерулярных клеток меньше, секреторные гранулы единичны. Цитоплазматические органеллы (гранулярная ЭР, комплекс Гольджи) развиты слабее, чем в соответствующих клетках афферентной артериолы. Следует лишь отметить, что юкстагломерулярные клетки эфферентной артериолы также контактирует с кровью, оттекающей из почечного тельца, клетками «плотного пятна», нервными окончаниями и интерстицией. Отмеченные ультраструктурные различия юкстагломерулярных клеток в стенке артериол позволяет не только дифференцировать их по отношению к почечному тельцу, но и отметить определяющие значения афферентной артериолы при регуляции АД, кровотока через почку при мочеобразовании и других адаптивных реакциях. Юкставаскулярные клетки (клетки Гурмагтига) заполняют конусовидное пространство, расположенное между приносящей (афферентной) и выносящей (эфферентной) артериолами (сбоку), дистальным канальцем, прилежащим к ним (сверху) и сосудистым клубочком (снизу). Они неправильной вытянутой формы, имеют относительно крупное ядро и узкий ободок цитоплазмы. Органеллы немногочисленны, равномерно распределены по всей цитоплазме, относительно много рибосом и полисом: пучки тонких фибрилл выявляются непостоянно. Межклеточное пространство гомогенно, содержит адренергические нервные окончания. Юкставаскулярные клетки без резких границ переходят в мезангиальные, располагающиеся между капиллярами сосудистого клубочка, наряду с подоцитами. Мезангиальные клетки вытянутой, отросчатой формы, содержат относительно крупное ядро, узкий ободок цитоплазмы бедный органеллами.

Наряду с этим обнаруживаются клетки с пучком тонких фибрилл и короткими широкими профилями гранулярного ЭР.

Клетки «плотного пятна» выстилают часть стенки дистального извитого канальца, взаимодействующая с поверхностью афферентной и эфферентной артериол и юктавааскулярными клетками. Они высокие, цилиндрической формы, более узкие, чем типичные для дистального канальца кубические эпителиоциты. Характерным для них является относительно более плотная цитоплазма, единичные короткие складки базальной плазмолеммы, отсутствие плотного контакта с митохондриями, которые равномерно распределены по всей цитоплазме; комплекс Гольджи расположен под ядром, умеренно развит. Апикальная плазмалемма образует различные по форме короткие выросты, увеличивающие поверхность взаимодействия с протекающей по канальцу жидкостью (мочой). Базальная мембрана под клетками «плотного пятна» почти не определяется и поэтому отдельные выпячивания их базальной плазмалеммы непосредственно контактирует с юктавааскулярными клетками, адренэргическими нервными окончаниями, интерстициальной жидкостью.

Следует отметить, что ультраструктура описанных клеток ЮГА суперфициальных и промежуточных нефронов почек в физиологических условиях гетерагенно даже в пределах одного уровня коры. Особенно это прослеживается при изучении юстагломерулярных клеток, где обнаруживается относительно большее число секреторных гранул, профелей гранулярного ЭР, митохондрий и структур комплекса Гольджи. Варьирующее число секреторных гранул и ультраструктур в клетках отражает динамическое, постоянно активное участие ЮГА в регуляции функции почки, гомеостаза крови, сердечно – сосудистой системы, организма в целом.

Хеморецепция осуществляется всеми структурами ЮГА: взаимодействуя друг с другом, они оптимизируют почечные и системные реакции. Барорецепция юктавааскулярными клетками в стенках приносящих

и выносящих артериол, нервными окончаниями дополняются баро- и хеморецепторами юстагломерулярных мезангиальных и плотного пятна клеток (кровь в капиллярах клубочков, жидкость интерстиция в пространстве между афферентной и эфферентной артериолами и капиллярами; моча в просвете извитого дистального канальца).

§3.6. Структурные перестройки собирательных трубок почек при кратных белковых нагрузках.

Собирательные трубки являются конечными канальцами, формирующими конечную мочу и участвующими в регуляции КОС крови и мочи. Каждая из них состоит из 3 сегментов: корковый, внутренний и наружный мозговой. Канальцы в основном состоят из главных и вставочных клеток (Зуфаров К.А, Гонтмахер В.И., 1976). На ряду с ними различают отдельный тип клеток нижней трети внутреннего мозгового сегмента. (Зуфаров К.А., 1989; Bendele H.H. et al.1986., Glapp et al., 1987). Качественно и количественно непредсказуемо меняющееся питание, различный характер физических воздействий на организм и т.д. могут вызывать различные изменения КОС крови и как следствие конечной мочи. В результате этого адаптивно изменяются численное соотношение главных и вставочных клеток. При более значительных воздействиях (употребление большого количества белка, удаление одной из почек, изменение среды обитания и т.д.) существенно меняются абсолютное число клеток, взаимоотношения между сегментами, главными и вставочными клетками. Определение абсолютного количества клеток собирательных трубок, главных и вставочных их видов в различных ее сегментах в норме и различных состояниях в клинике и эксперименте позволит углубить наши знания о канальцах почки, эффективно корректировать структурно-функциональные сдвиги органа и отдельные гомеостатические параметры крови и мочи.

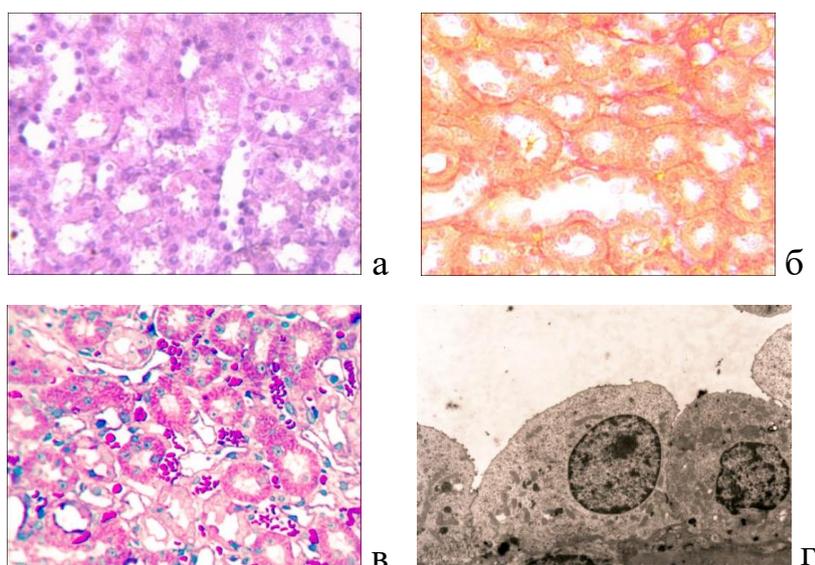


Рис. 3.12. Препарат почки. а) Окраска гемоксилин-эозином б) Окраска по Ван-Гинзону в) Окраска основным фуксином и метиленовой синью. Ув. 40×10 г) Электронная микроскопия. Ув.40.

Собирательные трубки с одной стороны соединяются связующими сегментами (10 и более) с дистальными отделами нефронов, с другой – инициальными ее сегментами, расположенными в коре, в составе мозговых лучей. Несколько инициальных сегментов под разными углами соединяются с основным стволом собирательной трубки, который в составе мозгового луча спускается прямо, перпендикулярно к поверхности мозгового вещества. Формируясь в поверхностной зоне коркового вещества почки, основные стволы собирательных трубок, входящие в состав мозговых лучей, не сливаются между собой, перпендикулярно входят в мозговое вещество и направляются к его сосочку.

Наружномозговой сегмент, как и связующий сегмент, окрашен интенсивнее и благодаря этому четко отделяет корковый и внутренний мозговые сегменты собирательных трубок. При морфометрии этот же признак позволяет установить абсолютную длину исследуемых участков собирательной трубки. Наряду с этим наружный сегмент визуально толще и имеет извилистую поверхность. Наружномозговые каналы, продолжаясь по направлению к почечному сосочку, сливаются между собой и образуют Беллиниевы протоки. Ввиду технической сложности выделения всех

мозговых сегментов собирательных трубок установить их количество при образовании протоков Беллини не удастся.

Внутренняя поверхность корковых и наружномозговых сегментов собирательных трубок почки интактных крыс выстлана низкопризматическим, или кубическим эпителием. Среди этих клеток различаются главные и вставочные клетки.

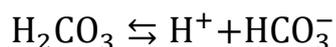
Главные клетки имеют светлую цитоплазму, умеренное число свободных равномерно распределенных рибосом. Апикальная поверхность их дугообразная выступает в просвет канальца, ровная. Смежные клетки соединены при помощи плотных контактов. Базальная плазмолемма имеет единичные слабовыраженные складки, вдающиеся в цитоплазму. Ядра главных клеток округлые, овальные выявляются в центре или смещены к базальной части. Органеллы единичны, равномерно распределены по цитоплазме.

Главные клетки наружномозгового сегмента собирательных трубок крупнее описанных выше; складчатость базальной плазмолеммы не выражена, митохондрий мало.

Вставочные клетки вдоль собирательной трубки от главных отличаются более плотной цитоплазмой, большим числом апикально расположенных митохондрий, резкими короткими микроворсинками на свободной поверхности. Ядра овальной формы, располагаются базально. Комплекс Гольджи располагаются над ядром, состоит из единичных плоских цистерн и единичных везикул.

Таким образом, после внутрибрюшинного введения 20% альбумина структура внутримозгового вещества, липид-содержащих ее клеток отличается гиперплазией и гипертрофией гранулярного эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи, увеличением числа лизосом; число липидных гранул уменьшается. Отличенные структурные изменения следует трактовать как активацию их функции.

Продольные или поперечные срезы собирательных трубок на препаратах, полученных с материала из средней части почки, отчетливо различаются светлые и темные кубической формы клетки. Согласно полученным нами данным, светлые являются главным образом в реабсорбции H_2O , N^+ и секреции K^+ . Темные клетки являются вставочными: они дают положительную реакцию на карбонангидразу, катализирующую в цитоплазме реакцию



Благодаря этому через базально транспортируемые из крови в цитоплазму вставочных клеток регулируется выведение во вторичную мочу через апикальную поверхность клеток H^+ или HCO_3^- ионов. Постоянство pH поддерживается путем выведения H^+ (при подкислении) и HCO_3^- (ощелачивании). Согласно другим представлениям, в базальной мембране вставочных клеток имеется HL^-/HCO_3^- обменник, который из крови в цитоплазму транспортирует определенный ион (HL^- или HCO_3^-) и далее в просвет канальца собирательной трубки для поддержания R постоянства pH крови.

Подсчет абсолютного и относительного количества главных и вставочных клеток осуществления в следующей последовательности:

1. Определение общей длины собирательных трубок, и отдельных (коркового и мозгового) сегментов.
2. Определение ширины базальной части главной и вставочной клеток на протяжении определенного участка собирательной трубки.
3. Определение количества клеток на строго поперечном срезе собирательной трубки.
4. Математический подсчет абсолютного количества клеток собирательной трубки
5. Математический подсчет относительного количества главных и вставочных клеток и определение их абсолютной численности

1. Определение длины собирательных трубок у экспериментальных животных, забитых в соответствии с общепринятыми «Положениями о проведении опытов с лабораторными животными, после вскрытия брюшной полости:

- 1) Выделялись отдельно правая и левая почки.
- 2) Взвесить и декапсулировать. Поместить почки в 18% раствор соляной кислоты при $t=37^{\circ}$ (Гончаревская О.А., 1975). Оптимальное время мацерации почечной ткани составляет 2-3 часа.
- 3) После этого каждая почка промывается тщательно под проточной водой
- 4) Фиксировать в 10% растворе формалина при температуре 45°C в течении 2-3 суток.
- 5) Выделение (изоляция) собирательных трубок с помощью тонких стеклянных препаровальных игл под микроскопом МБС – 9.
- 6) Перенести изолированные собирательные трубки в чашку Петри и окрасить гематоксилином.
- 7) Окрашенные и ориентированные трубки сфотографировать
- 8) После проявки негативов увеличить изображение стандартно $\times 140$ раз
- 9) Определить на полученных изображениях длину коркового, наружного и внутреннего мозгового сегментов собирательной трубки
- 10) Осуществить перерасчет длины сегментов собирательной трубки — условные единицы измерения разделить на величину увеличения и выразить полученные значения в мкм.

Если измерить параметры структур собирательной трубки (диаметр, ширина и высота клеток), то следует отметить, что степень уплотнения тканей и структур собирательной трубки при заливке в парафине после соответствующей фиксации, проводке по спиртам и в синтетические смолы (аралдит или эпон, например) различна. Учитывая это, определение количества клеток на поперечном срезе каждого сегмента собирательной трубки осуществляли после фиксации кусочков коркового, наружного и внутреннего сегментов собирательной трубки в 1% растворе осмиевой

кислоты с сахарозой. После проводим по спиртам возрастающей концентрацией, ацетоне, пропитки, кусочки заливаем в аралдит. При этом добивались продольную и поперечную ориентацию сечении каждого сегмента собирательных трубок. срезы, полученные на ультротоме LKB — 4800, высота и ширина клетки (главный или вставочный), диаметр просвета собирательной трубки (d) определяли при помощи окуляр-микрометра МОВ – 15х или полуавтоматического анализатора изображений «Интеграл - 2 М» (Россия) на строго поперечных срезах собирательных трубок. При измерении диаметра поперечного среза собирательной трубки во взаимно перпендикулярных направлениях их значения не превышали 10 усл. При ок. 15, об. 40

Если определить D, то ПД представляем собой периметр собирательной трубки. Если ПД разделить на количество клеток, выявляемых на этом срезе, можно получить их ширину. Высота их устанавливается как разница между $\frac{D-d}{2}$

D – расстояние между основаниями двух диаметрально противоположно расположенных эпителиальных клеток или наибольшее расстояние между двумя почками окружности (базальной мембраны), ограничивающей снаружи собирательную трубку.

d – диаметр просвета собирательной трубки, расстояние между свободными поверхностями двух диаметрально противоположно расположенных клеток.

Таким образом, собирательная трубка почки млекопитающих выполняет важную роль в регуляции КОС крови и формировании окончательной мочи. Анатомически как часть единой системы выводящих протоков она соединяется с концевыми отделами дистальных канальцев с помощью связывающего сегмента. Связующие сегменты у млекопитающих развиты в различной степени: у крыс почти отсутствуют и четко различимы у кроликов. Они переходят к инициальным сегментам собирательных трубок, которые, соединяясь с аналогичными в составе мозговых лучей, в

совокупности образуют корковый сегмент собирательной трубки. В мозговом веществе собирательные трубки подразделяются на наружный и внутренний сегменты. Согласно (Kokko J.P., 1987) в наружно-мозговом сегменте, который составляет одну треть собирательных трубок, канальцы не сливаются и не развиваются. Внутреннемозговой сегмент (две трети собирательной трубки) как терминальная часть системы канальцев почки доходит до кончика почечного сосочка и сливаясь, образует протоки Беллини.

ВЫВОДЫ:

1. Несбалансированное белковое питание вызывает деструктивные гистологические изменения в почке, структурно-функциональным перестройкам в клетках ЮГА и капилляров клубочков.

2. Степень и характер гистологических и гистохимических изменений направлены на увеличение функционального резерва, поддержание гомеостаза, отражают многоуровневый принцип усложнения структур и функций почки, коррелируют с продолжительностью несбалансированного белкового питания.

3. Парентеральное введение раствора альбумина как варианты питания вызывают в почке, чрезвычайно чувствительной к количественным и качественным ее сдвигам.

4. Реакция гломерулярного фильтра при повышении его проницаемости для белка, суть которой сводится к утолщению базальной мембраны гломерулярных капилляров, укорочению и утолщению педикул вплоть до их полного исчезновения, накоплению в цитоплазме подоцитов электроноплотных протеолитических лизосом, может рассматриваться защитной, направленной на уменьшение порозности фильтра и предотвращения потери белка.

5. В клетках проксимального отдела нефрона при экспериментальной протеинурии соотношение пиноцитозных инвагинаций, светлых апикальных вакуолей, лизосом и резидуальных телец характеризует фазу, динамику и нарушение процессов реабсорбции и расщепления белков.

6. Нарушение иррационального питания приводит к структурным преобразованиям функции систем всасывания и может стать причиной тяжелых необратимых изменений, приводящих к развитию патологических процессов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арасланова С.А., Зайцев В.Б., Мешандин А.Г., Товашов А.В.Т. Новый фиксатор биологического материала. 2007. Том 131, №1, стр 79-81
2. Алчибаев М.К., Султанова Б.Г., Карабаева А.Ж. Функциональный почечный резерв у больных с хроническим пиелонефритом.//Нефрология, 2001,Том 5, №2, стр 71-73
3. Брюханов В. М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных // Нефрология. – 2009. – Том 13. №3. – С.17-31.
4. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек. Нефрология. 1999.Том 3 №4. – стр23-27
5. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г., Бобылёв Д.С., Уруджев А.У. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как один из аспектов репарации почек в рамках хронической нефропатии.//Нефрология. 2015, Том 19, № 5, стр 77-80
6. Бобкова.И.Н., Шестакова.М.В., Щукина.А.А. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов. // Нефрология 2015. Том 19, №2, стр 33-44
7. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г. Ламинины в структуре гломерулярной базальной мембраны. 2016. Том 20, №5, стр 9-15
8. Беланова А.А., Лебедева Ю.А., Кузьминова О.Н. Активаторный белок 1: структура, функционирование и роль в окислительном статусе человека.// Валеология. 2014; (3): 11-20
9. Брюханов В.М., Зверева А.Я. Роль почки в регуляции суточных ритмов организма.// Нефрология, 210, Том 14, №3, стр 17-31.
10. Волощенко А.А., Таллаева С.В.. Новый подход к выяснению гистофизиологических процессов в почечных клубочках. Сообщение 1.Функциональная роль капиллярной сети.// Нефрология. 1999.Том 3, №2, стр 30-33

11. Васильева И.А., Добронравов В.А., Панина И.Ю., Трофименко И.И., Смирнов А.В.. Качество жизни больных на различных стадиях хронической болезни почек. //Нефрология. 2013, Том 17, №2, стр 60-65

12. Волченко Н.Н., Мельникова В.Ю., Спиридонов И.Н., Самородов А.В., Славнова Е.Н. Значение аргентофильных белков областей ядрышковых организаторов в цитологической диагностике рака почки.// Российский онкологический журнал. 2007, стр 37-39

13. Волощенко А.А., Талаев С.В. Новый подход к выяснению гистофизиологических процессов в почечных клубочках. Нефрология. 1999. Том 3, №2, стр 30-36

14. Галишон П., Гертиг А. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике?. // Нефрология. 2013. Том 17. №4.- стр 9-16

15. Гоженко А.И., Куксань Н.И., Гоженко Е.А.. Методика определения почечного функционального резерва у человека // Нефрология. – 2001. – Том 5. №4. – С. 70-73.

16. Гонтмахер В.М., Хидояттов Б.А., Набиев У. Функциональная морфология юктагломерулярного аппарата почки.// 4 Всесоюзная конференция по водно-солевому обмену и функции почек. 1974, стр 51-52

17. Гоженко А.И., Доломатов С.И., Комаровский С.А., Лобанов А.К., Бративник И.Н. Функциональное состояние почек белых крыс в условиях поступления в организм экзогенных тироксина и трийодтиронина.// Нефрология. 2001. Том 5, №3, стр51-54

18. Гоженко А.И., Карчаускас В.Ю., Доломатов С.И., Доломатова Е.А., Пыхтеев,Д.М. Функция почек крыс при кадмиевой нефропатии в условиях водной и солевой нагрузки.//Нефрология.2002, Том 6, №3, стр 75-78

19. Денисенко И.Л., Акимова Л.Н., Абисова Т.О. Определение почечного функционального резерва.// Клиническая лабораторная диагностика. 2000, №1, стр 17-56

20. Джузеппе Ремуззи, Туллио Бертани. Патологическая физиология прогрессирующих нефропатий (обзор).//Международный Медицинский Журнал.1999.№1-2.- стр 78-85

21. Есаян А.М., Кучер А.Г., Каюков И.Г., Ермаков Ю.А., Никогосян Ю.А., Рябов С.И.. Влияние белковой нагрузки на функциональное состояние почек у больных хроническим гломерулонефритом.// Терапевтический архив, 2002, №6, стр 19-24

22. Есаян А.М. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия ренопротекции.//Нефрология. 2002. Том 6, №3, стр 1-14

23. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н., Николаев А.Ю. Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нефропротекция.//Нефрология. 2011. Том 15, №2, стр 30-42

24. Жук В.А. Роль гиперфльтрации и функционального почечного резерва в диагностике ранних стадий диабетической нефропатии.// Нефрология. 1998. Том 2, №3, стр 67-70

25. Золотухин П.В., Александрова А.А., Довжик А.Д., Лебедева Ю.А., Кузьминова О.Н., Гутникова Л.В.. Интерактомика-аналитический инструмент для изучения молекулярных основ нефропатий // Нефрология. – 2013. – Том 17. №5. –С. 9-15.

26. Зуфаров К.А., Гонтмахер В.М. Об отношении мезангиальных клеток к юкстамедулярному аппарату почек. //Архив патологии.1975. Том 37 №12 – стр 21-27

27. Золотухин П.В., Беланова А.А., Лебедева Ю.А., Батюшин М.М., Чистяков В.А. Клеточная физиология повреждения и восстановления почек.// Нефрология. 2015, Том 19, №5, стр 17-22

28. Золотухин П.В., Беланова А.А., Лебедева Ю.А., Батюшин М.М., Чистяков В.А. Клеточная физиология повреждения и восстановления почек.//Нефрология. 2015. Том 19, №5, стр 17-22

29. Зайкова Н.М., Петрович В.Г., Синицина Л.В., Длин В.В. и др. Инфекции мочевых путей: морфологические изменения в почечной

паренхиме у крыс (экспериментальное исследование) // Нефрология. 2015. Том 19, №3, стр 72-78

30. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. О функциональной роли центральных минералокортикоидных рецепторов и возможностях их фармакологической регуляции.//Нефрология. 2006. Том 10, №1, стр 14-24

31. Корсунский А.А., Стратулат П.М. инфекция мочевых путей: Морфологические изменения в почечной паренхиме у крыс (экспериментальное исследование).// Нефрология. 2015, Том 19, №3, стр 72-78

32. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А., Ермаков Ю.А., Каюков И.Г. Особенности функционального ответа почек здоровых людей на нагрузки различными видами белка и его дериватов.// Нефрология. – 2004. – С. 81-90.

33. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А., Ермаков Ю.А., Константинова В.А., Куколева Л.Н., Каюков И.Г. Особенности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперфилтрации //Нефрология. –2000. – Том 4. №1. – С. 53-58

34. Кузьмин О.Б. Бучнева Н.В. Пугачева М.О. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии.//Нефрология. 2009.том 13.№4 – С.28-36

35. Каплунова О.А. Юкстамедулярный путь кровотока в почке.//Морфология. 2015. - Том 147. №1 – стр 53-58.

36. Кучер А.Г., Каюков И.Г., Есаян А.М., Ермаков Ю.А.. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. //Нефрология. 2004. – Том8.№2 – стр 14-34

37. Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г., Есаян А.М., Смирнов А.В., Почечные тубулярные ацидозы в практике “Взрослого” нефролога. Сообщение 1. Роль почек в регуляции кислотно-основного гомеостаза. Нефрология. 2013. Том 17,№1 – стр 20-41

38. Команденко М.С., Шостка Г.Д.. Основные механизмы развития тубулоинтерстициальных повреждений при болезнях почек. // Нефрология, 2000, Том 4, №1, стр10-16

39. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., Ландарь Л.Н.. Гломерулярная гипертензия: молекулярные механизмы повреждения подоцитов и мезангиальных клеток.// Нефрология. 2016, Том 20, №4, стр 31-39

40. Кучер А.Г., Есяян А.М., Никогосян Ю.А., Ермаков Ю.А., Константинова В.А., Куколева Л.Н., Каюков И.Г.. Особенности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперфльтрации.//Нефрология. 2000. Том 4, №1, стр 53-58

41. Кузьмин О.Б. Механизмы развития и прогрессирования нефропатии у больных сердечной недостаточностью с хроническим кардиоренальным синдромом.// Нефрология. 2011. Том 15, №2, стр 2-29

42. Кузьмин О.Б. Хроническая болезнь почек: механизмы развития и прогрессирования гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза.//Нефрология. 2015. Том 19, №4, стр 9-16

43. Каюков И.Г., Есяян А.М. Современные методы функциональной диагностики заболеваний почек: диагностика нарушений водно-солевого гомеостаза.//Нефрология. 2002. Том 6, №1, стр 87-100

44. Каюков И.Г., Иванова Г.Т., Зарайский М.И., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Кучер А.Г., Смирнов А.В. Экспрессия микро РНК – 21 в почечной ткани и моче у крыс с односторонней обструкцией мочеточника.//Нефрология. 2016. Том 20, №5, стр 84-88

45. Кузьмин О.Б., Бучнева Н.В., Пугаева М.О. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертанической нефропатии. //Нефрология. 2009. Том 13, №4, стр 28-36

46. Лакин Г.М. Биометрия. Высшая школа, М., 1990

47. Левитина Е.В., Шишкин А.Н., Нианури Д.А. Оценка эндотелиальной дисфункции и микроальбуминурии у беременных с метаболическим синдромом.//Нефрология. 2010, Том 14, №2, стр 46-50

48. Мосина Н.Б. Артериальная гипертензия и протеинурия – важнейшие факторы прогрессирования почечной недостаточности.// Нефрология. 2004, Том 8, №1, стр 22-26

49. Михеева Н.М., Зверев Я.Ф., Выходцева Г.И. Современные представления об этиологии и патогенезе идиопатической гиперкальциурии. // Нефрология. 2015. Том 19, №4, стр 29-40

50. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалаева Ж.Д., Моисеев С.В., Фомин В.В. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек.// Терапевтический архив. 2004, №6, стр 39-46

51. Миланова Л.Ю., Добросмыслов И.А., Милованов Ю.С. Влияние кетоаналогов незаменимых аминокислот в сочетании с малобелковой диетой на продукцию регуляторов фосфорно – кальциевого обмена – морфогенетических белков: фактора роста фибробластов (FGF) и альфа – клото (α - KLOTNO) у больных с 3Б – 4 стадиями хронической болезни почек.//Нефрология. 2016, Том 20, №2, стр 81-85

52. Мухин Н.А., Дедов И.И., Шестокова М.В., Пальцев М.А., Варшавский В.А., Севергина Э.С., Пономарев А.Б., Николаев А.Ю., Окунев Д.Ю. Функциональные почечные резервы у больных сахарным диабетом.// Терапевтический архив. 1990. №2, стр 107-110

53. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев С.В., Фомин В.В., Лебедева М.В., Краснова Е.А. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека.//Терапевтический архив. 2004. №9, стр 5-10

54. Мухин Н.А. Профилактическая нефрология и образ жизни современного человека. Тер.арх. 1993; 6: 4-7

55. Настаушева Т.Л., Ситникова В.П., Швырев А.П., Стахурлова Л.И., Стеньшинская Е.В., Звягина Т.Г., Кулакова Е.Н., Савченко А.П..

Протеинурия у детей и подростков: генез, диагностический алгоритм, принципы терапии.// Нефрология 2011, Том 15, №2, стр 70-76

56. Никель В.В., Касимцев А.А., Ефремова В.П. Особенности строения паравазальной ткани почек в первом периоде зрелого возраста.// Морфология. 2011. Том 140, №5, стр 103

57. Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Лукшина Л.П., Бурба С.В., Гарпищенко А.Г., Герасимов А.Н., Шилов Е.М. Впервые выявленная хроническая болезнь почек у пациентов терапевтического стационара: роль расчёта скорости клубочковой фильтрации с использованием формулы СКД-ЕРІ.//Клиническая медицина. 2015. №7, стр56-61

58. Перевезенцева Б., Смирнова Н.Н., Румянцева И.В., Беляев А.П. Особенности ренальной гемодинамики в условиях функциональной нагрузки.// Нефрология. – 2003. – Том 7. №1. – С. 51-71.

59. Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А., Ачкасова В.В., Дегтерева О.А., Тугушева Ф.А., Зубина И.М. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. // Нефрология, 2007, Том 11, №4, стр 28-46

60. Пак Л.Б., Дубиков А.И., Кабанцева Т.А., Василюк А.А., Григорян О.М.. Апоптоз и патология почек.// Нефрология. 2013, Том 17, №4, стр 36-43

61. Перевезенцева Ф.Б., Смирнов Н.Н., Румянцева И.В., Беляев А.П.. Особенности ренальной гемодинамики в условиях функциональной нагрузки.//Нефрология. 2003, Том7, №1, стр 51-57

62. Пруцкова Н.П., Селиверстова Е.В. Всасывание зеленого флюоресцентного белка клетками проксимальных канальцев почки крысы и накопление в них при увеличении его поступления в кровь.//Морфология. 2009. Том 135, №2, стр 53-57

63. Перевезенцева Ю.Б., Смирнов Н.Н., Румянцева И.В., Беляев А.П. Особенности ренальной гемодинамики в условиях функциональной нагрузки.//Нефрология. 2003. Том 7, №1, стр 51-57

64. Питолович В.С. Оптимизация белкового обмена у больных с хронической почечной недостаточностью. //Рецепт, 2003, №3 (29), стр 107-111

65. Ремуззи Д., Бержани Т. Патофизиология прогрессирующих нефропатий. //Международный медицинский журнал. 1999. №1-2, стр 78-85

66. Самотруева М.А., Ясневская А.П., Цибизова А.А. и др. Нейроиммуноэндокринология: Современные представления о молекулярных механизмах. //Иммунология. –2017. – Том 38. №1. – С.49-59.

67. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш., Добронравов В.А., Каюков И.Г. 21 век-время интегративной нефрологии. – С.22-26.

68. Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Дегтерева О.А., Тугушева Ф.А., Меншутина М.А. Скорость клубочковой фильтрации – показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек. // Терапевтический архив, 2007, №6, стр-25-30.

69. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы. //Нефрология 2014, Том 18, №2, стр 8-24

70. Смирнов А.В., Кучер А.Г., Добронравов В.А., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Сиповский В.Г., Зарайский М.И., Иванова Г.Т., Сиповский Е.Б., Каюков И.Г.. Диетарный соевый протеин замедляет развитие интерстициального почечного фиброза у крыс с односторонней обструкцией мочеточника: введение в нутритивную эпигеномику. // Нефрология 20012, Том 16, № 4, стр 75-83

71. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Добронравов В.А., Тугушева Ф.А.. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек. //Нефрология. 2004, Том 8, №8, стр 89-99

72. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтерева О.А., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Раффафи Т.Н., Зверьков Р.В.. Проблемы диагностики и

стратификации тяжести острого повреждения почек.// Нефрология 2009, Том 13, № 3, стр 9-18

73. Сираева Т.А., Кальметьева Л.Р., Камилов Ф.Х., З.М.Еникеева. Клинико-лабораторные маркеры обмена соединительной ткани при гломерулонефрите у детей.// Нефрология. 2014, Том 18, №3, стр 70-76

74. Суменко.В.В., Лебедева.С.Е., Боев.В.М., баедилова.М.Т., Рашупкин.А.Н., Трусова.О.Ю. Особенности показателей ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек у детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих на урбанизированных и сельских территориях.//Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. №4, стр 255

75. Степанова.Е.Г., Дорн.О.Ю., Руюткина.Л.А., Яковлева.Г.Е., Паламарчук.М.В., Вахминцева.Е.А. Корреляция альбумина в моче и протеинурии у больных диабетической нефропатией.// Клиническая лабораторная диагностика. 2014.№9, стр 127-128

76. Селиверстова Е.В., Бурмакин М.В., Шахматова Е.И., Смирнов А.В., Добронравов В.А., Сиповский В.Г., Береснева О.Н.,

Парастаева М.М., Канашкина Т.А., Мнускина М.М., Наточин Ю.В.. Аккумуляция в почке экзогенного белка после его всасывания в кишечнике при развитии экспериментальной почечной недостаточности у крыс.// Нефрология, 2007, Том 11, №1, стр 7-16

77. Тамилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек.// Терапевтический архив, 2005, №5, стр 87=92

78. Титов В.Н., Микроальбуминурия – неспецифичный тест нарушенного метаболизма; Альбумин, патофизиология клубочковой и канальцевой микроальбуминурии.//Биохимия.2007. – стр 3-12

79. Хамошина И.Ю., Мальцева Н.Г., Чившина Р.В., Ярославцева О.Ф. Динамика величины тонких отделов петель нефронов и собирательных

трубочек мозгового вещества почки человека в онтогенезе.//Морфология. 2009, стр 146

80. Харченко С.В., Шаповалова Е.Ю. Динамика активности белкового синтеза в почках зародышей крыс и его нарушения, индуцированные парацетомолом.//Морфология. 2016. Том 149, №3, стр 217-218

81. Цыгина Е.Н., Кучеренко А.Г., Задкова Г.Ф., Смирнов И.Е., Куприянова О.О., Сорокина Т.Е., Лукина О.Ф., Баканов М.И., Курлова А.В., Цыгин А.Н. Влияние рентгеноконтрастных средств на функцию почек и показатели гомеостаза у детей с нефропатиями.//Медицинская визуализация. 2010. №2, стр 109-114

82. Чебатарева Н.В., Непринцева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Варшавский.В.А. Исследование протективных белков теплового шока в моче, сыворотке крови и ткани почки у больных с хроническим гломерулонефритом. 2015. Том 19, №2, стр 55-62

83. Чиниева М.И. Морфологические изменения структур канальцевой и сосудистой систем почек при белковой нагрузке.//Архив внутренней медицины, №3, 2018. С 219-222.

84. Чиниева М.И. Структурные механизмы интеграции функциональных систем почек при регуляции белкового гомеостаза.// Морфология.№3, 2018, стр 308.

85. Шутов А.М., Хроническая болезнь почек – глобальная проблема 21 века.//Клиническая медицина. 2014. №5. Стр 5-10

86. Шишкин А.Н., Кирилюк Д.В.. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек

87. Юлдашев А.Ю., Рахманов Р.Р., Юлдашев М.А., Батырбекова Г.. Принципы системогенеза и особенности нефрогенеза. //Ўзбекистон тиббиёт журналі. 2005.№5 – стр 51-56.

88. Юлдашев А.Ю., Юлдашева С.З., Рахматова М.Х., Нишанова А.А. Особенности формирования пищеварительно-транспортного конвейера и

механизмов регуляции гомеостаза в раннем постнатальном периоде жизни.//Медицинский журнал Узбекистана. 2013, №4, стр 67-72

89. Юрьева Э.А., Воздвиженская В.С., Новикова Н.Н., Длин В.В. Эндогенная интоксикация в патогенезе нефропатий.//Клиническая лабораторная диагностика. 2015, №3, стр 22-25

90. Юлдашев А.Ю., Рахманов Р.Р., Юлдашев М.А., Ботирбекова Т.М. Принцип системогенеза и особенности нефрогенеза.// Медицинский журнал Узбекистана. 2005. №6, стр 51-56

91. Юлдашев А.Ю., Чиниева М.И., Батырбекова Г.М. Морфологический эквивалент функциональных резервов капилляров сосудистого клубочка почки.//Журнал теоретической и клинической медицинч. №3, 2018, стр 22-25.

92. Abais J.M., Zhang C., Xia M. et al. NADPH oxidase-mediated triggering of inflammasome activation in mouse podocytes and glomeruli during hyperhomocysteinemia. *Antioxid Redox Signal* 2013; 18 (13):1537-1548.

93. Agarwar R. Iron oxidative stress and clinic outcomes. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 1195-9.

94. Ayli M., Ensari C., Mandirogli F., Alliogli M. Effect low-protein diet supplemented with keto acids on progression of disease in patient with chronic renal failure.//*Nefron* 2000, 84(3). 288-289

95. Benevenca N., Calvert C., Eckhert C. et al. Nutrient Requirements of Laboratory Animals. Fourth Revised Edition Washington: National Academy Press, 1995.-192 p.

96. Bosch J.P., Saccaggi A., Lauer F. et al Renal functional reserve in humans effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 1983, 75 (6). 943-950

97. Calstrom M., Wilcox C.S., Arendshorst W.J. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev* 2015; 95 (2): 405-511.

98. Chinieva M.I., Rasulova Kh.A., Zakirova N.B., Rakhmanov A.Kh., Kendjaeva Kh. Kh. Morfological changes in structures of kidney tubular and

vascular systems under protein homeostasis disturbance in rats.//European Science Reviev. 1-2, 2018. P 131-133

99. Clarke S.D. Nutrient regulation of gene and protein expression //Curr. Opin. Clin. Nutr. Metas. Care.-1999.-Vol.2, N 4.-P.287-289.

100. Da Silveira K.D., Pompermauer K.S., Lucio R.L. et al. ACE 2-angiotensin-(1-7) – Mas axis in renal ischemia/reperfusion injury in rats. Clinical Science 2010; 119 (9): 385-394.

101. Dessapt C., Baradez M.O., Hayward A. et al. Mechanical forces and TGF- β 1 reduce podocytes adhesion through alpha3beta1 down regulation. Nephrol Dial Transplant 2009; 24 (9): 2645-2655.

102. Duplus E., Glorian M. Fatty acid regulation of gene transcription //J. Biol. Chem.-2000.-Vol. 275, N 40.-P.30749-30752.

103. Friedrich C., Endlich N., Kriz W., Endlich K. Podocytes are sensitive to fluid shear stress in vitro. Am J Physiol Renal Physiol 2006; 291 (4): F856-F865.

104. Harrison-Bernard L., Chappell M.C. Introveling the glomerular RAS: one peptidase at a time. Am J Physiol Renal Physiol 2012; 303 (3): F373-F374.

105. Helal I., Fick-Brosnohan G.M., Reed-Gitomer B., Schrier R.W. Glomerular hyperfiltration, definitions, mechanisms and clinical implications. Nat Rev Nephrol 2012; 8(5): 293-300.

106. Hills G.S., Heudes D., Jocguort C. et al. Morphometric evidence for impaired of renal autoregulation in advanced essential hypertension. Kidney Int 2006; 69(5): 823-831.

107. Kriz W., Lemley K.V. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and progression of CKD. J Am Soc Nephrol 2015; 26 (2): 258-269.

108. Kushnir-Sukhov N.M., Brown J.M., Wu J. et al. Human mast cells are capable of serotonin synthesis and relaaase //J. Allergy Clin. Immonol.- 2007.-Vol. 119, N 2.-P. 498-499.

109. Kutsenko C.A. Basis of toxicology. 2004; S.-Peterburg, 750 p.
110. Liebau M.C., Lang D., Bohm J. et al. Functional expression of the renin-angiotensin system in human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290 (3): F710-F719.
111. Loutzenhiser R., Griffin K., Willianson J., Bridani A. Renal autoregulation: new perspectives regarding the prospective and regulatory roles of the underlying mechanisms. *Am J Physiol Regul* 2006; 290 (5): R1 153-R1 167.
112. Matthews D.M. Jutestinal absorption of peptides //Physiol. Rev.-1975.-Vol. 55, N 4.-P. 537-608.
113. Matthews D.M., Payne J.M. Transmembrane transport of small peptides //Current topics in membranes and transport /Ed.F. Bronner, A. Kreinzeller.- N.Y. Akad. Press, 1980.-Vol. 14.-P.331-425.
114. McCole D.F., Barrett K.E. Vared role of the gutepithelium in mucasal homeostasis //Curr. Opin. Gastroenterol.-2007.-Vol.23, N 6.-P.647-654.
115. Natochin Yu.V. Physiologi of children kidney. In Pediatric nephorology: A manual for physician. Ed. By M. Ignatova, M., Medical news Agency Ltd., 2011, p. 45-89.
116. Navar L.G. Intrarenal renin-angiotensin system in regulation of glomerular function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23(1):38-45.
117. Novikova N.N., Kovalchuk M.V., Stepina N.D. et al. Spectral-selective x-ray methods for structure diagnostics of ordered bioorganic nanosystems on the liquid surface. *Surface. X-ray, synchrotron and neutron investigation*. 2011; 9: 6-11.
118. Ogra S.S., Mestecky J., Lamm M.E. Handbook of mucosal Immunology. //San Diego. Academic Press.- 1998.-997 p.
119. Palatini P., Dorigatti F. Saladini F. F. et al. Faktors associated with glomerular hyperfiltration in the earli stage of hypertension. *Am J Hipertens* 2012, 25(9), 1011-1016
120. Patser L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney inxjury in children. *Pediatr. Nephrol*. 2008; 23: 2159- 73.

121. Pozomi P., Del Vecchio L., Locftelli F. Pharmacological prevention of kidney diseases. //G Ital Nefrol 2003. 20 (Supl 22). 3-11
122. Romero M.F. Molecular pathophysiology of SLC4bicfrbonate transporters. Curr. Open Nephrol. Hypertens. 2005; 14(5): 495-501.
123. Ruster C., Wolf G. Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis. J Am Soc Nephrol 2011; 22 (7): 1189-1199.
124. Schlondorff D.O. overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease. Kidney Int. 2008; 74: 860- 6
125. Skulachev V.P. Mitochondria-targeted antioxidants as promising drags for treatment of age-related brain diseases. J. Alzheimers Dis. 2012; 28(2): 283-9.
126. Solcia E., Rindi G., Buffa R. Gastric endocrine cells: types, function and grown //Regnl. Pept.-2009.-Vol.93, N 1.-P. 31-35.
127. Trujillo E., Davis C., Milner J. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics //J. Diet. Assoc.-2006.-Vol. 106, N 3.-P. 403-413.
128. Velez J.C., Bland Am, Arthur J.M. et al. Characterization of renin-angiotensin system enzyme activities in cultured mouse podocytes. Am J Physiol Renal Physiol 2007; 293 (2): F398-F407.
129. Velez J.C., Ierardi J.L., Bland Am et al. Enzymatic processing of angiotensin peptides by human glomerular endothelial cells. Am J Physiol Renal Physiol 2012; 302 (12): F1583-F1594.
130. Wang G., Lai F., Ching-Ha Kwan et al. Podocyte loss in human hypertensive nephrosclerosis. Am J Hypertens 2009; 22 (3): 300-306.
131. Williams P.S., Kurtak L.O., Perkins A.C. et al. Hypertention and impaired renal function accompany juvenile obesity: the effect of prenatal diet. Kidney Int. 2007; 72: 279-89.
132. Yuryeva E.A., Dlin V.V. Handbook in children nephrology. Moscow; 2007.

133. Yuryeva E.A., Suchorukov V.S., Tsaregorodtsev A.D. et al. Modification of protein molecules under endogenous intoxication as a risk factor of chronic metabolic diseases. *J. Molecular Meditsiny*. 2013; 3: 45-52.

134. Zoja C., Morigi M., Remuzzi G. Proteinuria and phenotypic change of proximal tubular cells. *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2003; 14: S36-S41.

