

**ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей» Минздрава России**

В.В. Разумов

**АЗОТЕМИЧЕСКОЕ РАСПЯТИЕ МЕДИЦИНЫ
И ДЕЗОРГАНИЗАЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ ФУНКЦИЙ КАК
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕКАПИТУЛЯЦИЯ**

Новокузнецк, 2016

**ГБОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей" Минздрава России**

В.В. Разумов

**АЗОТЕМИЧЕСКОЕ РАСПЯТИЕ МЕДИЦИНЫ
И ДЕЗОРГАНИЗАЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ ФУНКЦИЙ КАК
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕКАПИТУЛЯЦИЯ**

Новокузнецк, 2016

УДК 616.61-092 : 612.46

ББК 54

Р 178

**Разумов В.В. Азотемическое распятие медицины и дезорганизация почечных функций как функциональная рекапитуляция.
Новокузнецк, 2016. – 306 с.**

В монографии посредством использования данных эволюционной физиологии почки и закономерностей её функциональной эволюции показано, что клинические представления о почечных процессах и функциях, их иерархии, а также приёмы изучения функциональной способности почки и оценки функциональных показателей в клинике не соотносятся с естественной историей развития почки как органа, в первую очередь, по регуляции осмотического гомеостаза. Поэтому рекомендации К/DOQI-2002 и Национальные рекомендации по хроническим болезням почек (ХБП) не содержат критериев начальных признаков нарушения почечных функций и ориентированы на выявление контингента с уже продвинутыми функциональными расстройствами, представляющего по большей части претендентов в недалёком будущем на заместительную почечную терапию.

Показано, что проявления функциональной дезорганизации почки могут трактоваться как клинические эквиваленты этапов эволюционного развития её функций, доступных выявлению клиренсовыми методами. Функциональная почечная дезорганизация отвечает понятию функциональной рекапитуляции, совершающейся совместно с эпителиально-мезенхимальной трансформацией как одним из кардинальных механизмов развития нефросклероза и могущей также трактоваться как морфологическая рекапитуляция.

Автор:

Разумов Владимир Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой профпатологии ГБОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей" Минздрава России, академик РАЕН, член-корр. РАЕ.

Утверждено учебно-методической комиссией ГБОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей" Минздрава России, протокол № 3 от 23.06.2016 г.

ISBN 978-5-91797-221-3

Оглавление

Список условных обозначений и сокращений		4
Предисловие		5
Глава 1	История клинической физиологии почки и связи её с почечной физиологией в первые десятилетия XX века	19
Глава 2	Эволюция осморегулирующей функции почки	29
	2.1. Краткий очерк истории развития эволюционной физиологии почки	29
	2.2. К истории развития клетки, условий её возникновения и существования	34
	2.3. Понятия нормальной и эволюционной физиологий почки	41
	2.4. История развития гломерулярной почки	53
	2.4.1. Беспозвоночные	53
	2.4.2. Рыбы	63
	2.4.3. Амфибии	75
	2.4.4. Пресмыкающиеся	89
	2.4.5. Млекопитающие	93
	2.4.6. Клеточные и молекулярные механизмы обеспечения почечных процессов и функций	122
	2.4.7. Функции транспорта ($T_{H_2O}^C$) и клиренса (C_{H_2O}) осмотически свободной воды, типы диуреза и иерархия почечных функций в физиологических и клинических представлениях	131
Глава 3	Функциональная эволюция почки и её клинические эквиваленты	155
	3.1. О противоречиях между фундаментальными дисциплинами медицины	155
	3.2. Принцип 2-этапного образования мочи как частный случай антагонистической саморегуляции функций по автоматическому обеспечению осмотического гомеостаза	161
	3.3. Значение функциональных, морфологических и клинических проявлений рекапитуляции для физиологии	172
	3.4. Функциональные нарушения в нефрологии как функциональные рекапитуляции	183
	3.4.1. Нарушения функций $T_{H_2O}^C$ и C_{H_2O} как клинические эквиваленты этапов филогенетического развития осморегулирующей функции почки	183
	3.4.2. Аутокоидозы как механизм функционирования почки при ХПН и при ряде других патологических состояний	226
	3.4.3. Место секреторного процесса в функциональной рекапитуляции при ХПН	243
	3.4.4. Облигатность полиурии при ХПН как рекапитуляции клубочкового типа регуляции мочеобразования	246
	3.5. Практические замечания к оценке функциональной способности почки по показателям удельного веса мочи	263
	3.6. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как морфологическая рекапитуляция	268
Заключение		281
Список литературы		287

Список условных обозначений и сокращений

АП	Ангиотензин II
AQPs	Аквапорины
Scr	Клиренс эндогенного креатинина
C _{OSM}	Осмотический клиренс
C _{H₂O}	Клиренс (очищение, экскреция, выделение) осмотически свободной воды
C _{in}	Клиренс инулина
$C_{\frac{Na}{H_2O}}$	Клиренс (экскреция, выделение) безнатриевой воды
EF _x %	Экскретируемая фракция ингредиента x (в % к 100 мл ультрафильтрата)
FF _x %	Фильтрационная (профильтрованная, фильтруемая) фракция ингредиента в 100 мл ультрафильтрата (в %)
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – Инициатива качества лечения заболевания почек
P _{osm}	Концентрация осмотических веществ в плазме крови
P _x	Плазменная концентрация ингредиента x
R %	Величина канальцевой реабсорбции (реабсорбируемая фракция) ультрафильтрата (в % к 100 мл ультрафильтрата)
T _{C_{H₂O}}	Транспорт (реабсорбция) осмотически свободной воды
U _x	Мочевая концентрация ингредиента x
U _x /P _x	Концентрационный индекс ингредиента x
V	Объем выделяемой в единицу времени мочи (обычно величина минутного диуреза)
АВП	Аргинин-вазопрессин
АГ	Артериальная гипертензия
АДГ	Антидиуретический гормон
АТФ	Аденозинтрифосфат
ВКМ	Внеклеточный матрикс
ЗПТ	Заместительная почечная терапия
МДН	Масса действующих нефронов
ОПН	Острая почечная недостаточность
пл. пов. тела	Площадь поверхности тела
ПГЕ ₂	Простагландин E ₂
РВВ	Аббревиатура Ф.И.О. автора монографии
СД	Сахарный диабет
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ТИК (Н, С, Ф)	Тубулоинтерстициальный компонент (Н – нефропатия, С – склероз, Ф – фиброз)
ТФР-β	Трансформирующий фактор роста-бета
цАМФ	Циклический аденозинмонофосфат
ФРСТ	Фактора роста соединительной ткани
ХБП	Хронические болезни почек
ХПН	Хроническая почечная недостаточность
ЭМТ (II)	Эпителиально-мезенхимальная трансформация (II – переход)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Отечественная медицина в конце XX века неожиданно для себя столкнулась с эпидемией хронической почечной недостаточности (ХПН), преподносящейся (эпидемия) как неотвратимо надвигающаяся космическая или геологическая катастрофа, отчасти уже состоявшаяся и остро обозначившая проблему потребности в широкой заместительной почечной терапии (ЗПТ) трансплантацией почки или различными видами хронического диализа. Ещё в середине 80-х годов ХПН не виделась в таких масштабах, в каких она предстала теперь: заболеваемость – 41,8 и распространенность – 199,6 случаев/млн населения [14]. Отечественные нефрологические руководства по 2000 год при доказательстве актуальности проблемы ХПН использовали данные каких-нибудь штатов США, но не субъектов РФ [68, с. 597].

И хотя в России за 2006-2011 гг. темпы ежегодного прироста больных, получающих ЗПТ, составляют 8,7-9,8%, что стабильно опережает среднемировые значения, наша страна ещё продолжает существенно отставать от стран Западной Европы и США, в которых обеспеченность ЗПТ составляет от более 500-1870 больных/млн населения. Реальная потребность в ЗПТ в России превышает текущий уровень обеспеченности ею примерно в 3-4 раза.

Возникшая проблема ХПН объясняется постарением населения, подверженного развитию не только гипертонической болезни (артериальной гипертензии), сахарному диабету, подагре – известным кардинальными причинами вторичных нефропатий прошлого, – но и атеросклерозу, ожирению [230], хронической обструктивной болезни лёгких и другим состояниям с явлениями системного воспаления [246, 247, 257], часто называемого абнормальным; нарастанием в целом среди населения доли лиц с сахарным диабетом, с врождёнными и генетическими нефропатиями, а также с прессингом на население массы нефропатогенных, как выяснилось, воздействий "человеческого фактора" – курения, алкоголя, злоупотребления анальгетиками, лекарственной зависимости. К патогенным факторам причисляются также климатические условия, этническая принадлежность и генетические особенности популяции, характер и традиции питания, профессиональные (производственные) вредности, воздействия поллютантов.

Однако обозначенные риски эпидемии ХПН не появляются в одночасье. Так не существуют ли ещё другие причины экспансии ХПН и какая степень причастности к её появлению самой нефрологии,

считавшейся на протяжении всего минувшего столетия передовым рубежом медицины и умудрившейся, тем не менее, просмотру надвигающуюся угрозу?

А научное лидерство нефрологии среди остальных разделов медицины было бесспорным с самого начала её зарождения. Возникнув в первой трети XIX века из клинических наблюдений R. Bright, она сразу обратилась к сравнительному изучению уремии у человека, используя экспериментально вызванные у крупных животных анефритические состояния, тем самым на несколько десятилетий опередив официальное появление экспериментальной физиологии.

Сама судьба как бы покровительственно относилась к нефрологии – первым органическим веществом, неожиданно синтезированным из неорганических субстанций (1828 г., Ф. Вёллер), оказалась мочевины, синтез которой подрывал, естественно, корни витализма. Уже тогда, в период ещё неотзвучавших виталистических представлений, изучение R. Bright при почечных заболеваниях химизма крови и мочи (протеинов, альбуминов, липидов, мочевины) характеризовало нефрологию больше как науку, чем искусство.

XX век продолжил эти традиции. Функциональные почечные пробы Ф. Фольгарда (1910) и константа мочевины Л. Анбарда (1910), по сложности расчёта не уступающая современным формулам определения массы миокарда левого желудочка или миокардиального стресса в эхокардиографических исследованиях, были предложены в первые годы минувшего века. Они вместе с другими функциональными почечными пробами того же времени – С.С. Зимницкого, Реберга-Тареева для определения клиренса эндогенного креатинина, Т. Аддиса для выявления функциональных почечных резервов – свидетельствовали о сохранности естественно-научного направления клинических нефрологических поисков.

В первые десятилетия XX века нефрология одна из первых среди клинических разделов внутренней медицины перешагнула через рамки органопатологии в трактовке патологии "собственного органа" как "sedes morbi" (седалище болезни), увидев при болезни Брайта системность поражения многих органов и тканей. Е.М. Тареев в монографии "Анемия брайтиков" ссылается на Mac Crae (1927), предложившего схему патогенеза нарушений кардио-васкулярно-ренальной системы, или, по современной терминологии, схему развития ренального сердечно-сосудистого континуума [263, с. 27; 414].

Нефрология показала пример широкого использования в клинике с диагностической целью прижизненного исследования тканей, первоначально получаемых операционно, а после появления биопсийной

иглы Vim-Silvermana в середине XX века – закрытой (чрезкожной) пункционной биопсией, что расширяло методики гистологического исследования, способствовало, несомненно, более углубленному изучению патологии методами электронной и иммунофлюоресцентной микроскопий.

В нефрологии проходило апробирование агрессивных форм терапии стероидами и цитостатиками, сопряжённых, естественно, с совершенствованием иммунологических представлений.

Бесспорен приоритет нефрологии в развитии заместительной терапии утраченных почечных функций диализом и трансплантацией почки, и продолжающееся её лидерство в объёмах этой терапии, неизбежно связанное с разработкой широкого круга проблем трансплантологии.

По мнению Ю.В. Наточина, клиническая физиология почки (*resp.* – здесь и далее понятия "почки" и "почка" будет употребляться как синонимы) постоянно придерживалась современных методов функционального исследования почечных функций. И, тем не менее, констатация эпидемии ХПН свидетельствует о каких-то упущениях нефрологии, сказавшихся на профилактических и диагностических сторонах её деятельности.

Отечественная нефрология действительно упустила из виду прогрессивно нарастающее во всём мире увеличение частоты и распространённости почечной патологии. Для зарубежной медицины факт внезапности появления ХПН отсутствовал. Согласно Рекомендациям по ХБП К/DOQI-2002 " ... с 1972 программа Медикейр конечной стадии заболевания почек (Medicare End-Stage Renal Disease Program) приняла на себя 80% расходов на диализ и трансплантацию для примерно 93% пациентов в США, обеспечив почти всеобщий доступ к лечению терминальной почечной недостаточности" [431]. Зарубежная нефрология к концу XX столетия уже стояла перед очевидным фактом удваивания с 1988 года каждые 10 лет количества пациентов с ХПН, нуждающихся в ЗПТ. Для неё к середине 90-х годов обнаружилась другая проблема – недостаточная эффективность этой терапии, проявляющаяся значительной смертностью диализных пациентов от сердечно-сосудистых осложнений. В Российской Федерации регистр пациентов, получающих ЗПТ, был начат только в 1998 году.

Созданный Национальным почечным фондом (NKF) США проект Инициативы качества лечения диализом (DOQI) выявил недостаточное внимание здравоохранения к ранним стадиям заболевания почек, в которых зарождаются корни последующих системных неблагоприятных осложнений и с которых (стадий) должна начинаться

нефро- и кардиопротекция. Расширение зоны интереса сопровождалось переименованием проекта в Инициативу качества лечения заболевания почек – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), деятельность которого вылилась выходом в свет в 2002 году концепции хронических заболеваний почек (ХПБ) и клинических практических рекомендаций по ХБП [431].

Кардинальным в этих рекомендациях было создание классификации ХБП, стратифицированной по стадиям тяжести почечного поражения в зависимости от показателей скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и отказ от сывороточных показателей азотистого обмена (креатинина) как характеристики функционального состояния почек. А отечественная нефрология придерживалась диаметрально противоположных установок: ранним признаком ХПН рассматривалось повышение сывороточного креатинина крови с 0,18 ммоль/л (2,0 мг%), а определение СКФ по клиренсу эндогенного креатинина считалось для первичного звена здравоохранения необязательным. По заключению объединенного пленума секции "Клиническая патофизиология и функциональная диагностика поражений почек и расстройств водно-солевого обмена" Научного совета по общей патологии АМН СССР и рабочей комиссии клинической физиологии почек Научного совета по комплексным проблемам физиологии человека и животных АН СССР от 22 октября 1987 г. (г. Витебск), на которых обсуждалась проблема функциональной диагностики поражений почек и расстройств водно-солевого обмена, районной поликлинике и центральной больнице предписывались определение концентрации креатинина крови и мочевины в плазме крови, пробы Зимницкого и, при необходимости, определение относительной плотности мочи в условиях 18-часовой дегидратации [268]. Практика преподавания нефрологии в Новокузнецком государственном институте усовершенствования врачей до 2000 года свидетельствовала о том, что большинство практических врачей первичного звена только слышали, но никогда "не видели" пробы Реберга-Тареева, и понятно почему.

Клинические практические рекомендации по ХБП K/DOQI-2002 с отечественными комментариями к ним стали достоянием отечественной нефрологии в 2004 году [79, 431]. Переход на новые критерии оценки функциональной способности почек и стремительное внедрение в практическую медицину определения СКФ, но не по клиренсу эндогенного креатинина, то есть не пробой Реберга-Тареева, от которой назидательно рекомендовалось отказаться, а по расчётным формулам и первоначально – по формуле Кокрофта-

Голта, обнаружили значительную распространённость почечной недостаточности, производшую впечатление внезапно нахлынувшей её эпидемии. В действительности же никакой внезапности появления ХПН не было, а накопленная за годы использования малоинформативных критериев диагностики почечной недостаточности заболеваемость отражала общемировую тенденцию её роста среди населения.

Акцент Рекомендаций K/DOQI-2002 на необходимости отказа от сывороточных показателей азотистого обмена как критериев функционального состояния почек свидетельствует о том, что зарубежная нефрология, как и отечественная, до конца XX – начала XXI века придерживалась более чем 150-летних представлений об азотвыделительной функции почки как кардинальной для неё. Может показаться, что теперь с этими представлениями было покончено.

К сожалению, это не так. Завуалированным проявлением азотемической шкалы оценки функциональной способности почки является признание почечной недостаточностью лишь состояний с величиной клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин/1,73 м² поверхности тела, когда уже налицо признаки преемственности или их остаётся совсем недолго ждать, то есть состояний с полиорганной недостаточностью и с уже существующими изменениями в сердечно-сосудистой системе. Ситуации с размерами клубочковой фильтрации ≥ 15 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела (пл. пов. тела) в Рекомендациях K/DOQI-2002 почечной недостаточностью не называются, как и при азотемическом принципе оценки почечной функции ситуации до развития азотемии хронической почечной недостаточностью не признавались из-за отсутствия системных нарушений при них.

Таким образом, в этих двух подходах к оценке функционального состояния почек принцип оценки функциональной способности почки остался один и тот же: пока в организме не возникнет состояние, требующие функционального напряжения механизмов по обеспечению гомеостаза *всех* констант, к обеспечению которых причастна почка, никакой почечной недостаточности не существует. По Э. Янгу (1999) [303] для термина хронической почечной недостаточности степень почечной недостаточности не вполне определена, и говорить о ней можно при появлении уремии или терминальной стадии почечной недостаточности, характеризующейся потребностью в постоянной ЗПТ диализом или пересадкой почки. Но такой же точки зрения придерживался 60 лет назад и L. Lichtwitz, предлагавший совсем отказаться от термина "почечная недостаточность" из-за трудности точнее, чем снижение удельного веса мочи до 1010, определить это понятие [264, с. 79].

В трактовке сущности хронической почечной недостаточности ничего не изменилось и понятно почему: Рекомендации K/DOQI-2002 явились итогом обобщения практических работ, отвечающих требованиям доказательной медицины, но не научности заложенных в работах положений. А довлеющим представлением было убеждение в азотвыделительной способности почки как основной для неё, несостоятельность которого Рекомендациям удалось всё же обнаружить, но не более того, чтобы предложить что-то новое.

Рекомендации K/DOQI-2002 как зеркальное отражение методологических установок проанализированных нескольких тысяч клинических публикаций показали смутность клинических представлений о почечных функциях, идущих вразрез с представлениями почечной физиологии. K/DOQI-2002 придали процессу клубочковой фильтрации статус почечной функции, открыв дорогу присвоения любому функциональному проявлению почечной жизнедеятельности звания почечной функции. Что теперь, не сообразуясь с представлениями почечной физиологии ни о почечной функции, ни о почечном процессе, ни о парциальных, ни об основных функциях почки, не называется нарушением почечной функции: и гиперфильтрация; и альбуминурия, и протеинурия; и любая ферментурия; и экскреция низкомолекулярных пептидов – β 2-микроглобулина, α 1-микроглобулина, ретинолсвязывающего белка. И каких только не существует дисфункций: и ренальных, и канальцевых; и тубулоинтерстициальных.

Впрочем, в трактовке альбуминурии и протеинурии как показателей функциональной способности почки переусердствовали Национальные рекомендации по ХБП [182], являющиеся в принципе копией Рекомендаций K/DOQI-2002: в последних эти проявления заболевания трактовались лишь как признаки почечного повреждения.

Правда, понятия "фильтрационная функция клубочков" и "секреторная и реабсорбционная функция канальцев" появились в отечественной литературе намного раньше Рекомендаций по ХБП – в монографиях М.С. Вовси [38, с. 20] и Е.М. Тареева [264, с. 84]. В размытии понятий "процесс" и "функция", недопустимого как причины противоречий, повинна отчасти также и сама почечная физиология, поскольку и у А.Г. Гинецинского [47, с. 166] встречаются понятия "фильтрующая функция клубочков", "клубочковая функция", "экскреторная функция канальцев". Th. Addis тоже высказывался о клиренсе эндогенного креатинина как о простом и надёжном показателе почечной функции [308].

Но все цитируемые авторы – корифеи в своих дисциплинах – не были в плену терминологии, и, допуская вольности в определениях с

целью, скорее всего, образности выражения, имели, конечно, чёткие представления о предмете изложения. Однако, хотя и говорится, что то, что "дозволено Юпитеру, то не дозволено быку", современный "беспредел" в отношении дефиниции функциональных почечных проявлений указывает на отнюдь не безобидные последствия подобных вольностей. Терминологическая разноголосица не отвечает профилактическому духу Рекомендаций К/DOQI-2002, в которых почти каждая из 250 страниц проникнута искренним сожалением о том, что ХБП остаются "недовыявленными" или "недолеченными", констатацией отсутствия общепринятого определения ранних стадий заболевания почек, а потому отсутствия надёжной информации относительно их распространённости, призывами сфокусироваться в исследованиях на ранних стадиях ХБП как способе предотвращения или отсрочке развития их неблагоприятных исходов.

Трансформацией почечного процесса в почечную функцию объясняется отсутствие в обеих Рекомендациях по ХБП конкретного обозначения той функции, которая приписывается СКФ и лишь иногда характеризуется как "почечная функция в целом" или как "общая функция почек", как будто в почечной физиологии существуют ещё "белые пятна" относительно классификации функциональной способности почек. Эта воздержанность в конкретизации почечной функции вполне понятна, потому что вслед за констатацией СКФ как показателя функционального состояния почки тут же следует её характеристика как меры массы действующих нефронов (МДН), то есть уже как морфологического показателя. Естественно, что живая структура должна иметь функциональные проявления, но мера измерения морфологической и функциональной ипостасей не может быть одной и той же. Впрочем, если пересмотреть статьи отечественных нефрологических журналов за последние 1-2 года, то есть уже после опубликования отечественного проекта Национальных рекомендаций по ХПБ и их самих, то можно встретить интегральную оценку функциональной способности почки как *выделительную*, выражающуюся через величину СКФ (Н.А. Макарова, Ю.В. Захаров, 2015) [127], свидетельствуя о смутности представлений о почечных функциях и процессах

Воздержанность рекомендаций по ХБП от конкретизации почечной функции, определяемой по СКФ, отражает ситуацию непонимания в нефрологии функциональных проявлений почечной деятельности. На это указывает замена в 2007 году в МКБ 10 понятия "хроническая почечная недостаточность" на "хроническую болезнь почек". Желание отмежеваться от функциональных проявлений как от

чего-то трудно понимаемого проявляется в замене понятия "острая почечная недостаточность" на "острое почечное повреждение", в котором структурное, морфологическое воспринимается, вероятно, реальнее, чем виртуально-функциональное.

А представления о функционировании почек действительно трудно воспринимаются врачами. В публикациях клинических журналов "Нефрология и диализ", "Клиническая нефрология", "Нефрология" и других такие понятия, как клиренс осмотически свободной воды – C_{H_2O} , транспорт осмотически свободной воды – $T^{C_{H_2O}}$, клиренс безнатриевой воды ($C_{H_2O}^{Na}$), осмотический и натриевый клиренсы – C_{osm} , C_{Na} , водный и осмотический диурезы, антидиурез, которые используются почечной физиологией и являются её рабочим языком для оценки функционального состояния почки, совершенно отсутствуют, исключая только работы Ю.В. Наточина и его сотрудников.

В столь солидном учебном руководстве, как "Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008", эти показатели осморегулирующей функции почки представлены следующим образом [187, с. 64-65]:

ет о процессе концентрирования в почках. В этой ситуации очевидно, что, помимо реабсорбции воды в связанном с осмотически активными веществами состоянии, дополнительно реабсорбируется осмотически свободная жидкость. Реабсорбция осмотически свободной воды (T_{H_2O}) в численном выражении равна C_{H_2O} , но противоположна по знаку.

Показатели осморегулирующей функции почек в норме: P_{osm} – 275–295 Осм/л, U_{osm} (при диурезе около 1,5) – 600–800 Осм/л, C_{osm} не превышает 3 л/мин, EF_{osm} не превышает 3,5%, C_{H_2O} от –0,5 до –1,2 л/мин, T_{H_2O} от 0,5 до 1,2 л/мин.

Приведенные в цитате показатели могут служить иллюстрацией к выражению Ф. Кони "... в слове из трёх букв сделать четыре ошибки". Здесь всё неверно: и небрежно-пренебрежительное представление условных обозначений транспорта ($T^{C_{H_2O}}$) и клиренса (C_{H_2O}) осмотически свободной воды; и единицы измерения – не "л/мин", а "мл/мин"; и, самое главное – отождествление мощностей совершенно разных функций, филогенетически отделёнными друг от друга сотнями миллионов лет и хотя бы по одному этому не могущими быть функциональными "сиамскими близнецами".

Использование одной и той же формулы расчёта для C_{H_2O} и $T^{C_{H_2O}}$ – " $V \cdot C_{osm}$ " (где V – минутный диурез) – предстаёт в приведенном из-

ложении как единство мощностей этих процессов, как их зеркальные отражения, отличающиеся лишь своей знаковостью. Фактически же мощность одной функции не несёт абсолютно никакой информации о мощности другой, и каждая из них должна исследоваться отдельно при специфических нагрузках. Одновременно обе функции проявляться не могут. В норме максимальная величина $T_{H_2O}^C$ у человека, развиваемая почкой в условиях дегидратации в сочетании с осмотическим диурезом, достигает 5,0-5,5, тогда как максимальная величина C_{H_2O} составляет 14-16 мл/100 мл клубочкового ультрафильтра. С первых публикаций по показателям транспорта и клиренса осмотически свободной воды оказалось, что первая численно примерно в три раза меньше второй, хотя мощность транспорта осмотически свободной воды намного превышает таковую её клиренса – прежде чем транспортировать осмотически свободную воду против осмотического давления мочи в просвете канальца эта функция первоначально должна реабсорбировать из него осмотически свободную, чтобы довести осмотическое давление мочи в канальце до уровня, изоосмотического плазме крови.

Ошибочное допущение количественной тождественности мощностей функций $T_{H_2O}^C$ и C_{H_2O} уже давно прижилось в нефрологии [185, с. 94; 186, с. 182], указывая на то, что она не пользуется этими показателями. В противном случае на их числовое неравенство уже давно бы обратили внимание.

В клинической литературе встречаются и перевернутые с ног на голову непонятно зачем обозначения транспорта осмотически свободной воды – $T_{H_2O}^C$ и клиренса безнатриевой воды – $C_{H_2O}^{Na}$ [294, с. 43-44].

Кочующее из учебника в учебник уже не одно десятилетие позаимствованное у Н. Е. de Wardener утверждение о величине удельного веса при обычном сборе утренней мочи в 1018 как нормальной противоречит данным почечной физиологии, считающей, что даже у 60-69-летнего человека удельный вес мочи не должен быть ниже 1026 [297, с. 287]. В Национальном руководстве по нефрологии при проведении пробы Зимницкого рекомендуется для поддержания суточного диуреза в пределах 800-1500 мл соблюдение определенного питьевого режима [184, с. 56]. И следом утверждается, что эта проба – один из наиболее доступных методов выявления нарушения концентрационной способности почки. Но с каких пор концентрационная способность почек стала определяться в условиях достаточного обеспечения организма водой? В подобных представлениях и рекомендациях непонятно, чего больше – беспокойности ранней диагности-

кой почечных нарушений у пациента или заботы о том, чтобы не оставить без куска хлеба фирмы "Fresenius Medical Care" или "ГамбраМедикал" по изготовлению аппаратов для гемодиализа.

Рекомендации K/DOQI-2002 и концепция "Хроническая болезнь почек", смешав почечный процесс с почечной функцией, морфологическое с функциональным, тем не менее получили мировое признание. Причина их успеха заключается в укреплении ими в нефрологии морфологической платформы гнозии. Скорость клубочковой фильтрации, как бы её ни называли и как бы её ни вычисляли, определяет *массу* почечной ткани, способной обеспечить гломерулярный процесс как начальный этап мочеобразования.

А становление классической медицины, начавшееся с конца XVIII века, связывается с именем Дж. Б. Морганьи, поставившим во главу угла болезни морфологические изменения, равно как облигатные для неё, так и первоначальные по отношению к клиническим проявлениям, и тем самым заложившим основы патологической анатомии. Морфологический подход явился ключом к диагностике болезней, подвёл морфологический базис под смутно понимаемые тогда механизмы функциональных отклонений.

Предложенный Дж. Б. Морганьи морфологический метод позволил буквально за несколько десятилетий не только построить всё здание классической медицины, но к середине XIX столетия дать толчок дальнейшему её развитию в виде целлюлярной патологии Р. Вирхова. Прошедшие с тех пор более чем 200 лет подтвердили правильность приоритетности морфологического принципа над функциональным и при диагностике, и при классификации нозологий, и при формировании диагноза, показали его плодотворность, а потому и живучесть, постоянно побуждая клинику к развитию изощрённых способов как можно более раннего выявления патоморфологического субстрата заболевания. По сей день с морфологического, структурного, органного вступления начинается клинический диагноз патологии, лишь после которого следуют функциональные характеристики. На морфологическом принципе вот уже второе столетие держится международная классификация болезней.

Таким изощрённым способом морфологической диагностики является и определение СКФ, количественно выражающей наличествующую почечную массу, способную осуществлять в той или иной степени в зависимости от доли её сохранности свои специфические почечные процессы и функции. Ни кардиология, ни гепатология, ни пульмонология, довольствующиеся лишь визуализирующими методами морфологического исследования, не могут похвастаться такой

точностью морфологического прижизненного представления о "своём" паренхиматозном органе, как нефрология через выражение её с помощью величины СКФ.

Во множестве публикаций определение функционального почечного резерва (ренального функционального резерва), определяемого при функциональных нагрузках по величине изменения СКФ относительно её базального уровня, рассматривается одним из ранних и первых признаков функциональной несостоятельности почки, когда остальные методики свидетельствуют о сохранной функциональной способности. Конечно, если удельный вес мочи в 1018 считать выражением нормального функционального состояния почки, то такое представление возможно и оправдано. Но коль скоро величина СКФ – мера массы функционирующей почечной ткани, то фактически речь идет о показателе *морфологического* почечного резерва, о *морфологическом* индикаторе величины потери функционирующей паренхимы.

Концепция ХБП и Рекомендации K/DOQI-2002 не освободили нефрологическое мышление от пут азотемических критериев функциональной оценки почки, которые всегда мешали ему (мышлению) адекватно трактовать функциональное состояние почек, особенно до задержки азотистых шлаков. До K/DOQI бытовало убеждение в том, что до развития азотемии, то есть до потери почками 70% почечной ткани, кардинальных сдвигов в функциональной способности почки, да и в организме, не происходит, коль скоро сама азотемия – лишь ранний и начальный признак почечной недостаточности [228, с. 201]. Поэтому если у пациента и существовало отклонение в какой-то изолированной функции почек, то к нему относились и относятся как к нарушению парциальной функции, потенциально ничего в себе угрожающего не содержащего. Более того, начальной азотемии приписывалось вслед за R. Platt даже компенсаторное значение, вызванное осмотическими свойствами мочевины, увлекающей за собой повышенные количества ультрафильтрата и тем самым стимулирующей процесс мочеобразования [38, с. 46; 264, с. 86-87; 449, 450].

Показатели азотистого обмена всё равно продолжают сохранять свой статус как информативные при, например, стратификации почечного риска у больных с застойной сердечной недостаточностью [390]. Однако оправданная ориентация на существенно нарушенные функциональные почечные показатели в ситуации, когда дело по профилактике развития почечной недостаточности в борьбе с болезнью уже проиграно, не должна быть методологией этой профилак-

ки, требующей иных подходов к оценке функциональной способности почки.

Выбор в Рекомендациях ХБП К/DOQI-2002 состояний со СКФ <60 мл/мин/1,73 м² пл. пов. тела как уже заслуживающих внимания своей ненормальностью, но тем не отвечающих ещё понятию "почечной недостаточности", сохранил в принципе эти представления без изменений. По Национальному руководству по нефрологии ХБП III ст. (СКФ – $<60,0$ – $\geq 30,0$ мл/мин 1,73 м² пл. пов. тела) уже должна сопутствовать азотемия [186, с. 579-628]. Несколько расширив зону интереса с ситуации с оставшейся массой почечной ткани $\leq 30\%$, когда уже облигатно развивалась азотемия, до $\leq 50\%$, тоже пограничных с ней, Рекомендации не дали, и не могли, как и нефрология всего "азотемического периода", дать функциональных признаков почечного повреждения, являющихся не предвестником и не зловещей тенью, а только ещё отдаленными раскатами ХПН и должных существовать в ситуациях со СКФ, намного больших, чем 60 мл/мин/1,73 м² пл. пов. тела.

Призывы к пристальному вниманию на ситуации со СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² пл. пов. тела является всё равно уже запоздалыми, поскольку при потере 50% массы фильтрующей поверхности уже возможно появление азотемии и неизбежно развитие гиперфильтрации, губительной для клубочков по причине вызываемой ею нефросклерозирующего процесса, самоподдерживающегося и самоускоряющегося, не говоря уже о сохранении патогенности самой нозологии. Неудивительно поэтому отношение в Рекомендациях по ХПБ, особенно отечественных, к этому контингенту как к уже потенциальному для проведения ЗПТ и превращение хронического гемодиализа в знамение современной нефрологии. Складывается впечатление о большем интересе к ситуациям с уже развившейся ХПН, чем к предшествующим её появлению.

На примере нефрологии можно ещё раз убедиться в актуальности представления И.В. Давыдовского о том, что медицина как отрасль биологии и естествознания при решении принципиальных аспектов общей патологии не должна "...оставаться в кругу чисто медицинских представлений, достаточно глубокое познание которых возможно лишь в плане биологическом и естественно-историческом" [63]. И условия к тому были. Л.А. Орбели – наиболее колоритная фигура в эволюционной физиологии – считал клинические наблюдения одним из методов изучения закономерностей эволюции функций и функциональной эволюции и не уставал призывать к содружеству клиницистов и физиологов [189, 191, 192, 193, 194, 195].

Но закономерности эволюционной физиологии почки не нашли резонанса к клинике ни полстолетия назад, когда они стали известными, ни в настоящее время. Тем не менее, Ю.В. Наточин и его сотрудники, продолжая дело Л.А. Орбели, оценивают многие проявления нефропатий с позиций именно эволюционной физиологии и призывают к этому клиницистов [6, 18, 25, 87, 89, 140, 141, 142, 143, 147, 148, 153, 155, 157, 160, 165, 166, 171, 172, 178, 198, 225]. Но отечественные Национальные рекомендации по ХБП всё же прошли мимо научных наработок отечественной школы физиологов по эволюционной физиологии почек.

Поэтому можно понять сетования Ю.В. Наточина по поводу отсутствия физиологического подхода к оценке клинической ситуации. В послесловии к научной сессии "Наука – здоровью человека" общего собрания РАН и РАМН. "Физиология и медицина" (2004) Ю.В. Наточин, рассматривавший ключевые вопросы взаимосвязи между медициной и физиологией как теоретической основы медицины на примере именно осморегуляции, заметил как о реальности, что в процессе постановки диагноза и выработке лечения нередко забывают о физиологии: "... Недоумение вызывает сложившаяся ситуация, когда большой пласт явлений природы, подвластный только физиологическому анализу, уходит из обсуждения, физиология оказывается вне круга фундаментальных наук, призванных решать вопросы здоровья человека, медицины. Эта статья и написана в попытке объяснить мою точку зрения, найти союзников в стремлении восстановить баланс наук в нашей академии" [166].

В отчужденности медицины от физиологии можно увидеть среди ряда причин и тень некогда сдержанного к ней отношения со стороны самого естествознания и биологии. Следует вспомнить, что эволюционная теория исторического развития органического мира построена практически на морфологических доказательствах. Помимо слабости физиологических аргументов по причине зачаточного состояния до начала XX века самой физиологии как науки, настораживающим обстоятельством служила сопутствующая физиологическому как действию, как динамическому в сравнении со структурной, морфологической статичностью, его некая целеустремленность, отличающая биологическую организацию от неживой природы. Эта целеустремленность биологического сводилась в итоге к его приспособлению, к самосохранению в определенном диапазоне изменений как внутренней, так и окружающей среды, оставляя место для идеалистических, теологических, виталистических толкований этой целесообразности.

Потребовалось время для возникновения представлений о функциональных системах (А.А. Богданов; Л. фон Берталанфи, И.И. Шмальгаузен, П.К. Анохин), о взаимо(со)действии (корреляциях) как способе формирования физиологического, функционального целого из составных частей, но не как их суммы, а как системы с новыми функциональными свойствами (эмерджентность, эмергентность), одним из которых является приспособление организмов к окружающей среде как следствие эволюционного отбора совершенных кибернетических форм организации биологических структур. Нередко используемый в медицине второстепенный смысл понятия "физиологическое" как "нормальное" (физиологически протекающая беременность, физиологическое старение) отвлекает от реального содержания физиологического, функционального.

Одной из функциональных систем организма является система обеспечения гомеостаза, в которой подсистемой является система обеспечения осмотического гомеостаза и водно-солевого равновесия. Кардинальным звеном в этой системе является почечное. И хотя иерархический принцип построения любой функциональной системы ограничивает автономность функционирования её составных частей, они сохраняют способность в определенных условиях освободиться от пут функциональных ограничений, что приводит к деструктуризации системы как целого [259].

Личный врачебный опыт и анализ литературы оставляет впечатление устаревших представлений клинической физиологии почки, положенных в основу диагностики её функциональной способности. В предлагаемой монографии сделана попытка клинициста трактовать проявления ряда нарушений почечных функций как клинических эквивалентов закономерностей их эволюционного развития в надежде, что эта попытка окажется полезной в диагностике именно начальных стадий функциональной дезорганизации почки как прелюдии распада функциональной системы осморегуляции. При этом будут рассматриваться не нарушения системы осморегуляции и регуляции водно-солевого обмена в целом, а только аспекты нарушения непосредственно почечного участия в них.

Глава 1

ИСТОРИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ ПОЧКИ И ЕЁ СВЯЗИ С ПОЧЕЧНОЙ ФИЗИОЛОГИЕЙ В ПЕРВЫЕ ДЕСЯТИЛЕТИЯ XX ВЕКА

В обзорах литературы по нефрологии и физиологии Ю.В. Наточин пишет о тесном содружестве клинической нефрологии и почечной физиологии, о том, что физиологические исследования всегда диктовались запросами клиники, что "... разработанные физиологами методы исследования процессов, лежащие в основе мочеобразования, используются в повседневной клинической практике" [156, 158].

Но это верно лишь до определенного времени. Тесное сотрудничество между клиникой и физиологией как разделом биологии имело место в отечественной медицине до конца XIX, во время С.П. Боткина и И.М. Сеченова, когда врачи стажировались в физиологических лабораториях К. Людвига и К. Бернара, когда съезды врачей назывались съездами естествоиспытателей и врачей, а физиологические лаборатории были структурными подразделениями клиник. И.П. Павлов был ординатором у С.П. Боткина, работал в клинической лаборатории и предложил в 1883 г. методику получения мочи у собак созданием у них фистулы мочевого пузыря. По его словам "... С.П. Боткин был лучшим олицетворением законного и плодотворного союза медицины и физиологии".

Но в это время почечная физиология находилась ещё на стадии развития, представления о почечных процессах и функциях только зарождались, находились в конкурирующих отношениях и общеприемлемой теории образования мочи ещё не существовало. В медицине бытовали представления о почке как о железе, обладающей выделительной функцией, и в первую очередь – продуктов азотистого обмена.

Представление о почке как экскреторном, по существу, органе зародилось в медицине со времени выделения мочевины как отдельной составной части мочи в 1797 г. Круикшанком и подтверждения в 1799 г. этого открытия в исследованиях Фуркруа (Fourcroy) и Вокелена. Положение мочевины как основного компонента мочи объясняет, почему запросы клиники определяли азотемическое содержание физиологических исследований и побуждали к развитию экспериментальной почечной физиологии в этом направлении. А 1827 г. экспериментальными двухсторонними нефрэктомиями у собак, кошек и кроликов Prevost, Dumas; Bright, Prevost, Dumas было установлено

значительное повышение мочевины в организме погибающих животных [199, с. 201; 206]. Вскоре Rostock и Christison (1829) отметили сходство экспериментальных анефритических состояний с клиническими появлениями у больных, умерших от хронического нефрита. С этого времени и до наших дней нефрэктомия стала одной из кардинальных моделей развития ХПН, хотя вполне очевидно, что функционирование оставшейся после нефрэктомии здоровой почечной ткани не может не отличаться от функционирования явно морфологически и функционально измененных нефронов больной почки. Ещё в 1939 году работами J. Nauman, N. Shamway, P. Dumke, M. Miller было показано, что гипостенурия вследствие субтотальной нефрэктомии может быть восстановлена и что концентрированная моча начинает вырабатываться, если удаётся снизить кровяное давление и увеличить количество коллоидов плазмы. Однако у животных с гипостенурией, вызванной поражением канальцев, ни при каких обстоятельствах не может образоваться концентрированная моча [363].

В 1840 г. Piouy и L'Heritier ввели понятие "уремия". Примерно в это же время работами К. Бернара (Cl. Bernard) была установлена диуретическая способность мочевины, что несомненно способствовало укреплению представлений об экскреторной функции почки как основной для неё и выделения мочевины как основы мочеобразования. С.П. Боткин оценивал функциональную способность почки по величине суточной экскреции мочевины. Со второй половины XIX века задержка мочевины в организме считалась уже верным признаком нарушения экскреторной функции почек и основные проявления уремии объяснялись отравлением мочевиной, что делает понятным, почему до первой трети XX века работы по изучении экскреции мочевины и продуктов азотистого обмена занимали первое место как в клинических работах, так и в исследованиях по почечной физиологии, хотя постепенно накапливались факты в пользу развития водных и солевых нарушений, а также клинических проявлений, не объяснимых с позиций одной только ретенции азотистых шлаков [20, с. 152].

Поиск показателей, проникавших бы в сущность деятельности почки, до того созерцательно оцениваемой по количеству экскретируемых ею веществ, привёл Grehant (1904) к понятию концентрационного индекса мочевины как отношения содержания её в моче к содержанию в плазме крови. L. Ambard (Л. Анбар) пошёл дальше: он ввёл в 1910 г. понятие дебита мочевины ($D - \text{debit urique}$) как суточного количества экскретируемой мочевины и установил, что отношение плазменной концентрации мочевины к её дебиту и массе тела в норме является величиной постоянной (K), получившей название ко-

эффицента экскреции или константа Анбара [38, с. 25; 312], рассчитываемой по приведенной ниже формуле, в которой P_{UR} – концентрация мочевины плазмы крови; D – дебит мочевины в грамм/сутки; 70 – вес стандартного человека в кг; U_{UR} – концентрация мочевины в моче, m – вес пациента и 25 – среднее содержание мочевины в моче, принятое за 25 г/л.

$$K = \frac{P_{ur}}{\sqrt{\frac{D \cdot 70 \sqrt{U_{ur}}}{m \cdot \sqrt{25}}}}$$

По сути дела этот коэффициент явился предтечей понятия "почечный клиренс", поскольку он рассчитан по показателям одного и того же ингредиента в крови и в моче и размеров диуреза. По своей сложности формула константы Анбара не уступает современным формулам расчёта в эхокардиографии миокардиального стресса или массы миокарда левого желудочка.

Начатое L. Ambard и продолженное Т. Аддисом (Th. Addis), Остином (J.H. Austin), Стилленом (E. Stillman), Д. Ван-Слайком (D.D. Van Slyke) изучение взаимоотношений между плазменной и мочевой концентрациями мочевины и диурезом привело к формированию E. Möller, J. McIntosh, D. Van Slyke (1929) представлений о почечном клиренсе, первоначально опять-таки по отношению к мочеvine. [297, с. 54; 425]. D. Van Slyke первый охарактеризовал концентрационный индекс мочевины при диурезе более 2 мл/мин как показатель объёма крови, из которого выделяется полностью вся мочеvина, как клиренс, как очищение от мочевины.

Но очень быстро методика клиренсового изучения функций почки была распространена на многочисленные экскретируемые ею эндогенные и экзогенно вводимые субстанции, что привело к известному в настоящее время понятию клиренса (C – *clearen*) как количества плазмы крови, полностью очищаемого почкой от какого-то ингредиента за одну минуту (или другую единицу времени) и выражающегося приведенной ниже формулой, в которой P_x – концентрация ингредиента X в плазме крови, U_x – концентрация ингредиента X в моче, и V – величина минутного диуреза в мл (или другой единице времени).

Клиренсовые методы исследования сделали широко доступным количественное выражение основных механизмов, процессов и функций образования мочи, что способствовало стремительному развитию почечной физиологии.

С этого времени пути клинической физиологии почки и почечной физиологии стали расходиться, что оказалось не случайностью, а было подготовлено предшествующим ходом развития физиологии как

$$C = \frac{U_x V}{P_x}$$

раздела общей биологии.

Следует отметить, что и до внедрения клиренсовых методов исследования направленность изучения работы почки диктовалась далеко не только одними запросами врачебной практики. Вектор научных исследований и в физиологии, и в морфологии почек определялся законами естественного развития биологических наук и естествознания.

Ещё в 1662 г. итальянский врач и анатом Л. Беллини первым описал канальцы в сосочках почки (Беллиниевы протоки), являющиеся, как выяснилось позже, коллекторами собирательных трубок [322]. Не имея ещё полного представления о строении почек, а тем более – об их функционировании, выделение мочи при сдавлении сосочков почки Л. Беллини положил в основу предложенной им механической теории образования мочи непосредственно из крови.

В 1666 г. М. Мальпиги (M. Malpighi), одним из основоположников микроскопической анатомии растений и животных, проводившим исследования в области гистологии, эмбриологии и сравнительной анатомии, открыл клубочки почки (сферические тельца, прикрепленные к сосудам; мальпигиевы тельца), а также многочисленные извитые канальцы [417]. Почка рассматривалась им как железа.

В 1782 г. в диссертации отечественного ученого А.М. Шумлянского "О строении почек" впервые было сообщено о связи клубочков с канальцами. Ему же принадлежит и первенство описания капсулы клубочка [466]. А. Шумлянский первым обозначил нефрон как морфофизиологическую единицу почки [103, с. 456]. Но А.М. Шумлянский занимался вопросами сравнительной физиологии почки, изучая выделительную систему не только у млекопитающих, но и у птиц.

В 1842 г. С. Боумен (S.W. Bowman), больше гистолог, чем врач-окулист, распознавший капиллярное строение мальпигиевых телец и переоткрывший капсулу клубочка, воспринимал почку тоже как железу [325]. Ученый увидел аналогию между эпителиальными клетками канальцев и секреторными клетками желёз и предполагал фильтрационно-секреторный способ образования мочи, при котором в клубочках фильтруется чистая вода, а канальцевый эпителий секретует в неё вещества, подлежащие удалению. Он же "... уже на заре зарождения почечной физиологии оценил значение сравнительно-анатомических исследований почек у разных видов животных: "параллельные исследования анатомических изменений в мальпигиевых клубочках и мочевых канальцах и химических особенностей мочеотделения у различных видов животных и в различных стадиях могут

подтвердить или опровергнуть то, что нами было выдвинуто" [104, с. 207].

В 1844 г. К. Людвигом (K. Ludwig) экспериментально была доказана роль фильтрации жидкости в клубочках почки, происходящей под влиянием физического фактора – давления крови – как первого этапа мочеобразования с последующей реабсорбцией части ультрафильтрата в канальцах [412]. Но этот исследователь был профессором не только физиологии, но и профессором сравнительной анатомии.

В 1862 г. патологоанатомом Ф. Генле (F. Henle) был открыт U-образный отдел нефрона, названный в последующем петлей Генле, соединяющий извитые проксимальный и дистальный канальцы [385].

В 1863 г. Ф. Заварыкин, работавший совместно с К. Людвигом, сообщил об особенностях строения коры и мозгового вещества почки и её лимфообращения, способствующие фильтрации и реабсорбции [74].

К. Гюфнер (C.G. Hüffner, 1866) "... провел исследование по сравнительной анатомии почечных канальцев рыб, лягушек, черепах, птиц и млекопитающих и пришёл к заключению, что одни и те же 4 сегмента имеются в канальцах всех позвоночных, но что их длина и диаметр сильно варьируют" [104, с. 207-208; 390].

К. Устимович, заведующий кафедрой физиологии ветеринарного отделения Петербургской медико-хирургической академии, работавший в лаборатории К. Людвига, в диссертационной работе "Экспериментальные исследования теории мочеобразования" в 1873 высказывался в пользу влияния химических свойств веществ, содержащихся в крови, в частности мочевины, на процесс мочеобразования, что дополняло физико-механическую теорию образования мочи К. Людвига включением в неё химического (*resp.* - осмотического в современном понимании) состава крови: "...к гипотезе давления необходимо присоединить новое условие, а именно то, что действительность давления на образование мочи находится в зависимости от количества содержащихся в крови веществ, образующих мочу; ... и чем богаче ими кровь, тем больше образуется мочи при одинаковом давлении крови" [104, стр. 7; 273].

Примерно в это же время К. Бернар (C. Bernard) наблюдал, что укол в ромбовидную ямку между ядрами слухового и блуждающего нерва вызывал полиурию; перерезка чревного нерва приводила к такому же результату [97, с. 72].

В 1873 г. Г. Бунге (G. Bunge) установил существование реципрокного взаимодействия в выделении натрия и калия при изменении

количественных соотношений этих ионов в диете ("феномен Бунге" по Д. Гэмбл). Наблюдения над травоядными животными, принимающими с пищей большое количество калия и объясняющие у них повышенную потребность в натрии, и отсутствие таковой у плотоядных животных, послужили основанием к выводу об обусловленности потребности человека в поваренной соли особенностями его питания, увеличенным введением калиевых солей с зерновыми культурами и овощами, вызванном переходом человечества от скотоводства к земледелию, переходом от погони за источником пропитания к его разведению. Проведенные исследования балансов электролитов показали, что диетическая нагрузка калием сопровождается некоторой его задержкой и значительным выделением натрия и наоборот – нагрузка натрием приводит к задержке его некоторой части в организме и возрастанию экскреции калия [97, с. 74; 337].

Но более примечательна попытка Г. Бунге применить биогенетический закон Э. Геккеля – онтогенез есть краткое и быстрое повторение филогенеза – к объяснению химического состава животных. Обязательное присутствие в крови наземных позвоночных животных обычной поваренной соли (NaCl) Г. Бунге объяснил с эволюционной точки зрения как унаследованный ими признак от своих океанических предков, обитавших в солёном океане и имевших с ним одинаковый химический состав среды организма [24, 132, с. 269-270].

В 1874 г. гистолог Р. Гейденгайн (R. Heidenheim), исходя из образования мочи при низком АД, при котором не могла происходить клубочковая фильтрация, высказался в пользу секреторного способа образования мочи [382]. Он совершенно исключал возможность процесса реабсорбции в канальцах. Последующие работы других исследователей подтвердили существование секреторного процесса в почке, хотя и носящего облигатный для её деятельности характер, но играющего в процессе мочеобразования непервостепенную роль.

К последней четверти XIX относятся работы отечественного зоолога А.О. Ковалевского по гистофизиологическим исследованиям выделительных органов беспозвоночных, выводом из которых явилось заключение о существовании функциональных эквивалентов в морфологически различных выделительных органах животных [103, с. 454].

В 1895 г. G. Oliver и E. Schafer обнаружили способность экстракта задней доли гипофиза повышать артериальное давление, действующая субстанция которого через четверть века будет определена как антидиуретический гормон (АДГ), или окситоцин-вазопрессин.

Львовский фармаколог В. Собиеранский (W. Sobieransky) выдвинул (1893-1903 гг.) теорию активной канальцевой реабсорбции эпителием канальцев, которому большинством исследователей приписывалась секреторная функция. Его представления не только реформировали теорию К. Людвига, но и подправили представления Р. Гейденгайна, видевшего в канальцах секрецию там, где в действительности имелась реабсорбция.

В 1887 г. Тигерштедт и Бергман на XII Международном терапевтическом конгрессе в Москве сообщили о выявлении в водном экстракте почек кроликов вещества, повышающего кровяное давление, и назвали его ренином [511].

К. Peters (1909) по данным сравнительно-анатомического исследования строения и развития почек у позвоночных животных пришел к выводу, что чем длиннее тонкая часть петли Генле у млекопитающих, тем более концентрическую мочу они могут продуцировать в условиях дегидратации [104, с. 207-208].

В 1913 г. опыты К. Бернара были повторены Юнгманно и Мейером, констатировавших при воздействии на мозг развитие наряду с полиурией значительного увеличения концентрации и количества хлора в моче. "Солевой укол" вызывал потерю примерно 1/5 части всего содержания хлора в организме. Эти же авторы обнаружили развитие подобных потерь и после перерезки чревного нерва и предполагали прямое влияние обоих вмешательством на "специфические сецернирующие клетки почек" [97, с. 72].

В 1913 г. R. Von den Velden, продолжая исследования G. Oliver и E. Schafer, обнаружил способность экстракта задней доли гипофиза вызывать антидиуретическое действие при несахарном диабете. В начале 20-х г. прессорные и антидиуретические начала, первоначально предполагавшиеся разными веществами, были идентифицированы как химически идентичные субстанции гормона задней доли гипофиза, получившего название окситоцина-вазопрессина.

Формирование окончательной, фильтрационно-реабсорбционной теории мочеобразования связывается с именем английского фармаколога А.Р. Кешни (A.R. Cushny, 1917), опирающуюся на гипотезу К. Людвига, но дополненную признанием активности процесса канальцевой реабсорбции и несколько позже – облигатностью процесса канальцевой секреции [343].

К началу 20-х г. прошлого века данные А.В. Палладина (1916) по экскреции креатинина с мочой как индикатора состояния белкового обмена в мышцах позволили П. Ребергу (P.V. Rehberg, 1926) разработать креатининовый метод определения клубочковой фильтрации и

канальцевой реабсорбции. На это же время приходится начало использования в клинике сывороточных значений креатинина как показателя азотвыделительной функции почки, указания на что можно встретить в монографии Е.М. Тареева "Анемия брайтиков" [263, с. 126].

К этому же времени Ч. Роджерс (Ch.G. Rogers, 1927), обобщив сравнительно-морфологические данные о строении экскреторных органов животных, пришел к выводу, что они находятся в тесной связи с развитием системы циркуляции жидкости в организмах [103, с. 455].

После работ А. Ричардса (A.N. Richards, 1922-1924, 1935-1938), показавшего методом микропункционных исследований у амфибий идентичность составов ультрафильтрата в полости капсулы клубочка и плазмы крови [465], а заодно – и зависимость величины мочеобразования от артериального давления в одиночном нефроне [467], и аналогичных микропункционных исследований А.С. Walker с соавт. (1937-1941) на крысах и морских свинках [501] фильтрационно-реабсорбционная теория А. Кешни превратилась в общепризнанную теорию образования мочи, вобравшую в себя то реальное из почечной деятельности почки, которое было в каждой из конкурирующих до неё различных гипотез мочеобразования.

Хронологический обзор показывает, что в биологии независимо от медицины шло закономерное накопление данных по описательной, экологической, экспериментальной, сравнительной и онтогенетической морфологии и физиологии почки человека и животных. Включение в эти исследования человека как представителя млекопитающих обеспечивало соприкосновение физиологических и медицинских исследований, способствовало взаимному проникновению идей и методов исследования между медициной и биологией.

Более или менее тесное единение клиники и почечной физиологии до первой трети XX в. пришлось на период формирования представлений о почечных процессах и функциях почки на основе естественно-научного изучения проявлений её жизнедеятельности с материалистических позиций – законов физики, химии, механики, осмоса, диффузии, воспринимавшихся первоначально в констатирующем, описательном стиле. Это было время преимущественно количественного изучения и количественной оценки физиологических механизмов почечной деятельности. Противоборствующие представления в физиологии почки о способе её работы и живучести представлений о ней как о сецернирующей железе вполне уживались с клиническими представлениями об экскреторной функции почки как ос-

новной для неё, с представлением о почке как об органе выделения, в котором (представление) семантическое полностью соответствовало этимологическому, а видимое и созерцаемое – выделение, экскреция – сущностному. Ведь ещё в начале XX в. В.К. Линдеман считал почку истинной железой, напрочь отрицая возможность фильтрационного процесса в клубочках [104, с. 8].

Но, как писал Х.С. Коштоянц, познание и вскрытие материальной основы жизненных процессов в XIX в. как способа борьбы материализма с идеализмом таило в себе опасность задержки поступательного развития физиологии в связи с механистическим её направлением, сведения физиологических закономерностей к простым физическим и химическим процессам. "Этот период таил в себе в зародыше причину задержки дальнейшего развития физиологии. Это сказалось, в частности, ... в расхождении путей физиологии и морфологии, физиологии и эволюционного учения" [103]. К этому можно, по нашему, добавить "физиологии и медицины".

К концу XIX – началу XX вв. в медицине тоже закончился период освоения и усвоения приёмов естественно-научного изучения болезней в свете закономерностей тех же самых наук (физики, химии), через призму которых корифеями отечественной медицины материалистически трактовалась сущность патологических процессов, почему С.П. Боткин в своё время полагал, что "... практическая медицина должна быть поставлена в ряд естественных наук и приёмы, употребляемые в практике для исследования, наблюдения и лечения, должны быть приёмами естествоиспытателя". На волне естественно-научного мировоззрения того времени медицина прошла этап органопатологии и "анатомического мышления" (Д.Б. Морганьи; Р. Вирхов); утвердилась в понимании необходимости для неё экспериментальной, нормальной и патологической физиологий (К. Бернар, В.В. Пашутин, И.П. Павлов), пережила период бактериологии и микробиологии, обнаживших ортодоксальность понимания причины и как отдельности, единственности, и как совокупности равновеликих факторов (кондиционализм).

Но к началу XX столетия этот уровень естествознания, обеспечив медицине блестящее прошлое, был ею уже освоен. Ни физико-химические и лабораторно-инструментальные исследования, ни органо- и патофизиология, ни эксперимент, ни классические представления о причинно-следственных взаимоотношениях в патологии уже не удовлетворяли медицину; не указывали путей дальнейшего её развития. Как заметил А.Эйнштейн, сначала "... физика оказала влияние на развитие медицины тем, что заставила людей поверить в

научные методы... Правда, она ввела биологов в соблазн истолковывать жизненные процессы слишком примитивно" [78, с. 187].

"... Два больших переворота последнего пятидесятилетия, которые совершила патологическая анатомия и бактериологическое толкование болезней, привели нас, несмотря на блестящие завоевания и успехи, в тупик", – писал в 1925 году немецкий хирург Ф. Зауербрух, один из основоположников грудной хирургии [205, с. 371]. На этом распутье медицины С.П. Фёдоров писал в 1926 г., что "... впереди блещут биологические проблемы, чувствуется, что надо идти туда, что этот путь выведет нас, вероятно, на большую дорогу. Но как идти по этому пути? На правильных ли мы путях и правильно ли идёт дальше наша работа?" [205, с. 371].

Д.Д. Плетнёву будущее медицины виделось в синтетическом сплаве её социальных аспектов с биологическим содержанием патологических процессов, в превращении её в некий биосоциальный фактор развития общества, но без указания путей этой трансформации медицины [205].

Таким образом, обеспокоенность научной медицины путями дальнейшего её развития, неудовлетворенность трактовки патологических явлений с позиций механистического материализма обозначилась с первых десятилетий минувшего столетия.

По логике вещей новый научный стержень как для физиологии, так и для медицины должен был относиться к более высокому рангу закономерностей биологии и естествознания, чем использовавшийся ими ранее. Если, с одной стороны, и физиология, и медицина являются всё же ветвями естествознания, и если, с другой стороны, современная биология неотделима от концепции биологической эволюции и, как сказал Т. Добжанский (Ф.Г. Добржанский) – один из основоположников теории синтетической эволюции, – "ничто в биологии не имеет смысла кроме как в свете эволюции (Nothing in biology makes sense except in the light of evolution)" [348], то по законам формальной логики эволюционное учение должно было стать теоретическим стержнем и физиологии, и медицины.

Но каждый волен сам выбирать свой путь...

Глава 2

ЭВОЛЮЦИЯ ОСМОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧКИ

2.1. Краткий очерк истории развития эволюционной физиологии почки

Физиология, тесно соприкасавшаяся с морфологией и изучающая весь животный мир, а не только человека, и будучи первоначально преимущественно описательной наукой, подходила в конце XIX в. к пониманию необходимости использования исторического метода как условия своего дальнейшего развития.

Путь развития эволюционной физиологии освещен Л. А. Орбели [189, 190, 191, 192, 193, 194, 195], А.Г. Гинецинским [48], А.А. Карамьяном [95], Ю.В. Наточиным [154, 158, 159, 164] в публикациях, разбросанных среди биологической и физиологической литературы, но не проникших в литературу фундаментальных наук медицины, а тем более – в частные разделы патологии.

Э. Геккель уже в 1874 году писал, что "задачей будущей физиогении явится такая же исчерпывающая и успешная разработка истории развития функций, какая уже давно проделана морфологией в отношении развития формы" [149].

К. Люкас (K. Lucas), английский физиолог, автор закона "всё или ничего" применительно к деятельности всего нервно-мышечного аппарата, в 1909 году в статье "Эволюция функций животных" высказывал озабоченность тем, что "... до последнего времени изучение физиологических процессов идёт вне связи с эволюционным учением, которое оказало такое могучее влияние на развитие морфологических знаний" [126, 193, с. 122-132; 411].

Тем не менее, как это ни странно, в Европе, богатой научными традициями и физиологическими школами И. Мюллера, Г. Гемгольца, Э. Дюбуа-Реймона, Ф. Мажанди, К. Бернара, У.Х. Гаскелла, Дж. Ленгли, сосуществовало "... удивительное безразличие к теории развития Дарвина..." и "... теория развития Дарвина находилась в полном отчуждении от физиологии" [95].

В России учение Ч. Дарвина было встречено с большим интересом, нашло и понимание, и условия для дальнейшего развития как в области морфологии, так и физиологии, достаточно сослаться на та-

кие имена, как Д.Н. Ковальский, А.О. Ковалевский, И.М. Сеченов, И.И. Мечников, А.Н. Северцов, К.А. Тимирязев.

И.М. Сеченов в 1878 г. не только "безоговорочно поставил вопрос о необходимости создания эволюционного направления в физиологии", но, используя исторический метод, создал и развил свою теорию рефлекторной деятельности организма. Им были обозначены и два метода изучения физиологических явлений – сравнительно-физиологический и эмбрионально-онтогенетический. По А.И. Карамяну "... И.М. Сеченова можно считать родоначальником нового направления в нейрофизиологии, а сформулированные им концепции – общей тенденции эволюции от диффузных, менее дифференцированных форм к специализированным формам и функциям; расчленения и дифференциации сплошного на части и обособление их в группы различных функций (специализированные отправления); взаимообусловленности и взаимозависимости организмов и среды; организующей роли внешней среды в процессе развития форм и функций – источниками для развертывания эволюционных физиологических представлений" [95, с. 212-213].

К.А. Тимирязев в лекциях 80-х годов XIX в., опубликованных в труде "Исторический метод в биологии", писал: "... Физиолог не может довольствоваться одним анализом жизненных явлений, ему нужно знать историю развития организмов". И он же далее: "... ни сравнительная морфология, ни экспериментальная физиология не покрывают всей области биологии, не исчерпывают её задач: и та, и другая ищут дополнение в методе историческом." [266].

В 1914 г. отечественным морфологом-эволюционистом А.Н. Северцовым был предложен термин "эволюционная физиология", обозначающий разработку эволюционных аспектов физиологии настоятельной потребностью того времени [95, стр. 214; 243].

И.П. Павлов в начале создания учения об условных рефлексах, пришедшее на первых годы XX в., уже "... рассматривал их с точки зрения теории развития, с точки зрения исторического и индивидуального развития на всех уровнях животного царства; допускал, что некоторые из условных, вновь образованных рефлексов последовательно переходят в безусловные". Учениками и последователями И.П. Павлова проводились сравнительно-физиологические исследования нервной деятельности у асцидий, рыб, амфибий, рептилий, птиц [95, с. 213-214].

И, тем не менее, хотя сравнительно-физиологические и эволюционно-физиологические исследования по физиологии нервной системы первых десятилетий XX века несли на себе печать влияния дар-

виновского метода, идея создания эволюционной физиологии лишь витала в воздухе, не имея конкретного решения. Поэтому А.Н. Серверцов ещё в 1931 г. констатировал, что "... в физиологии полностью отсутствует исторический метод в постановке новой проблемы" [243].

Обозначил задачи эволюционной физиологии, указал методы познания закономерностей эволюционных процессов и воплотил идею об эволюционной физиологии в её создание как самостоятельного раздела физиологии Л.А. Орбели. Становление и развитие эволюционной физиологии, выделение её в самостоятельную дисциплину наравне с эволюционной морфологией, эволюционной гистологией было достижением отечественной физиологии, а термин "эволюционная физиология" стал столь же узаконенным, как и термин "эволюционная морфология" или "эволюционная гистология" [191].

Традиции отечественной физиологии, приверженность её к нейробиологии, нейрофизиологии делают понятным, почему в центре внимания эволюционной физиологии оказалась нервная система и нервная деятельность. Но не только. Л.А. Орбели в 1939 году в журнале "Природа" была опубликована проблемная статья "Об эволюционном принципе в физиологии", в которой он писал: "За чем же "гонится" почка: за тем, чтобы дать мочу определенного состава или за тем, что бы сохранить плазму? Колебания мочи чрезвычайно велики, а плазма крови сохраняет необычное постоянство" [193]. И он же далее: "... Как человек, привыкший пользоваться эволюционной точкой зрения в исследовании и преподавании физиологии, я позволю себе рассмотреть несколько вопросов, в которых эволюционная теория, с одной стороны, получает обоснование в физиологии, а с другой стороны, сама является путеводной нитью физиологического анализа". Почка была одним из физиологических объектов, на изучении которого Л.А. Орбели, его соратники и последователи развивали эволюционную физиологию.

Однако в то время клиренсовые методы количественного изучения почечных функций только начинали проникать в физиологию и многие механизмы почечной деятельности оставались ещё не изученными. Но методика клиренсовой оценки функционирования почки стремительно превратилась в основной инструмент почечной физиологии по определению количественных характеристик почечных функций и процессов. Совершенствование этой методики сочеталось с расширением круга становившихся доступными изучению и изученных проявлений почечной деятельности. С 1943 г. Г. Смит (H.W. Smith) с коллегами стал использовать диодрат и разработал систему

определения недоступных ранее физиологии функциональных параметров, таких, как максимальной канальцевой секреции и реабсорбции (транспорта), почечного крово- и плазмотока [156, с. 29; 264, с. 71; 482, 486, 488].

Клиренсовые методы изучения работы почки в естественных условиях и при различных функциональных нагрузках – гидропенических и водных, введении электролитов и осмотических веществ, назначении мочегонных средств и препаратов антидиуретического гормона (АДГ) – позволили к окончанию первой половины минувшего века сформировать представления о водном, солевом и осмотическом диурезах, антидиурезе. (Далее определения "АДГ", "аргининвазопрессин (АВП)", "вазопрессин" будут употребляется как синонимы, что, по Ю.В. Наточину, допустимо, если речь идет об осморегулирующих эффектах [141]).

L.Wesson, W. Anslow H. Smith в конце 40-х годов были разработаны представления об осмотическом диурезе, было введено понятие об осмотически свободной воде и предложены формулы количественного определения её клиренса (очищения) – C_{H_2O} и транспорта (реабсорбции) – $T_{C_{H_2O}}$, составляющие физиологическую основу гидрурической (водовыделительной) и концентрационной способностей почки [483, 524, 526, 527].

Исследования Э. Маршалла (E. Marshall) и Г. Смита (H. Smith) по сравнительной физиологии и морфологии почек у всех классов позвоночных животных привели этих авторов к представлениям о решающей роли пресноводного существования предков хордовых и их потомков для зарождения и совершенствования гломерулярной почки [49, с. 56; 103, с. 462-465; 104, с. 209-212; 419, 420, 481, 484, 485]. Эти работы способствовали формированию представлений о гомеостатической функции почки по обеспечению в первую очередь постоянства осмотического давления внутренней среды организма.

Разработанная система клиренсовых методов исследования в сравнительной физиологии и зоофизиологии привела к накоплению в физиологии обширного материала в основном описательного характера о функционировании почек у разных классов животных, позволяющего им адаптироваться к различным экологическим условиям существования. За обилием накопленного материала обрисовалась задача поиска общих принципов и закономерностей функционирования выделительных органов, знание которых могло оказаться полезным и для клиники.

Качественно новый подход Л.А. Орбели и его школы (Б.Д. Кравчинский, А.Г. Гинецинский, Г.Л. Лейбс, М.Г. Закс, Т.В. Крестинская,

В.Ф. Васильева, Ю.В. Наточин), а также и других физиологов-эволюционистов (Х.С. Коштоянц) к изучению физиологии почки привёл в начале 60-х годов к открытию закономерностей эволюционного её развития, выявил принципы функционирования почки, обусловленные всем ходом её исторического, то есть филогенетического, развития [48, 49, 95, 154, 159, 168, 192, 194, 195, 299, 300, 301].

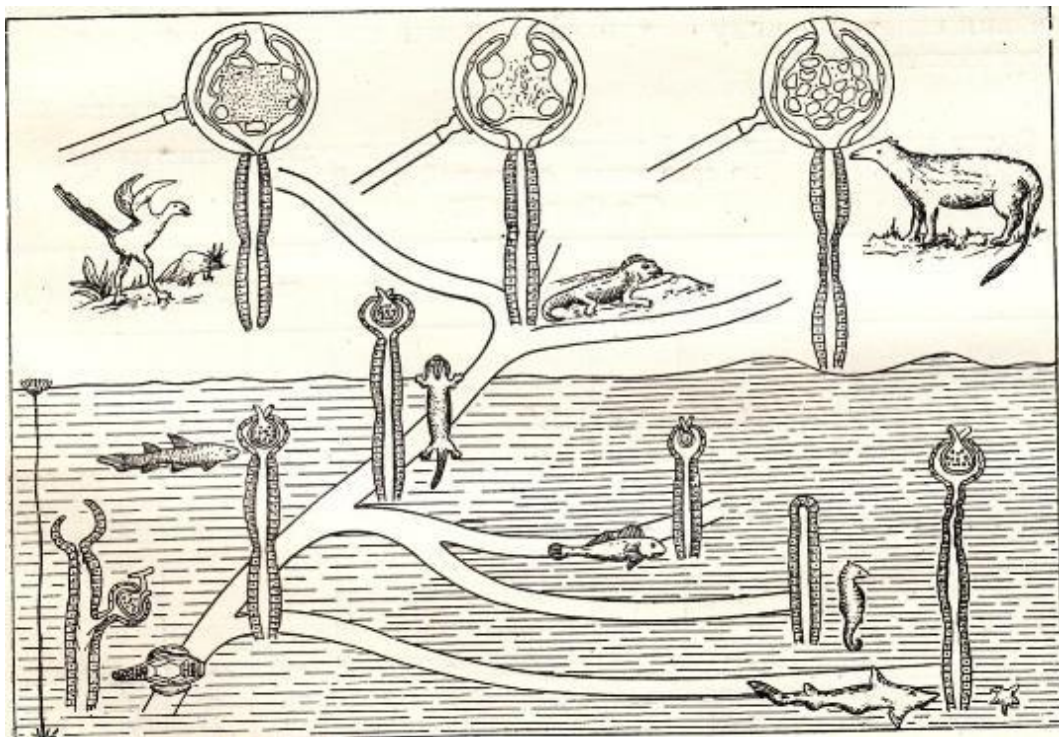


Рис. 2.1. Схема эволюции почки у позвоночных животных по Смигу. Слева – пресноводные, справа – морские рыбы. (Х.С. Коштоянц, 1950; [103, с. 465]).

Но эти же исследования видоизменили саму эволюционную физиологию почки. По замыслу Л.А. Орбели, цели её состояли в изучении, во-первых, эволюции функций почки, напрямую обусловленных условиями существования организмов, и, во-вторых, функциональной эволюции, то есть эволюции общих принципов функционирования, непосредственно уже не связанных с условиями существования, составляющих внутреннее, имманентное содержание самих физиологических процессов.

Эволюционная физиология почек, справившись с поставленными перед собой задачами, о чём полнее будет изложено ниже, к 80-м годам минувшего века вышла, по Ю.В. Наточину, за очерченные ею же границы [159, 162, 163, 164, 169]. Коль скоро почка обеспечивает осмотическое постоянство внутренней среды организма, необходимого для такого же постоянства внутренней среды клеток, ею омываемых, причины формирования именно существующего, а не иного, биохимического профиля этих сред, – доминирование внутри клеток ионов

K^+ , а во внеклеточной среде ионов Na^+ , – равно как необходимость сохранения биохимического постоянства этих сред, теперь уже не могли быть за пределами эволюционной физиологии вообще, и эволюционной физиологии почки – в частности.

Объяснение именно той архитектуры физико-химического фундамента физиологических процессов, которая навечно сохранилась в современном биохимизме клеточного строения животных и внеклеточной жидкости, составляет, по Ю.В. Наточину, задачу *физиологической эволюции*, являющейся новой ветвью эволюционной физиологии [164], своим развитием подтверждающая научную самодостаточность.

Но врачам совершенно незнакомы данные сравнительной и эволюционной физиологии почки и сделанные из них выводы. Поэтому клинической оценке функционального состояния почки с позиций этого раздела физиологии должно предшествовать их изложение.

2.2. К истории развития клетки, условий её возникновения и существования

Освещение вопросов эволюции функции почки и её участия в физиологии осморегуляции и обеспечения водно-солевого обмена, начинавшееся ранее с организмов, существовавших в палеозойском океане, например в работах А.Г. Гинецинского, Г. Смита, Э Маршалла, М. Флоркэна [49, 104, с. 209-212; 277; 419, 420], теперь логичнее начинать, как это делает Ю.В. Наточин [159], с объяснения исторического происхождения ионного состава клетки, выяснения обстоятельств, придавших взаимодействию неорганических элементов и веществ форму жизнедеятельности, превративших их физические и химические свойства в базовые для возникновения и продолжения жизни, заключавших в себе как в зародыше способности в далёком будущем быть использованными эволюцией для становления функции клеток, их специализации, развития тканей, органов и формирования различных функциональных систем организма.

Зародившееся первым и остающееся ещё по инерции мышления окончательно не изжитым представлением об океаническом происхождении жизни, было высказано в 80-х годах ещё XIX века Г. Бунге, доказывающееся, как он полагал, солёностью крови современных животных как признаком, унаследованным ими от своих океанических предков. В 1910 году это предположение было афористично повторено А.Б. Макаллум (A.B. Macallum) – "море внутри нас", – видевшем в химическом составе плазмы крови доказательство морско-

го происхождения многоклеточных [281, 415]. В первой трети минувшего столетия это предположение ещё раз красочно повторил Д. Гэмбл: "организм замечательным образом сохранил свою происходящую из эпохи кембрия колыбель" [97, с. 28; 372], по своей солёности, как следует понимать, равную солевому составу внутренней среды современных млекопитающих и человека.

Современная наука отодвинула начало зарождения жизни от этого времени вглубь веков \approx на 3,0 млрд лет от фанерозоя, примерно к 1 млрд лет после возникновения Земли, насчитывающей \approx 4,6 млрд лет (рис. 2.2 и 2.3).

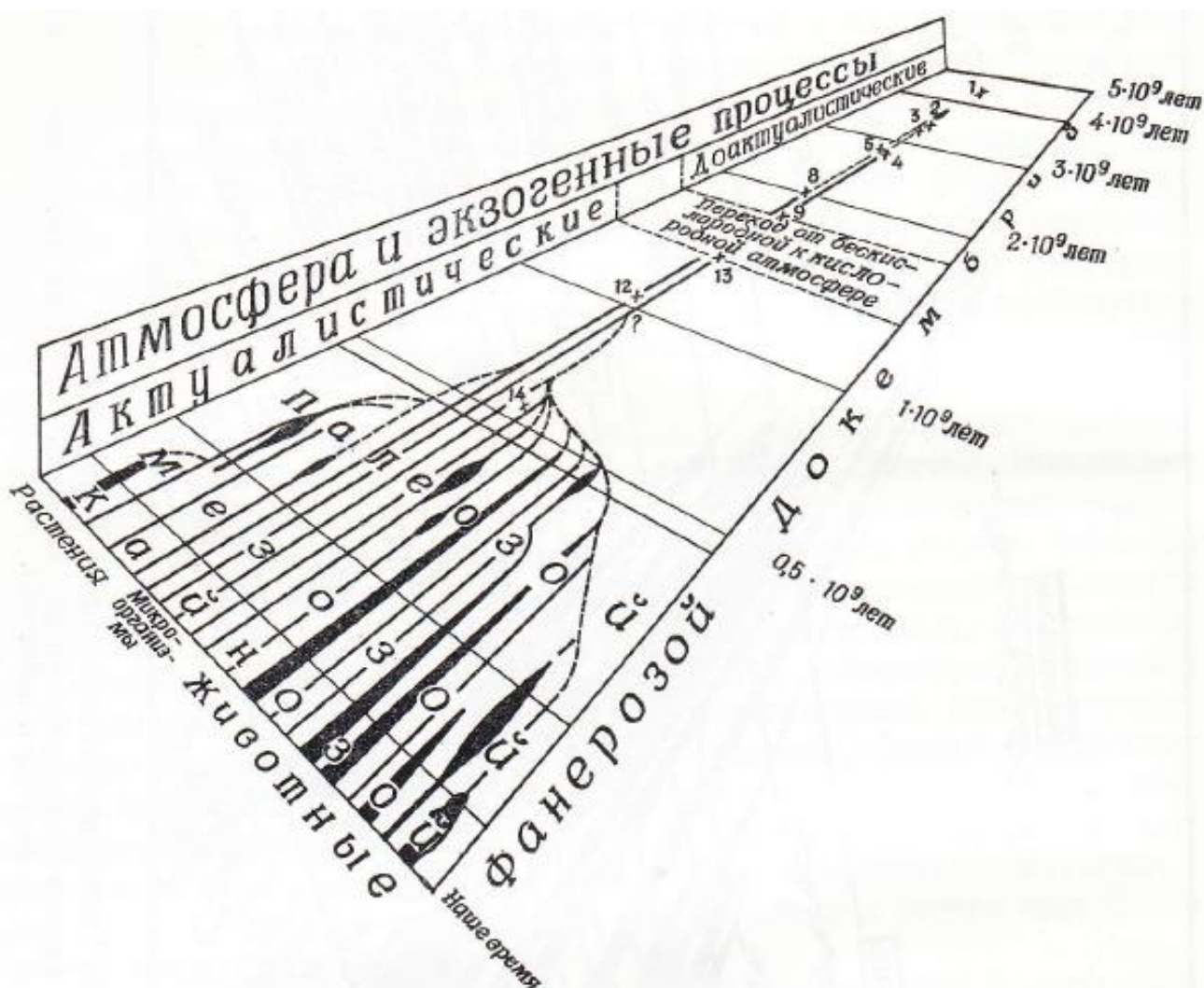


Рис. 2.2. Схема истории развития жизни в целом (М. Руттен, 1973; [233, с. 384]).

По Ю.В. Наточину, жизнь зародилась в среде, богатой ионами, необходимыми для самореплицирования молекул рибонуклеиновых кислот (РНК) [162, 163, 164, 169, 170], считающихся после У. Гильберта (1986) "миром РНК", гипотетически начальной стадией возникновения жизни на Земле, центральным звеном живой материи [250, 251, 252, 376].

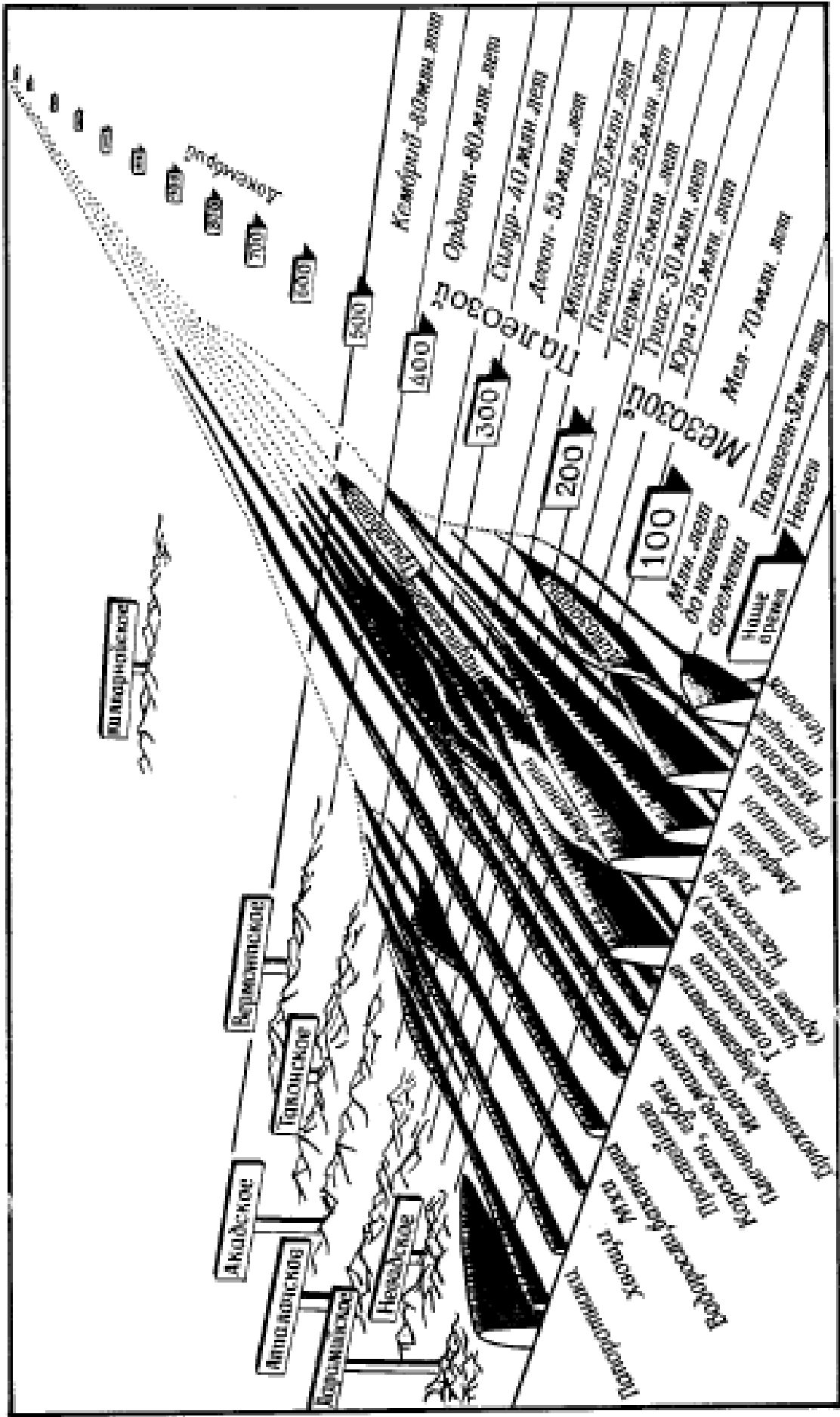


Рис. 2.3 Схема эволюции жизни в фанерозое. (М. Руттен, 1978; [233, с. 383]).

Среда, в которой мог происходить спонтанный синтез элементарных частей РНК – рибозы и нуклеотидов, – насыщенная в первую очередь ионами K^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} и фосфатов, но бедная ионами Na^+ – и охарактеризованная В.Ф. Левченко как эмбриосфера [123, 124], предположительно могла существовать 3,5-3,6 млрд лет назад и быть колыбелью жизни, начавшей существование в виде протоклеток (по определению Ю.В. Наточина) с самовоспроизводящимися молекулами РНК в среде, богатой ионами K^+ , но не Na^+ .

Первым предположение о зарождении жизни в калиевой среде было всё же высказано в 1910 г. А.Б. Макаллумом, пересмотревшим свои представления о зарождении жизни в океане и увидившем в насыщенности клетки калием отражение химического состава внешней среды, окружавшей клетку при её возникновении [415]. Причины, по которым природа отдала предпочтение именно калию, а не натрию как облигатному условию для возникновения РНК, как внутриклеточному химическому скелету остаются неизвестными. Местоположение этой калиевой колыбели жизни наукой также окончательно не определено, но более вероятным на сегодня оно видится в наземных геотермальных водоёмах, доступных ультрафиолетовому облучению [439].

Под окружавшей протоклетку даже ещё не плазматической мембраной, а протооболочкой на основе самовоспроизводящейся РНК появились ДНК, возникли первые мембранные АТФазные белки как матрицы последующих энергетических и транспортных систем, создавались органические молекулы.

Осмотическое давление и концентрация ионов протоклетки были тождественны таковым окружающей среды. В ходе не одной сотни миллионов лет протомембрана и метаболические процессы на основе самовоспроизводящейся РНК трансформировали протоклетку в предшественницу прокариот – одноклеточные живые организмы, не обладающие оформленным клеточным ядром и другими внутренними мембранными органоидами, а далее – в эукариот, живых организмов, клетки которых содержат ядро. Появление у протоклетки молекул ДНК и первичных белков привело к формированию цитоплазматической оболочки, первоначально для механического удержания в ней продуктов метаболизма, а в последующем в связи с постепенно меняющейся химией калиевого окружения – для изоляции её от окружающей среды с целью предотвращения рассеивания заключённой в ней первозданной структуры породившей её калиевой гидросферы. Продолжавшая более чем 1 миллиард лет история формирования клетки закрепила в ней навечно, как в камне, облигат-

ность доминирования внутриклеточного K^+ , свойственную клеткам не только животных, но и растений, то есть уже в период существования общих для этих царств предков эукариот.

Изменения в биосфере последующего периода развития жизни, состоящие в замене "калиевого моря" существования клеток, на "натриевое море" грозили внутриклеточным проникновением ионов Na^+ нарушить уже сложившиеся условия, оптимальные для внутриклеточных механизмов метаболизма: натрий не только не может заменить внутриклеточный калий, но он блокирует работу белоксинтезирующих структур. Одно из гипотетических предположений считает появление натриевой угрозы результатом смешивания наземных калиевых геотермальных вод как среды обитания клетки с океаническими водами, насыщенными ионами Na^+ .

К этому времени, как полагает Ю.В. Наточин, в ходе эволюции уже были созданы и закреплены в геноме все основные типы клеточных биохимических реакций. Эволюция клеток животных пошла по пути сохранения стабильной и высокой внутриклеточной концентрации ионов калия за счёт совершенствования липидных клеточных (плазматических) мембран встраиванием в них различных клеточных каналов, обеспечивающих поступление веществ в клетку пассивно, по осмотическому градиенту или с помощью насосов, в первую очередь натрийзависимых, работающих против электрохимических и концентрационных сил для непрерывного удаления из клетки ионов натрия. Na^+, K^+ -АТФазные насосы были созданы на базе уже существовавших к тому времени H^+, K^+ -АТФазных насосов, имеющих в своём составе как реликты фрагменты РНК. Но только у животных они превратились в облигатный компонент клеточной мембраны.

По Ю.В. Наточину, можно говорить о том, что развитию многоклеточности животных предшествовало создание асимметричной клетки с обслуживающим её геномом, имеющей на апикальной плазматической мембране натриевые каналы, а на базолатеральной мембране – натриевые насосы. При этом содержание калия внутри клетки оставалось стабильным, ≈ 150 ммоль/кг H_2O , в то время как внутриклеточное содержание ионов натрия могло флюктуировать в известных пределах в зависимости от осмотичности окружающей среды. В случае повышения в ней натрия последний входил в клетку и через ряд активируемых им внутриклеточных метаболических процессов приводил к образованию осмотически активных продуктов, увеличивающих осмотическое давление клетки и создающих изосмотическое соответствие её окружающей среде.

Клеточные механизмы были способны, по Ю.В. Наточину, поддерживать катионную асимметрию между клеткой, богатой ионами K^+ , и внеклеточной средой, насыщенной ионами Na^+ , в то же время сохраняя равенства суммарных осмотических веществ и осмотического давления по обе стороны клеточной мембраны. Трансмембранный перенос в обмен на натрий самых разнообразных органических и неорганических веществ обеспечил внутриклеточное постоянство ионов, нормальное протекание различных метаболических процессов в клетке, стал основой процессов возбудимости, проводимости, электрогенеза, а в целом явился предпосылкой для развития многоклеточности, специализации и дифференцировки клеток, развития тканей, органогенеза и всей последующей эволюции животного мира.

Таким образом, вопреки натрию и одновременно благодаря ему химический состав клетки, соотношение в ней катионов, её осмотическое давление \approx в 280-300 мосм/кг H_2O осталось неизменными на протяжении всей истории развития животных. Задолго до того, как натрий стал химическим скелетом внутренней среды организма, он приобрёл статус, по выражению Е.М. Крепса, разменной монеты природы [105].

Существует еще одно обстоятельство "осмотического" характера, исключающее возможность зарождения жизни в форме сложноорганизованных многоклеточных животных в водах палеозойского океана кембрийского периода, отстоящего от настоящего времени на 540-570 млн. лет. Эти организмы – черви, моллюски, членистоногие и предки хордовых, – о которых речь пойдет ниже и с которых в литературе прошлых лет началось описание эволюции выделительных органов с уже стабилизированной внутриклеточной средой, ещё не имели собственной внутренней среды организма, систем осморегуляции и водно-солевого обмена. Осмотическое давление их внеклеточной жидкости соответствовало таковому окружающей среды, то есть они были эвригалинными. Однако законсервированные эволюцией внутриклеточный химический профиль и величина осмотического давления требовали определенного оптимума солёности и осмотичности вод океана и допускали изменения их химизма и осмотического давления в диапазоне, соответствующей мощности транспортных систем клетки. Такому оптимуму соответствует, как оказалось, окружающая среда, тождественная по биохимическому составу и осмотическому давлению плазме крови современных животных и человека. Эта среда палеозойского океана и послужила биохимической матрицей для архитектуры внутренней среды организма, дав основание для представлений о зарождении жизни в водах палеозой-

ского океана, о "море внутри нас", о сохранности в организме происходящей из эпохи кембрия колыбели.

Однако уже в середине XIX в. была установлена геохимическая особенность океанических вод: несмотря на колебания солености, соотношение главных ионов в океане остаётся постоянным. Солевой состав океана является своего рода геохимической константой. Поэтому принято считать, что за последние 600-700 млн лет состав вод океана, включая и воды океана палеозойской эры, солёность которого в среднем составляет 35‰ (35 г/л; \approx 470 ммоль/л ионов натрия и 11 ммоль/л ионов калия) практически не изменилась. То есть, осмоляльность палеозойского океана составляла \approx 1000 мосм/л, что в несколько раз превышает осмоляльность плазмы крови. Следовательно, кембрийский океан никоим образом не мог служить средой обитания для организмов, не имевших ни собственной внутренней среды, ни органов осморегуляции, а потому должны были быть абсолютно пойкилоосмотическими, то есть омывать свои клетками водами окружающей среды. Поэтому В.В. Хлебович полагает, что животные до того, как они расселись по кембрийскому океану, вначале существовали в прибрежных его зонах с солёностью в пределах не менее 5-8‰, на 80% создаваемой натрием [278, 279, 280, 281]. Этот уровень солёности с различными её градиентами существовал в зонах смешивания океанических вод со стекающими с суши геотермальными калиевыми водами, приближавшихся к пресным и заключавших в себе биотические начала.

Выбор этой зоны солёности организмами как среды обитания оказался не случаен: только при содержании натрия с внешней стороны клеточной мембран, создающей такой уровень солёности, начинается активация Na^+, K^+ -АТФазы натриевых насосов. Термодинамика находит объяснение именно этому, а не иному уровню солёности как "запускающему" натриевые насосы, но углубление в эту проблему выходит за пределы изложения. Однако у этой зоны солёности существует и верхний предел оптимальных значений, превышение которого приостанавливает работу натриевых насосов.

Указанная зона солёности в 5-8‰, разделяющая животных на морских и пресноводных, определяющая устойчивость тканевых структур и лавинообразное изменение функций клетки, была обозначена В.В. Хлебовичем "критической солёностью". По некоторым гипотезам формирование современной натриевой солёности палеозойского океана и выбор животными зоны критической солёности как среды обитания хронологически совпало, то есть произошло в начале кембрийского периода.

Таковой в схематизированном виде представляется история развития клетки и условий существования животных, являвшихся потомками кишечнополостных на стадии, предшествующей возникновению почки. Перед началом рассмотрения её возникновения и эволюционного развития её функций представляется необходимо сделать ещё одно отступление.

2.3. Понятия нормальной и эволюционной физиологий почки

Данные сравнительной, экологической и эволюционной физиологии почки, закономерности её морфологической и функциональной организации изложены в доступных монографиях Х.С. Коштоянца [103], Б.Д. Кравчинского [104], А.Г. Гинецинского [49], Ю.В. Наточина [146], К. Шмидт-Ниельсена [292, 293], Л. Проссера [254, 255, 256], М. Флоркэна [277], Н.С. Строганова [258] середины прошлого столетия. Прошедшие полвека лишь детализировали физиологические механизмы обеспечения этих закономерностей, довели их расшифровку до молекулярного уровня, ничего принципиально нового к ним не прибавив. Однако восприятие клиницистами эволюционных закономерностей функционирования почки требует единого с физиологами языка общения.

Физиологи считают, что для правильной оценки количественных характеристик специфической деятельности органа необходимо отчетливое понимание сущности процесса. А.Г. Гинецинский при описании методов количественной оценки функции почек центр тяжести, по его словам, "... переносил на теоретическую сторону вопроса" [47].

Такой подход к изучению рекомендовал и К. Шмид-Ниельсен "... понимание принципов гораздо важнее, чем простое ознакомление с множеством фактов, которые своей массой способны подавить любопытство; ... усвоение нескольких фундаментальных законов позволяет понять многие проблемы; ... знакомство с употребительными терминами ещё не означает понимание существа процессов; ... ясность общих представлений важнее, чем запоминание терминов, но поскольку ни одного представления нельзя выразить без слов, термины тоже необходимы. Однако для того, чтобы они помогали уяснить суть дела, они должны сами быть чётко и логично определены" [292].

О необходимости не только тесного контакта медицины и физиологии, а их взаимопроникновения писал и Ж. Амбурже: "...Главное в изучении почечной недостаточности – знакомство с нормальной фи-

зиологией почек. Ни в какой другой отрасли медицины связь между нормальной функцией органа и патологическими изменениями в ней не играет такой важной роли как в нефрологии. Вот почему мы уделяем большое внимание физиологическому аспекту. Мы воспользовались теми же методами обследования больной почки, которые используют физиологи, изучая функцию нормальной почки" [206].

В настоящее время в клинической физиологии почек и почечной физиологии нет однозначного толкования некоторых существенных понятий.

Физиологи, где бы они ни освещали аспекты почечной деятельности – в своей ли, физиологической литературе [33, 49, 75, 104, 146, 156, 167] или в главах учебников и руководств по нефрологии [47, 150, 151, 152, 235, 297] – всегда разграничивали понятия "процесс" и "функция" как устоявшиеся характеристики различных проявлений почечной деятельности при образовании мочи.

Процессом обозначалось проявление жизнедеятельности почки относительно какого-то ингредиента ультрафильтрата плазмы, привязанное к конкретной морфологической структуре нефрона, в которой это проявление осуществляется: процесс клубочковой фильтрации – на уровне клубочка; процесс канальцевой реабсорбции, секреции или вообще транспорта какого-то ингредиента ультрафильтрата – на уровне канальцев. То есть процесс является фрагментом почечной деятельности относительно того или иного компонента содержимого нефрона (воды, мочевины, калия, натрия, осмотические вещества и прочее) по критерию его (фрагмента) локализации, топики, "этажности" в нефроне. Когда говорится просто о процессе клубочковой фильтрации или о процессе канальцевой реабсорбции, то под содержимым нефрона, подвергающегося воздействию этого процесса, имеется в виду объём ультрафильтра, определяемый в основном количеством воды в моче.

Представления о почечных процессах возникли с самого начала изучения почечной деятельности и в период противоборствующих точек зрения XIX века о способах образования мочи они являлись краеугольными камнями в аргументации секреторной, фильтрационной и реабсорбционной теорий её образования. Современная теория образования мочи опирается на три кардинальных процесса: клубочковую фильтрацию как основу мочеобразования; канальцевую реабсорбции и канальцевую секрецию как процессов, обеспечивающих гомеостатическую и другие функции почки. Причём, процесс канальцевой секреции считается филогенетическим остатком прежнего

механизма работы почки, самостоятельно неспособным обеспечить функционирование почки.

Первоначально изучение почечных процессов было достоянием лишь физиологии. Развитие клиренсовых методов исследования сделало доступным и для клиники количественное изучение почечных процессов относительно любого компонента плазмы крови или мочи, что способствовало развитию клинической физиологии почек. О том, как клиническая нефрология использовала эти методы исследования, отчасти говорилось уже выше, а в основном речь пойдет ниже.

Почечной функцией в физиологии обозначается интегральная деятельность всех частей нефрона, всех структур почки, задействованных в манипуляциях с тем или иным компонентом мочи, то есть совокупность всех почечных процессов относительно этого ингредиента (воды, мочевины, натрия, осмотических веществ и проч.) или некой совокупности ингредиентов, объединённых по какому-то критерию – электролитность, осмотичность, чужеродность, кислотность и др. К этим структурам, помимо почечных клубочков и канальцев, относятся интерстиций коры и мозгового вещества почки, а также почечные сосуды. Совокупность почечных процессов относительно компонента или компонентов мочи стала характеризовать функцию почки относительно конкретного ингредиента мочи или их совокупности – функцию почки по обеспечению гомеостаза натрия, мочевины, осмотических веществ, кислотно-щёлочного равновесия или функцию почки по выделению (экскреции) натрия, мочевины, осмотических веществ и проч. Функция относительно одного компонента мочи обозначается парциальной функцией почки.

Однако в клинической нефрологии в связи, вероятно, с относительной редкостью изучения почечных процессов, понятие почечный "процесс" очень быстро стало расплывчатым и всё более и более отождествлялось с понятием "функция". Так возникли понятия о "функции клубочковой фильтрации", о "фильтрационной функция клубочков", о "реабсорбционной функции канальцев", приведшие в Рекомендациях по ХБП К/DOQI-2002 и в Национальных рекомендациях по ХБП к официальному приданию процессу клубочковой фильтрации статуса почечной функции.

Поскольку с начала своего зарождения почки была "задумана" природой как орган осморегуляции, рассмотрение закономерностей осморегулирующей функции невозможно без обращения к её количественным показателям. В связи с этим перед рассмотрением этапов развития осморегулирующей функции почки необходимо оживить представления о клиренсовых методах количественного определения

почечных процессов и функций по обеспечению осмотического гомеостаза. Всё последующее изложение будет постоянно обращаться к этим понятиям, являющимся рабочим языком почечной физиологии.

Для практических врачей этот раздел был трудным для восприятия по причине его "голословности", практической неосвоенности даже в то время, когда проба Реберга-Тареева хотя и не была достоянием практической медицины, но и не была, как в настоящее время, в загоне. Теперь же, когда определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по показателю только сывороточного креатинина не имеет никакого отношения к клиренсовым методам исследования, нуждающимся в одновременном определении экскретируемых субстанций в плазме крови и в моче, понятия клиренсовой методики исследования вообще не обсуждаются в нефрологической литературе, и образец их понимания уже приводился выше (с. 12-13). Отечественная нефрология поторопилась с порицанием пробы Реберга-Тареева, пускай и дающей известную долю ошибки при определении СКФ, но зато раздвигающей физиологические и патофизиологические горизонты клинического мышления.

Вопросы почечной физиологии с математическими расчётами показателей почечных процессов и функций изложены в любом физиологическом или нефрологическом руководстве, из которых, как содержащих наиболее полную информацию, можно назвать монографии Ю.В. Наточина "Физиология почки: формулы и расчеты" (1974) [167], "Основы физиологии почки" (1982) [156], О. Шюк "Функциональное исследование почек" (1975) [297]. Фрагменты из этих изложений будут представлены ниже с акцентом на осморегулирующую функцию почки.

Понятие клиренс, "очищение" (clearance, C) в первом приближении означает освобождение организма от какого-то ингредиента (X) с мочой, абсолютное количество которого представляет произведение его содержания в моче (U_X) на величину диуреза (V), измеренного чаще всего за минуту. Сбор мочи осуществляется, естественно, не в течение минуты, а нескольких часов или даже суток, с последующим расчётом минутного диуреза. Поскольку почка очищает плазму крови, по количеству выделенного ингредиента и плазменной его концентрации (P_X) можно рассчитать количество плазмы крови, полностью очищенное от него, используя для этого формулу " $(U_X \times V) / P_X$ ", или после её преобразования – " $(U_X / P_X) \times V$ ". Это количество обозначается клиренсом вещества X (C_X) в мл за время сбора мочи, в клинических условиях обычно за минуту. Однако в физиологии, изучающей мелких животных, клиренс может определяться за час. При

малом содержании ингредиента в моче клиренс может рассчитываться даже за сутки (примеры подобных исследования будут представлены по ходу изложения).

Клиренс можно определить для любого ингредиента мочи, в том числе и для воды. Величина минутного диуреза – это и есть клиренс воды. (Не путать с клиренсом осмотически свободной воды!). Поскольку изложение посвящено осморегуляции, расчёт клиренса будет сделан на примере определения осмотического клиренса – C_{osm} .

При $P_{osm} = 290$ и $U_{osm} = 870$ мосм/кг H_2O с V в 1 мл/мин величина $C_{osm} = (870 \text{ мосм/кг } H_2O / 290 \text{ мосм/кг } H_2O) \times 1 \text{ мл/мин} = 3 \text{ мл/мин}$. Иными словами, с мочой в течение одной минуты выделяется столько осмотических веществ, сколько их содержалось в 3,0 мл плазмы крови. Следует заметить, что понятие клиренса условное, умозрительное, виртуальное. Нельзя думать, что в это же время, к примеру, из 120 мл/мин клубочкового ультрафильтрата почка полностью очистила только 3,0, а остальные 117,0 мл оставались необработанными. В почке очищались от осмотических веществ все 120 мл, но суммарное количество выделенных веществ оказалось равным содержащемуся в 3,0 мл плазмы крови.

Вторая условность понятия клиренса заключается в произвольном допущении выделения ингредиента мочи только процессом клубочковой фильтрации, коль скоро в формуле его расчета используется плазменное значение ингредиента, который подвергался ультрафильтрации. Фактически экскретируемый ингредиент мог либо действительно только фильтроваться, как, например, креатинин или инулин, либо после фильтрации реабсорбироваться, как, например, натрий или глюкоза, либо секретироваться, как, например, калий, мочевиная кислота или диодраст, даже если он не был профильтрован. Величина клиренса не несёт информации о процессах, которым подвергалось вещество, выделяющееся с мочой, и является лишь интегральным показателем деятельности почки относительно этого ингредиента мочи.

Однако понятие клиренса оказалось очень полезным для понимания физиологических механизмов функционирования почки и широко используется в общей и эволюционной физиологии, особенно после того, как была установлена степень участия того или иного почечного процесса в судьбе ингредиентов мочи, попавших в нефрон.

Осмотический клиренс (C_{osm}) не является реально существующей величиной, как например, диурез, и не из-за виртуальности самого понятия клиренса. "Очищение" подразумевает не простое удаление из организма какого-то вещества, в данном случае осмотических ве-

ществ, а удаление их в обезвоженном, "сухом" виде. Только такое удаление может изменить концентрацию осмотических веществ во внутренней среде в ту или иную сторону, способствуя сохранению в организме бернардовского "постоянства внутренней среды организма". Если выводится моча, изо(э)осмотичная плазме крови, при которой $U_X/P_X = 1,0$, то осмоляльность внутренней среды не изменяется, а значит очищения её ни от осмотических веществ, ни от воды, содержащей их, не происходит, какую бы величину не приняли ни диурез, ни осмотический клиренс. В таком случае почка функционирует как орган водовыделения, уменьшая только объём внутренней среды организма.

Очищение внутренней среды наблюдается только в том случае, если отношение $U_X/P_X \neq 1,0$, отклоняясь в ту или иную сторону. При определении же клиренса используется величина диуреза, на которую можно экстраполировать предположение о содержании в ней удалённых осмотических веществ в изоосмотичной с плазмой крови концентрации. Чтобы освободиться от этой погрешности, величину клиренса осмотических веществ надо уменьшить на величину диуреза, что и было предложено L. Wesson, W. Anslow в формуле " C_{OSM-V} ", или после преобразования " $(U_{osm}/P_{osm}-1) \times V$ " [524, 525]. Тогда в вышеприведенном примере осмотический клиренс примет значение в 2,0 мл/мин. Он означает величину реабсорбции, транспорта осмотически свободной воды $T_{H_2O}^C$, произошедшего против осмотических сил веществ, оставшихся в канальцах, которые были сконцентрированы в 1 мл мочи. Образно говоря, почка как бы насухо выделила в просвет канальцев осмотические вещества в количестве, содержавшемся в 2 мл плазмы крови, добавив их к 1 мл мочи, изоосмотичной плазме крови.

Забегаая несколько вперёд, надо сказать, что $T_{H_2O}^C$ из канальцев против осмотических сил содержащихся в них осмотических веществ происходил (Т, транспорт) в мозговое вещество почки, в котором осмотическое давление намного выше такового в дистальном канальце, то есть совершался по осмотическому градиенту.

Вода, не содержащая осмотических веществ, была названа выше-названными исследователями осмотически свободной водой, а величина её реабсорбции – транспортом осмотически свободной воды – $T_{H_2O}^C$. Функция $T_{H_2O}^C$ уменьшает размер диуреза, и поэтому образование мочи в режиме $T_{H_2O}^C$ до недавнего времени называлось антидиурезом, при котором происходит концентрирование мочи. Однако, как будет показано ниже, работа почки в режиме $T_{H_2O}^C$ не всегда со-

проводится концентрированием мочи и повышением её плотности (удельного веса).

В приводимом примере отношение U_{osm}/P_{osm} , называемое концентрационным индексом осмотических веществ, больше 1,0, что означает содержание осмотических веществ в моче в концентрации выше таковой плазмы крови. Но величина этого отношения не указывает способ, каким произошло концентрирование мочи. Оно могло произойти пассивно, отвечая общим представлениям о концентрировании в результате реабсорбции воды без осмотического сопротивления содержащегося в ней вещества, как например при 99-кратном повышении концентрации креатинина в окончательной моче.

Активное, в физиологическом смысле, концентрирование мочи наблюдается при реабсорбции воды из канальцев против осмотических сил веществ, в ней содержащихся, остающихся в просвете канальцев и выделяющихся в уменьшенном объёме мочи, например осмотических веществ. Реабсорбция воды в этом случае осуществляется по осмотическому градиенту в зоны мозгового вещества почки с осмотическим давлением выше такового в канальцах. Мощность механизма активного, осмотического концентрирования мочи как раз и выражается величиной $T_{H_2O}^C$.

При противоположной ситуации – гипоосмии, когда осмотическое давление плазмы крови (P_{osm}) опускается ниже нормального уровня, почка должна очистить внутреннюю среду от излишней воды, уменьшив по возможности экскрецию осмотических веществ. Эту ситуацию можно рассмотреть на следующем примере.

При $P_{osm} = 270$ с $U_{osm} = 210$ мосм/кг H_2O и V в 2,7 мл/мин значения $U_{osm}/P_{osm} = 0,8$ и $C_{osm} = 2,15$ мл/мин. Таким образом, для удаления осмотических веществ в концентрации, изоосмотичной плазме крови, требовалось 2,15 мл мочи, а не 2,7 мл. Лишние 0,55 мл мочи, определяемые по формуле " $C_{osm} \cdot V$ ", имеют отрицательное значение – -0,55 мл. Это – пресная, осмотически свободная вода, выделение которой обозначается как клиренс осмотически свободной воды – C_{H_2O} . Поскольку механизма активного перемещения воды не существует, для её появления в канальце, приведшего к разведению мочи, должны существовать осмотические силы. Они образовались при реабсорбции в дистальном сегменте нефрона 0,55 мосм/кг H_2O осмотических веществ, оставивших в просвете канальца осмотически свободную воду, которая не смогла реабсорбироваться вслед за ними из-за возникающей при гипоосмии водонепроницаемости этого сегмента нефрона. Функция C_{H_2O} , характеризующая мощность гидрурической

способности почки, является почечным механизмом противодействия гипоосмии и гипергидратации, то есть показателем мощности механизма гипотонической осморегуляции, приводящей к выделению гипотонической мочи. Работа почки в режиме C_{H_2O} до недавнего времени называлась гидрурезом; теперь можно встретить её характеристику как акварезиса.

В том случае, если осмотическая концентрация плазмы крови нормальная, потребности в осморегуляции нет, почему выделяется моча, изотоничная плазме крови. Некоторая условность представления о том, что в этой ситуации почка как орган осморегуляции не работает, будет рассмотрена далее. А пока этой условностью можно пренебречь. При этом концентрационный индекс осмотических веществ (U_{osm}/P_{osm}) равен 1, размеры осмотического клиренса и диуреза совпадают, величины что C_{H_2O} , что $T_{H_2O}^C$ принимают нулевое значение, свидетельствуя о том, что почка как орган осморегуляции не работает. Несмотря на экскрецию осмотических веществ никакого очищения организма ни от них, ни от осмотически свободной воды не происходит; почка уменьшает лишь внутрисосудистый объём.

Абсолютные величины клиренсов различных веществ, включая C_{H_2O} , воды мочи (то есть величина диуреза), а также $T_{H_2O}^C$ связаны с размерами животных, что затрудняет их оценку. Поэтому с первых работ по определению C_{H_2O} , $T_{H_2O}^C$ и других клиренсовых показателей использовалась стандартизация их к размеру клубочковой фильтрации, так называемая экскретируемая фракция (EF), выраженная в %, то есть к 100 мл клубочковой фильтрации. Экскретируемая фракция ингредиента несёт информацию о клубочково-канальцевом балансе в работе почек. Экскретируемая фракция диуреза выражает его долю от размера клубочковой фильтрации. Она определяется в клинике при пробе Реберга-Тареева через величину реабсорбции (R), являясь остатком в выражении $(100-R)\%$. Величина R (в %) выражается величиной отношения U_{Cr}/P_{Cr} .

Стандартизация любых клиренсовых значений возможна также к единице площади тела, единице веса, размерам диуреза и другим показателям, определяемым научными интересами, традициями дисциплин, специальностей и научных школ.

В монографии О. Шюк [297] расчётный клиренс, получаемый по формуле " $V-C_{osm}$ ", было предложено называть виртуальным клиренсом. Но поскольку представление о клиренсе само по себе является уже виртуальным, этот термин не прижился.

В публикации L. Wesson, впервые предложившего формулу для расчёта C_{H_2O} при водном диурезе, она имела вид " $V-(U_{osm} \times V/P_{osm})$ ", при котором результат имел положительное значение [525]. В последующих публикациях члены формулы менялись местами, что приводило к различной их знаковости. У А.Г. Гинецинского величина $T_{C_{H_2O}}$ определяется по формуле " $C_{osm}-V$ ", а величина C_{H_2O} – по формуле " $V-C_{osm}$ " [49, с. 89-91]. Такие же формулы расчета приведены в руководстве по физиологии почки [275, с. 392]. Поскольку $T_{C_{H_2O}}$ и C_{H_2O} являются функциональными антиподами друг друга, а получаемые по приведенным формулам их значения имеют одинаковую, положительную знаковость, то такое представление значений затрудняет их восприятие. Однако в последние десятилетия отечественная физиология пользуется одной формулой – $V-C_{osm}$. Положительные значения обозначаются как C_{H_2O} , то есть условно как "плюс осмотически свободная вода к моче"; отрицательные – как $T_{C_{H_2O}}$, то есть как "минус осмотическая вода из мочи", что удобно и мнемонически.

В английской литературе C_{H_2O} , имеющий положительное значение, обозначается как "free-water generation", а $T_{C_{H_2O}}$, имеющий отрицательное значение, – как "negative free-water generation". Однако надо понимать, что дело не в знаковости этих условных обозначений: если изучается только одна функция, независимо какая, она будет выражаться положительной величиной. Необходимость в знаке возникает при исследовании этих функций в одном и том же наблюдении. Поскольку обе функции выражаются на одной шкале, чаще на оси ординат, то положительные значения её используются для величин $T_{C_{H_2O}}$, а отрицательные – для C_{H_2O} .

Порой символы $T_{C_{H_2O}}$ и C_{H_2O} используются для обозначения осмотически свободной воды, и говорится, к примеру, о повышении реабсорбции $T_{C_{H_2O}}$. Но символ $T_{C_{H_2O}}$ сам по себе означает уже реабсорбцию (транспорт). Однако символа для обозначения осмотически свободной воды как таковой в физиологической литературе не существует. $T_{C_{H_2O}}$ означает реабсорбцию или транспорт осмотически свободной воды, и в тексте этот символ будет употребляться в смысле транспорта, который соответствует символическому обозначению буквой "Т". Кроме того, понятие "транспорт" осмотически свободной воды характеризует функцию, к выполнению которой причастны очень многие морфологические структуры и почечные процессы. Понятие же "реабсорбция" подходит больше к определению процесса. Экскреция или клиренс осмотически свободной воды обозначает-

ся символом C_{H_2O} и в изложении он будет употребляться в понятии клиренса, соответствуя символическому обозначению буквой "С".

До появления понятия "осмотически свободная вода" водовыделительная способность почки ассоциировалась с объёмом мочи и характеризовалась как диурез, что в клинике, что в физиологии. Но C_{H_2O} тоже характеризует водовыделительную функцию как части диуреза, свободной от осмотических веществ, если выделяется гипотоническая моча. В физиологической литературе выделение осмотически свободной воды сразу получило название гидруреза (гидрурической функции) и это понятие широко употреблялось уже А.Г. Гинцинским в 1963 году в его монографии по водно-солевому обмену. В физиологической литературе под водовыделительной функцией почки чаще всего имеется в виду гидрурическая, поскольку из-за отсутствия у многих животных концентрационного процесса именно величина C_{H_2O} определяет размер диуреза. Довольно часто величина гидрурической способности выражается не в абсолютных, а стандартизованных величинах к той или иной единице площади поверхности тела, или, что ещё чаще, как относительная величина к объёму клубочковой фильтрации. Величина диуреза характеризуется как величина общего выделения воды почкой и также может выражаться относительной величиной по отношению к объёму ультрафильтрата.

В клиническую физиологию понятие осмотически свободной воды пришло относительно недавно в связи с разработкой нового класса диуретиков, блокирующих действие АДГ и получивших название акваретиков или "vaptans": tolvaptan (samsca), lixivaptan, sativaptan (satavaptan). Эти препараты стали широко применяться на практике с середины 2000-х годов для лечения гипонатриемии, сочетающейся с нормо(эу)- или гиперводемическими состояниями, что имеет место при синдроме непропорционально (неадекватно) повышенной секреции аргинин-вазопрессина (АДГ) [315, 373, 394, 400]; рефрактерной к мочегонным средствам сердечной недостаточности [307, 347, 358, 359, 366, 395, 396, 429, 497, 510; 513, 514; 521]; при циррозе печени [378, 374, 426, 479], а также для снижения темпов прогрессии аутосомно-доминантного поликистоза почек [356, 399, 512, 515].

Термин "акварезис" появился, скорее всего, под влиянием разработывавшейся продолжительное время проблемы водных каналов, называемых аквапоринами. Диурез, вызываемой блокадой реабсорбции осмотической воды, в физиологии почек назывался гидрурезом. По традиции в клинике за диурезом сохранилась характеристика

водовыделительной способности почки. Однако с физиологической точки зрения это не вполне верно, поскольку моча – это не вода, а раствор в воде химических веществ. Поэтому величина диуреза характеризует тот объём, на который почка уменьшила внутрисосудистый сектор. По сути дела – это объёмрегулирующая функция почки, и по величине диуреза можно определить, к примеру, с активностью инфузионной терапии, которая не должна превышать эту функциональную способность почки. Э.Н. Старлинг более 100 лет назад высказался о почечном контроле циркулирующего объёма крови, имеющего непосредственное отношение к эффективности работы сердца, и говорить сейчас о причастности почек к развитию застойной сердечной недостаточности – это говорить банальности. Но все эти объём- натрий- гидро- и осморегулирующие функции почки как-то потонули в экскреторной, азотвыделительной её способности.

Величины C_{H_2O} и диуреза в зависимости от клинической ситуации могут иметь одновременно противоположные содержания. Так, например, у пациента с олигурией при ХПН, когда по клиническим понятиям резко нарушена "водовыделительная" функция почки, гидрурическая способность почки, оцененная по величине её экскретирваемой фракции C_{H_2O} (относительно размеров клубочковой фильтрации), остается нормальной – 14-16 мл/100 мл ультрафильтрата/мин [207, с. 365].

Если же функция C_{H_2O} исчезает, точнее – заменяется на функцию $T_{C_{H_2O}}$, приводящей к снижению диуреза с образованием концентрированной мочи, то такое состояние в физиологии называется антидиурезом. В отличие от понятия гидруреза, это физиологический термин прижился в клинической литературе по причине, может быть, лучшего знакомства клиники с концентрационным процессом, чем с процессом разведения мочи. В последующем изложении из-за двусмысленности понятия "водовыделительная" способность состояния гидрурической, диуретической и антидиуретической функций почки будут сразу уточняться.

Функция C_{H_2O} приводит к разведению мочи, к снижению её плотности (удельного веса), к снижениям осмоляльности мочи и концентрационного индекса осмотических веществ $<1,0$. Функция $T_{C_{H_2O}}$ сопровождается повышением осмоляльности мочи, повышением её удельного веса, то есть концентрированием мочи, при котором $U_{osm}/P_{osm} >1,0$. После того, как почечная физиология получила в руки достоверный метод количественного определения гидрурической и концентрационной (антидиуретической) функций почки, она перестала пользоваться показателями плотности мочи для оценки её спо-

способности по концентрированию и разведению мочи. Работа Н.Е. de Wardener et al. (1954) была началом конца представлений о якобы тесной корреляции между изменениями осмоляльности мочи и показателями её удельного веса (рис. 2.4) [424].

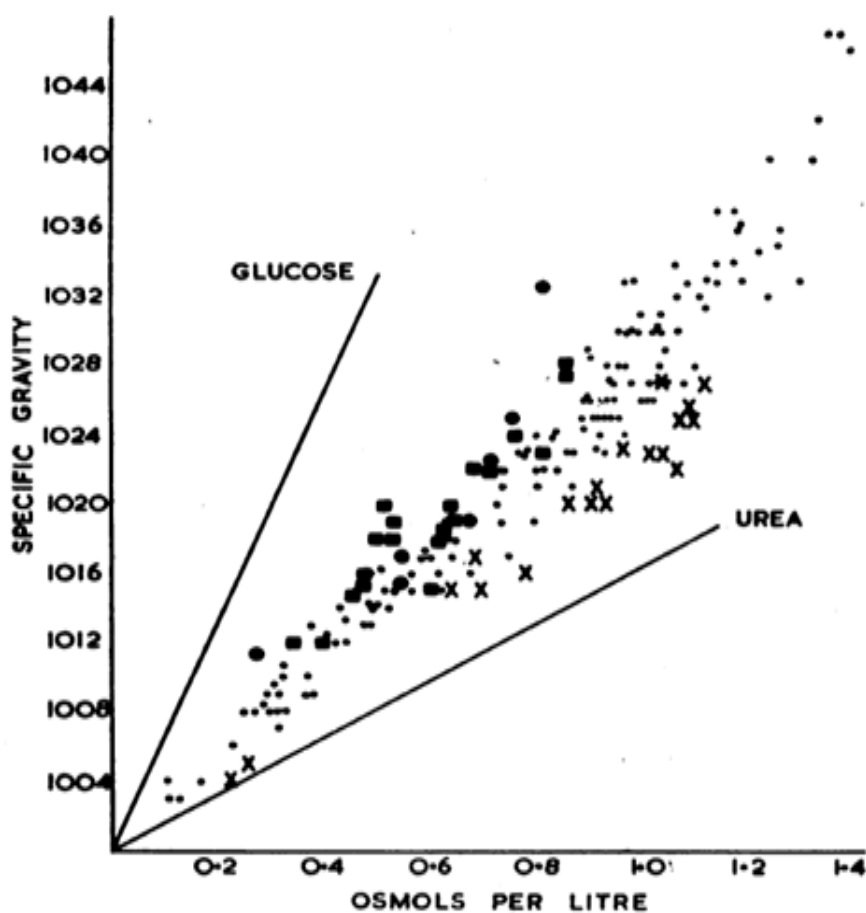


Рис. 2.4. Зависимость между плотностью мочи (ось ординат) и её осмоляльностью (ось абсцисс). Различный состав мочи обозначен: отсутствие глюкозы и белка – (•); наличие глюкозы – (●); наличие белка – (■); после приема 25 грамм мочевины – (×). Линии показывают корреляцию между плотностью мочи и осмоляльностями для глюкозы и мочевины; [424].

Корреляция между осмоляльностью и удельным весом мочи становится по данным М.Н. Jacobson et al. (1962) все менее и

менее достоверной по мере повышения плотности мочи [520]. Даже при удельном весе мочи в 1006 диапазон разброса значений её осмоляльности составляет 136 мосм/кг H_2O . Наибольшие вариации осмоляльности мочи – 533 мосм/кг H_2O – были выявлены при плотности мочи в 1021. По выводам R. Warhol et al. (1965) определение осмоляльности является более точным показателем концентрационной способности почки, чем плотность мочи [523]. Для отечественной эволюционной физиологии почки это было ясно ещё раньше, поскольку она уже в конце 50-х годов использовала для оценки концентрационной способности показатели $T_{H_2O}^C$ [300], рассчитываемые с помощью осмотического клиренса, для определения которого необходимо значение осмоляльности мочи. Клиника же тяготела к математическим суррогатам косвенного определения осмоляльности мочи по данным её плотности, как например – $P_{osm} = 33,3 \times d$, где d – две последние цифры удельного веса мочи [76].

2.4. История развития гломерулярной почки

2.4.1. Беспозвоночные

Эволюционные закономерности функционирования почки, практически незнакомые врачам, но которые могут оказаться клиническими эквивалентами тех или иных функциональных нарушений, невозможно рассматривать в отрыве от условий существования животных, находящихся на генеральной последовательности филогенетического развития, приведшей к возникновению млекопитающих и человека, и ниже будет рассматриваться только этот эволюционный путь. В почке млекопитающих как, возможно, ни в каком другом органе сохранились морфологическая и функциональная организации всех этапов её исторического развития. Филогенетическое дерево животных, по которому можно проследить генеральную последовательность развития органического мира, приведшую к возникновению млекопитающих, схематизировано представлено на рис. 2.5.

Сравнительная и эволюционная физиологии почки для понимания закономерностей её исторического развития должны оперировать, естественно, информацией, охватывающей всё царство животных, бóльшая часть которых развилась и существовала вне тех условий, через которые прошла генеральная последовательность развития животных, закончившаяся появлением человека.

Информация о структурной и функциональной организации почки первичных морских животных или ставших вторично морскими, или о морфологической и функциональной организации почки птиц, а также других органов осморегуляции у предков млекопитающих, безусловно интересная и необходимая для биолога, вряд ли поможет врачу разобраться в принципах функциональной дезорганизации почки человека. Изложение этих данных в публикации с клиническим уклоном [34] представляется излишним.

Естественно, осморегуляция осуществлялась уже у одноклеточных и многоклеточных организмов, не имеющих ещё специальных на то органов, но адаптирующихся к средам со значительной солёностью или опреснённостью за счёт активной работы клеточных транспортных систем, сберегающих осмотический и химический состав клеток, о которых уже говорилось.

Сравнительная физиология животных и палеонтология начинают отсчёт истории развития выделительных органов с многоклеточных животных, обитавших в прибрежных солоноватых, но не солёных, как теперь можно полагать, водах кембрийского океана.

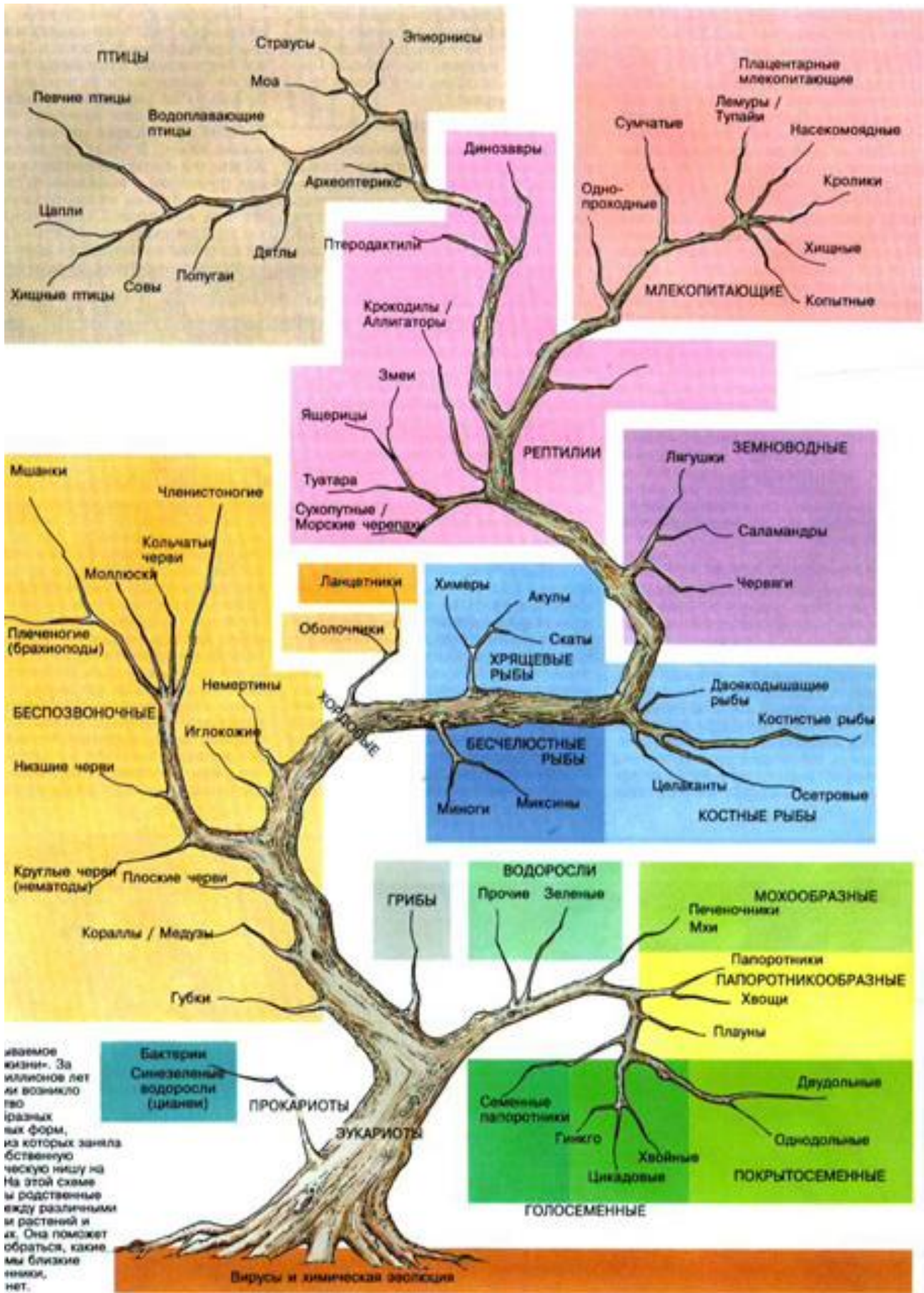


Рис.2.5. Филогенетическое дерево живых организмов.
 (Фото с сайта kodomofbb.msu.ru).

В более чем 2,5-миллиардной к тому времени истории существования животных уже наметились 4 ветви развития – черви, моллюски, членистоногие и хордовые, имевшие скорее всего общего предка из группы кишечнополостных.

Эволюция животных, приведшая к возникновению млекопитающих и человека, прошла через обитание их далёких предков только в пресных водах, требующего гипотонической осморегуляции, то есть борьбы с гипергидратацией. Поэтому интерес представляет рассмотрение функционирования органов выделения у пресноводных животных указанных ветвей развития, находящихся на разных ступенях эволюционного развития и дающих представление о векторе развития осморегуляции, приведшего к млекопитающим и человеку, и морфологические, и функциональные отпечатки которых (ступеней развития) находятся в морфологической и функциональной организации гломерулярной почки этих классов организмов. Нижепредставленное изложение эволюционного развития почки будет сделано преимущественно по данным А.Г. Гинецинского [49].

Первый экскреторный орган осморегуляции, наиболее примитивный среди всех многоклеточных, называемый протонефридием, появился у предков низших (плоские и круглые) червей, ещё не имевших вторичной полости тела (рис. 2.6) [13].

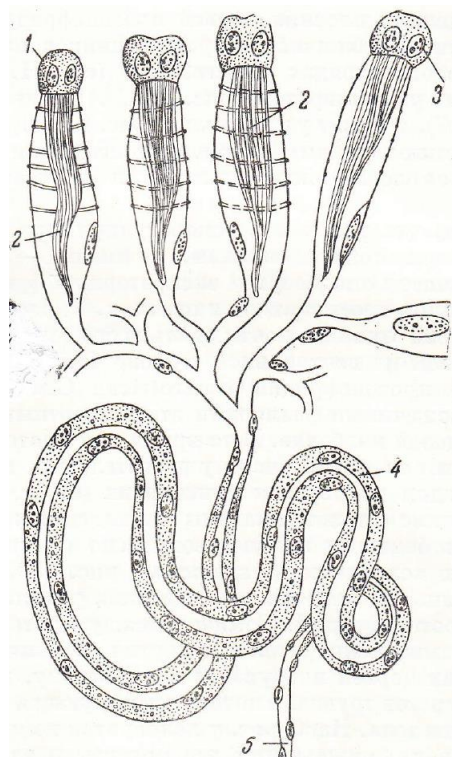


Рис. 2.6. Схема протонефридия: 1 – концевая клетка; 2 – мерцательное пламя; 3 – клеточные ядра; 4 – извитая часть протонефридия; 5 – выводящий отдел. (В.Н. Беклемишев, 1964; [13, с. 288]).

Протонефридии представлены канальцами, слепо заканчивающимися секреторными, так называемыми "пламенными клетками", которые имеют внутри полость, формирующую начало этих канальцев и в которую ими сецернируется вода и содержащиеся в ней вещества.

Многочисленные отростки пламенных клеток омываются межклеточной гидролимфой псевдоцели (первичной полости тела), свободно перемещающейся между клетками тела, из которой пламенные клетки извлекают субстанции, подлежащие экскреции.

Располагающиеся внутри полости клетки пучки длинных ресничек, ставших прототипом цилиарного аппарата, своим биением способствуют продвижению секрета по коллектору трубок, собираю-

щихся в систему канальцев, выходящих на поверхность тела. Предполагается, что экскреторная система низших пресноводных червей удаляет из организма избыток воды по принципу гипотонической осморегуляции [49, с. 29].

Функционирование протонефридиев обеспечивался исключительно секреторным процессом пламенных клеток. Этот уровень организации выделительного органа примечателен в эволюции осморегулирующих органов животных тем, что с него секреторный процесс, филогенетически настолько же древний, как и сама клетка, навечно вошёл обязательным компонентом в принцип работы почки позвоночных, значимость которого для целей осморегуляции менялась в зависимости от состояния окружающей среды и, как покажет потом патология человека, и от состояния самого организма.

Прогоняющийся по протонефридиями экскрет подвергался обработке, нацеленной на гипотоническую осморегуляцию, то есть выделению окончательной мочи, гипотоничнее гемолимфы, омывающей клетки. Так что с самого своего зарождения почка как орган осморегуляции была "задумана" природой и сформирована как орган по выделению опресненной воды из организма, чем в основном и достигалась осморегуляция. Потенциальных возможностей транспортных систем протонефридиальных клеток с их уже 1-1,5-миллиардной историей существования для обеспечения этого процесса было вполне достаточно.

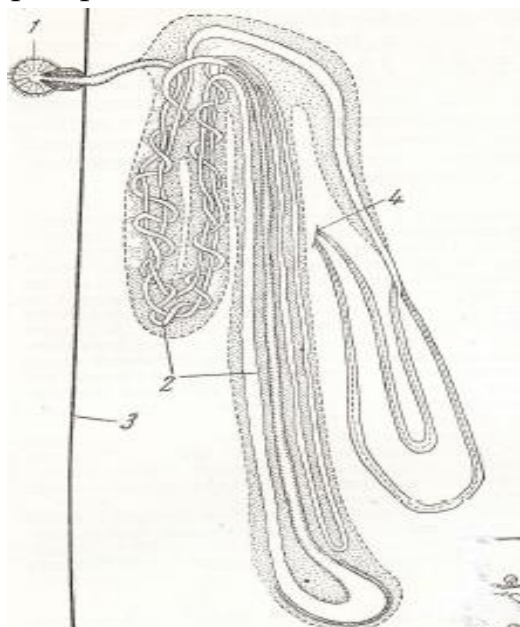
Другая модель экскреторных органов океанических животных того же времени была опробована на предках высших (кольчатых) червей, уже имевших вторичную полость тела (целóm), расположенную между стенками тела и внутренними органами и относящуюся к системе циркуляции жидкостей (рис. 2.7) [13]. Потомком этих животных является современный дождевой червь.

Экскреторный орган животных такого плана организации хотя и носит общее для почек беспозвоночных название – предпочка, или пронэфрос – называется метанефридием, обозначающим экскреторный орган беспозвоночных с вторичной полостью тела (целóма). Содержимое целóма образуется уже не только путём секреторного процесса выстилающих его клеток, но и отчасти процессом ультрафильтрации крови.

Целомическая жидкость, омывающая клетки организма, истинным ультрафильтратом ещё не является, хотя в 2 раза гипотоничнее плазмы крови и отличается от неё более низким осмотическим давлением и содержанием в ней солей и белка. Она через нефростом – реснитчатое воронкообразное расширение начальной части нефри-

диального канала – поступала в нефридий, образованный муфтоподобными клетками с отверстием посередине.

Рис. 2.7. Схема нефридия дождевого червя: 1 – нефростом; 2 – извитой каналец; 3 – перегородка тела; 4 – выделительная пора. (В.Н. Беклемишев, 1964; [13, с. 292]).



Особенностью этого канала является его морфологическая неоднородность, позволяющая говорить о начальном, проксимальном, узком (тонком), и дистальном, широком (толстом) сегментах (рис. 2.8).

Биохимическими исследованиями определено, что содержимое нефростома и тонкого сегмента канальца остаются изоосмотичным целомической жидкости. Начиная с толстого сегмента, на всём его протяжении содержимое канала становится всё более и более гипотоничным, поскольку из мочи реабсорбируются минеральные вещества, преимущественно натрий, но без эквивалентного количества воды.

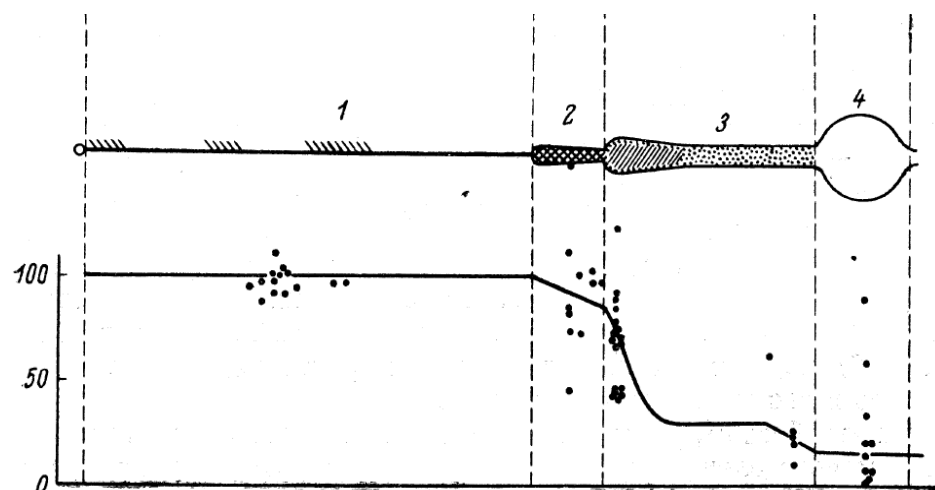


Рис. 2.8. Схема образования гипотонической мочи в нефридии дождевого червя.

По вертикали – отношение осмотической концентрации мочи/кровь. 1-4 – отдельные участки нефридия (А.Г. Гиневский, 1963; [49, с. 170]).

Осморегуляция у дождевых червей осуществляется по гипотоническому типу, сберегающему для организма натрий и выделяющего из него опресненную воду. Окончательная моча дождевого червя в 7 раз гипотоничнее плазмы крови и имеет осмотическое давление в 10 раз ниже, чем у неё. Эти организмы могут продолжительное время существовать в пресной воде [30, 49, с. 29-31].

Механизм гипотонической осморегуляции, нуждающийся в функциональной гетерогенности сегментов нефридиального канала,

но не проявляющийся морфологическими различиями при световой микроскопии исследования, проясняется результатами гистохимического изучения распределения в нефридиальном канале ферментов окислительного метаболизма.

Установлено, что сукцинатдегидрогеназа (*resp.* – сукциндегидраза, СДГ, дегидрогеназа янтарной кислоты) является маркёром структур, транспортирующих натрий против значительного электрохимического градиента. Оказалось, что нефростом и тонкий сегмент сукцинатдегидрогеназу не содержат, тогда как широкий отдел обнаруживает значительную ферментативную активность энзима [49, с. 170-171; 174].

Нефридии, существуя в каждом метамере (сегменте) тела, придавали метанефридию высших червей сегментарное строение. свидетельствующее о несовершенстве морфологической организации органа. Тем не менее, именно с уровня организации высших червей в экскреторных органах осморегуляции обрисовалась тенденция к функционированию по принципу двухэтапного образования мочи – продукции первичной мочи из жидкой части крови и последующей её обработки процессом реабсорбции в канальцах, – отодвинувшего секреторный способ выделения компонентов мочи на второй план. Уже с этого уровня организации возникла дифференцировка начальной части нефридиальной трубки в нефростом как места будущей локализации гломерула и дифференцировка нефридиального канала на проксимальный, более узкий, и дистальный, более широкий, сегменты. Как окажется в последующем, проксимальным сегментам канальцев будет отведена роль структур, существенно уменьшающих объёмы первичной мочи перед поступлением её в дистальные сегменты, но без изменения её осмотичности. Филигранная работа почки как органа осморегуляции будет осуществляться дистальными структурами нефрона.

Бóльшего совершенства принцип двухэтапного образования мочи достигает у пресноводных моллюсков и пресноводных членистоногих, у которых из целомической полости возникли специальные образования, в которых образуется первичная моча и в которые нефростомами открываются нефридии (рис. 2.9) [277].

У пресноводного моллюска, выделительный орган которого называется органом Боянуса, часть целома (являющаяся у них единственной), сообщающаяся с нефридиями, представлена перикардимальной полостью, в которую внутрисердечным давлением в 60 мм водяного столба против 4 мм водяного столба самой полости выpressовывается ультрафильтрат, идентичный жидкой части крови по ос-

мотическому давлению и по содержанию в нём растворенных веществ.

Ресничками нефростома ультрафильтрат прогоняется в проксимальную часть нефридиального канала, в котором из него извлекаются хлориды и другие электролиты, но без изменения осмотического давления.

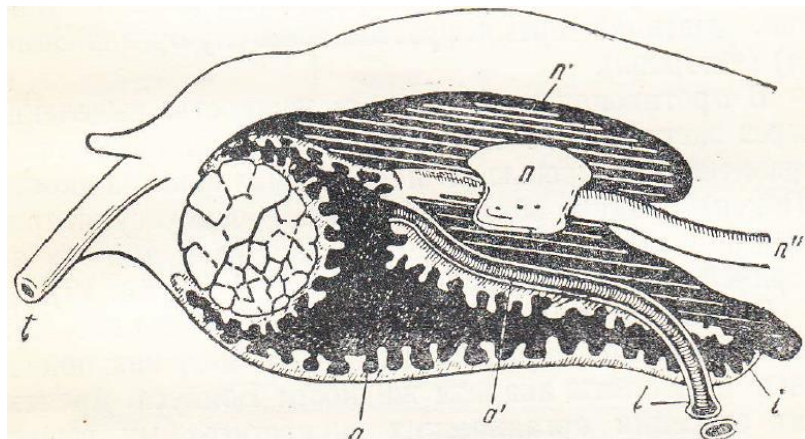


Рис. 2.9. Диаграмма органа Боянуса пресноводного моллюска: *n* – сердце, через которое проходит кишка (*n'''*); *n'* – полость перикарда, сообщающаяся с трубчатым мешком (*a*) через нефростом (*i*); *a'* – дистальный сегмент; *l* – выводное отверстие. (Из Брона; воспроизведено по М. Флоркэн, 1947; [277, с. 107]).

Механизм гипотонической осморегуляции, реабсорбирующий натрий без эквивалентного количества воды, локализован в дистальной части канала. В образующейся гипотонической моче содержание осмотических веществ в 2 раза меньше такового, чем в перикардиальной жидкости.

Совершенствование принципа двухэтапного образования мочи у пресноводных моллюсков проявляется, помимо создания из целого специализированной структуры, в которой происходит образование ультрафильтрата (первичная моча), выделительного парного органа – орган Боянуса – использование для ультрафильтрации энергии кровяного давления, а также исчезновение метамерного строения (многочленистости, многосегментарности) предпочки.

У пресноводных членистоногих экскреторный орган осморегуляции представлен также парным образованием (рис. 2.10) [277]. Называемый у речного рака антенальной железой, он начинается с целомического образования – целомического пузырька (мешка) с разветвленной сетью капилляров, предназначенного только для образования ультрафильтра без каких-либо следов секреторной работы выстилающих его клеток.

Ультрафильтрат, по содержанию хлоридов идентичный плазме крови, поступает через узкое отверстие, являющееся гомологом нефростома, в лабиринт как проксимальную часть нефридия и далее – в нефридиальный канал как дистальный отдел мочевыводящих путей.

Изменение осмотической концентрации мочи – развитие гипотонии – происходит в нефридиальном канале, из которого в мочевой пузырь поступает моча со следами натрия (рис. 2.11).

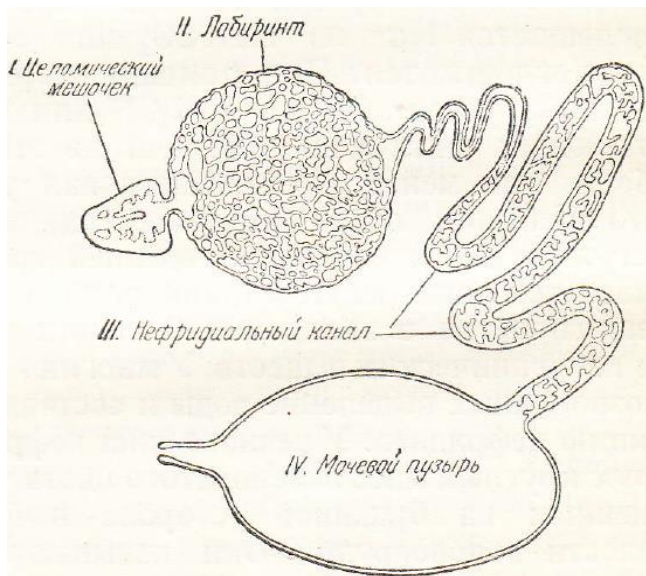


Рис. 2.10. Схема антенальной железы речного рака. (Из Шлипера, изменено по Маршаллу; воспроизведено по М. Флоркэн, 1947; [277, с. 104]).

Трансэпителиальный перенос компонентов ультрафильтрата совершался с участием натрийзависимых транспортных систем клеток дистальной части канальца, что доказывается гистохимической характеристикой экскреторного органа.

В целомической полости и в лабиринте сукцинатдегидрогеназа не выявляется. Она обнаруживается лишь в нефридиальном канале. Такое распределение сукцинатдегидрогеназы соответствует осмотической концентрации мочи в разных структурах экскреторного органа речного рака [49, с. 170-171; 174].

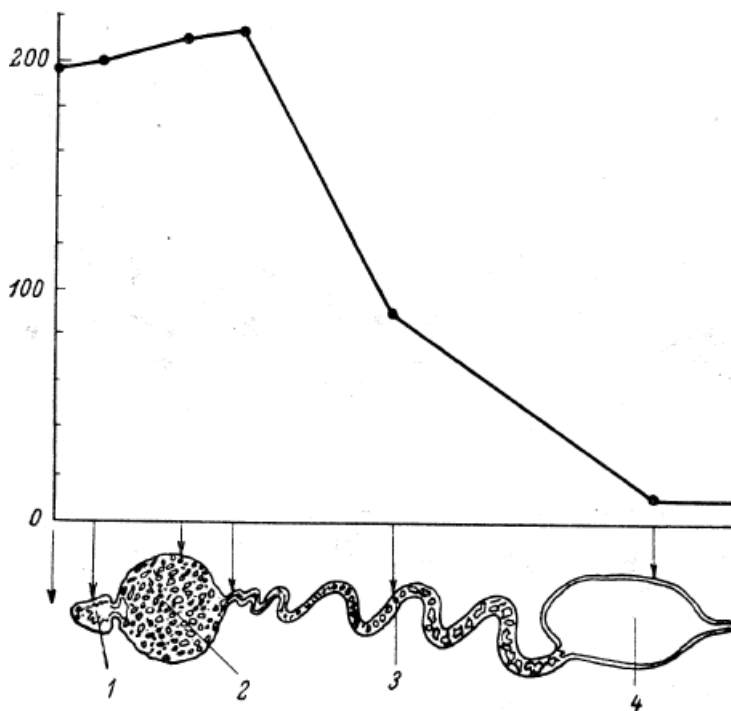


Рис. 2.11. Изменение концентрации хлоридов в экскреторном органе рака. 1 – целомический пузырёк; 2 – лабиринт; 3 – нефридиальный канал; 4 – пузырь. По вертикали - концентрация хлоридов в ммоль/л. (А.Г. Гинецинский; 1963; [49, с. 171]).

Таким образом, в характере функционирования предпочки беспозвоночных проступило основное её предназначение: обеспечение осмотического гомеостаза посредством удаления из организма опресненной воды, сопряженного (обеспечение) с максимальной реабсорбцией натрия против трансканальцевого градиента.

Для выполнения этой функции в ходе эволюции был найден принцип двухэтапного образования мочи – ультрафильтрация с последующей реабсорбцией в мочепроводящих путях. Этот принцип работы экскреторного органа осморегуляции возник у животных, достигших филогенетического уровня высших червей.

Дальнейшее морфологическое и функциональное усовершенствование этого принципа работы заключалось в исчезновении метамерии экскреторных органов осморегуляции; специализации отдела вторичной полости, близко расположенного к нефростому, для ультрафильтрации жидкой части крови с привлечением к этому процессу системы кровообращения. Параллельно с этим упрочивалась морфологическая и функциональная гетерогенность отделов нефридиального канала с локализацией в дистальной его части механизма гипотонической осморегуляции, то есть максимального извлечения против осмотического и электрохимического градиента натрия без эквивалентного количества воды.

Ещё одной моделью выделительных органов осморегуляции обладал гипотетический предок хордовых животных, потомком которых является современный ланцетник (рис. 2.12).

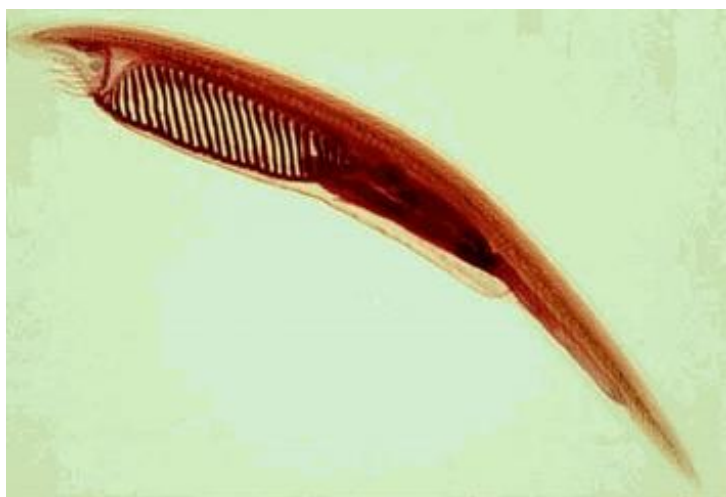


Рис. 2.12. Ланцетник – "живая упрощенная схема хордового животного". Фото с сайта comenius.susqu.edu.

А.О. Ковалевский в середине XIX в. доказал, что ланцетник принадлежит к типу хордовых и занимает промежуточное положение между оболочниками и позвоночными животными. По Ч. Дарвину, благодаря работам А.О.

Ковалевского "... мы получим, наконец, ключ к источнику, из которого произошли позвоночные" [95, с. 210].

Из признаков организации высших животных ланцетник имел уже настоящую хорду и типичную для хордовых организмов трубчатую нервную систему, а также замкнутую систему кровообращения. Прочтение геном ланцетника в 2008 г. показало, что ближе к позвоночным стоят всё же оболочники [500]. Однако это только укрепило статус ланцетника как самого примитивного хордового, как "живого ископаемого", стоящего в начале филогенеза хордовых. Палеонтологические отпечатки существ, похожих на ланцетника, обнаружены в отложениях ранне- и среднекембрийского возраста. Как раз в это время и жили примитивные хордовые.

Почка ланцетника, унаследовав многие черты беспозвоночных животных и являясь метанефридием, имела тем не менее более усовершенствованный план строения (рис. 2.13) [13].

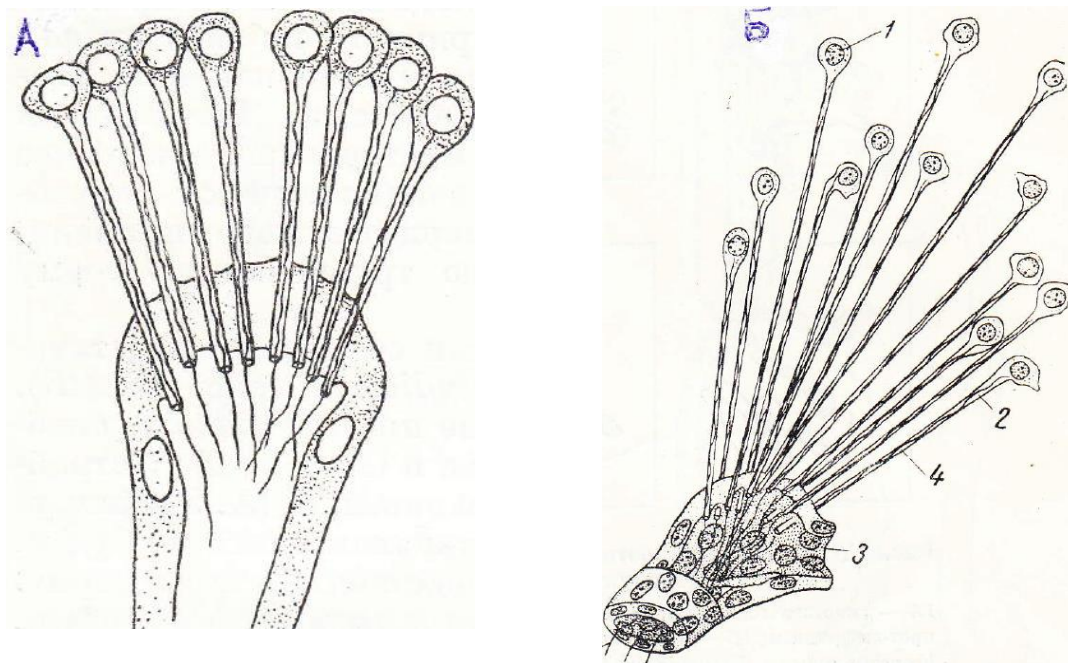


Рис. 2.13. Строение выделительного органа ланцетника. А – часть стенки нефридия с сидящими на них соленоцитами при большом увеличении. Б – нефридий с несколькими нефростомами, усаженными соленоцитами; 1 – ядра соленоцитов; 2 – жгуты; 3 – канал нефридия; 4 – трубка соленоцита. (В.Н. Беклемишев, 1964; [13, с. 290 и 293]).

Как у беспозвоночных животных, его выделительный орган имел сегментарно расположенные метанефридии, открывающиеся, как у высших червей, моллюсков и членистоногих, нефростомами в целóm. Но реснитчатый аппарат нефростомов у ланцетника представлен особыми булавоподобными клетками – соленоцитами, являющимися гомологом пламенных клеток низших червей, так же, как и они (клетки) имеющими внутри полость с продолговатыми мерцательными волосками.

Сочетание структур протонефридиальной и метанефридиальной организации рассматривается сравнительной морфологией доказательством их генетического родства. Но примечательной особенностью метанефридиев ланцетника является формирование вблизи нефридиев сосудистых сплетений в виде примитивных клубочков, отдаленно схожих с сосудистыми клубочками почек позвоночных. Появление гломеральных (клубочковых, гломерулярных) структур в почках способствовало совершенствованию принципа двухэтапного (двухмоментного) образования мочи, свойственное метанефридиальному плану организации экскреторных органов.

Таким образом, ланцетник, являясь представителем животных типа уже хордовых и находясь в начале их филогенеза, не только унаследовал от беспозвоночных прото- и метанефридиальную мор-

фологическую и функциональную систему организации предпочки с её сегментарным планом строения, связью со вторичной полостью тела и принципом двухэтапного образования мочи, но и приобрёл вблизи нефридиев гломусподобные сосудистые структуры, отдаленно напоминающие клубочки почки позвоночных животных и заключающих в себе потенции дальнейшего совершенствования принципа двухэтапного образования мочи.

Черви, моллюски, членистоногие и хордовые, относящиеся к независимым филогенетическим линиям, обитали в прибрежных водах палеозойского океана, солёность которых соответствовала понятию, по В.В. Хлебовичу, "критической зоны", была оптимальной для существования клеток и не создавала для экскреторных органов проблемы осморегуляции в связи с эу(изо)осмией и эу(изо)натриемией среды обитания и тела животных. Как уже говорилось, эти обстоятельства привели к представлению о кембрийском океане как колыбели живого.

Но экскреторным органам животных этих ветвей развития предоставлялась возможность показать свои потенциальные возможности в решении проблем осмотического и водно-солевого гомеостазов, определяющихся экологическими условиями будущих существований: либо в солёных водах палеозойского океана, либо в слабосоленоватых водах эстуариев, либо в реках и пресных водоёмах кембрийского континента, либо в условиях жизни на суше.

Животные, обитавшие в зонах критической солёности кембрийского океана, благодаря прирожденной всему живому потребности в экспансии опробовали все мыслимые и немыслимые условия существования, породившие богатство современного животного мира в воде, на суше и в воздухе. Причины, побудившие эти организмы сменить ≈ 500 млн лет назад солоноватые прибрежные зоны кембрийского океана на устья рек и превратиться в пресноводных животных, остаются неизвестными. Ими были хордовые, отдалённым предком которых является упоминавшийся ланцетник.

2.4.2. Рыбы

Генеральная линия развития животных, приведшая к развитию млекопитающих и человека, прошла через родословную первичных, низших позвоночных – панцирных рыб и миног к хрящевым рыбам – и далее к костным рыбам, боковой ветвью развития которых являются современные пресноводные костистые рыбы. Пресноводными считаются воды с солёностью $<5\%$. Первым шагом приспособления

животных палеозойского океана к предстоящей гипотонической среде обитания, куда они намеревались переселиться и начали переселяться, явилось создание ими внутренней среды организма – крови, лимфы, интерстициальной жидкости – по солёности равной среде их обитания, то есть соответствующей критической солёности. Солевой состав внутренней среды организма после того, как она возникла у предков хордовых, на протяжении всей последующей истории существования животных остался неизменным – $\approx 0,89$ мг% (8,9%) с осмотическим давлением \approx в 285-295 мосм/кг H_2O , обусловленным более чем на 50% натрием. По Ю.В. Наточину, создание внутренней среды организма, стоящей по осмотическому давлению намного ближе к пресным водам среды обитания, чем к солёным водам палеозойского океана, было энергетически выгоднее из-за меньших затрат на поддержание существенно меньших градиентов осмотических сил между организмом и средой обитания [159].

Переселившиеся в пресноводные воды организмы, как бы замкнувшие в своих сосудах воды кембрийского океана, теперь сами стали создавать внутреннюю среду, имеющую постоянный состав, химическим скелетом которой стал натрий, оберегаемую экскреторными органами от гипотонической среды обитания. Тщательно охраняемая стабильность внутренней среды организма, мало в чём изменившаяся за прошедшие сотни миллионов лет до наших дней, позволила К. Бернару высказать постулат о том, что постоянство внутренней среды есть условие свободной жизни – "La fixité du milieu intérieur est la condition d'une vie libre et indépendante". Консервация внутренней среды организма превратила животных в гомоосмотических, то есть имеющих постоянное осмотическое давление.

Переселение животных из вод палеозойского океана в пресноводные водоёмы нуждалось в существовании у них механизма гипотонической осморегуляции, поскольку пресноводная среда обитания постоянно создавала угрозу гипергидратации и деминерализации внутренней среды организма. Солевой состав воды современных пресноводных водоёмов и рек по содержанию ионов Na^+ и K^+ находится в диапазоне 0,14-0,25 и 0,007-0,03 мэкв/л соответственно (табл. 2.1).

Итак, в период эволюционного развития исходных форм позвоночных, начавшийся с пресноводных рыб и охватывающий почти 130-миллионный промежуток времени – от начала кайнозойского до окончания силурийского периодов – сформировалась гломерулярная почка мезонефротического типа.

Таблица 2.1. Элементарный состав морской и пресной воды в весовых процентах (Н.С. Строганов, 1962; [258, с. 12]).

Элемент	Морская вода	Пресная вода
O	85,82	88,8
H	10,72	11,1
Cl	1,89	$2 \cdot 10^{-4} - 1,7 \cdot 10^{-2}$
Na	1,06	Вместе с К $2 \cdot 10^{-4} - 3 \cdot 10^{-2}$
Mg	0,14	$1 \cdot 10^{-5} - 2 \cdot 10^{-3}$
S	0,09	—
Ca	0,04	$3 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-2}$
K	0,038	Вместе с Na $2 \cdot 10^{-4} - 3 \cdot 10^{-2}$

Постоянная угроза гипергидратации и деминерализации стимулировали совершенствование механизмов гипотонической осморегуляции, приведшее к формированию гломерулярной почки, первыми обладателями которой стали пресноводные рыбы (рис. 2.14) [258].

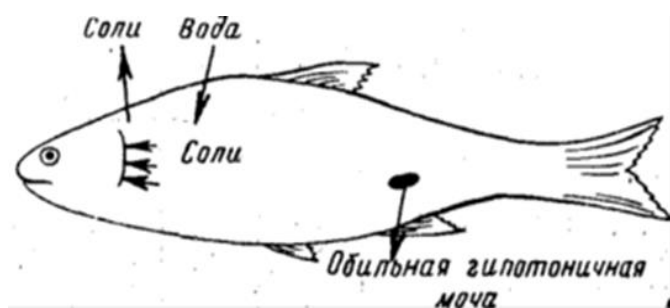


Рис. 2.14. Схема осморегуляции пресноводных костистых рыб (М. Флоркэн, 1947; [277, с. 114]).

Плазменные концентрации натрия и калия у пресноводных рыб в зависимости от экологических условий составляют 90-150 и 2,0-3,2 мэкв/л H_2O соответственно, разительно отличаясь от содержания этих же элементов в пресных водоёмах [146]. По Н.С. Строганову, осмотическое давление крови пресноводных рыб составляет в среднем 6,3, а окружающей водной среды – 0,3 атм (1 мосмоль/кг H_2O эквивалентна 16 мм рт. ст.) [258, с. 69]. Пресноводные рыбы не пьют воду, поскольку она по осмотическому градиенту в избытке поступает в их организм из окружающей среды через жабры, кожу и ротовую полость, постоянно поддерживая состояние гипергидратации ("обводнения"), и подлежит удалению, возможному только через почку [258].

Общий план строения гломерулярной почки пресноводных рыб представлен на рис. 2.15 [258]. Под влиянием угрозы постоянного обводнения у пресноводных рыб и произошло образование сосудистого клубочка – структуры, предназначенной прежде всего для избавления организма от воды путём значительной её ультрафильтрации как первого этапа мочеобразования и условия развития обильного диуреза (табл. 2.2). Величина клубочковой фильтрации в 0,86 и диуреза – в 0,43 мл/100 г веса тела/час (пресноводный карп, [49, с. 133]) эквиваленты при перерасчете на "стандартного" человека в 70 кг скорости клубочковой фильтрации в 10,0 и диурезу в 5,0 мл/мин, или суточной клубочковой фильтрации в 14,5 литров (при 180 литрах

у человека) и суточному диурезу в 7,5 литров. Величины экскретированной фракции воды и R% почти равны и составляют 50%.

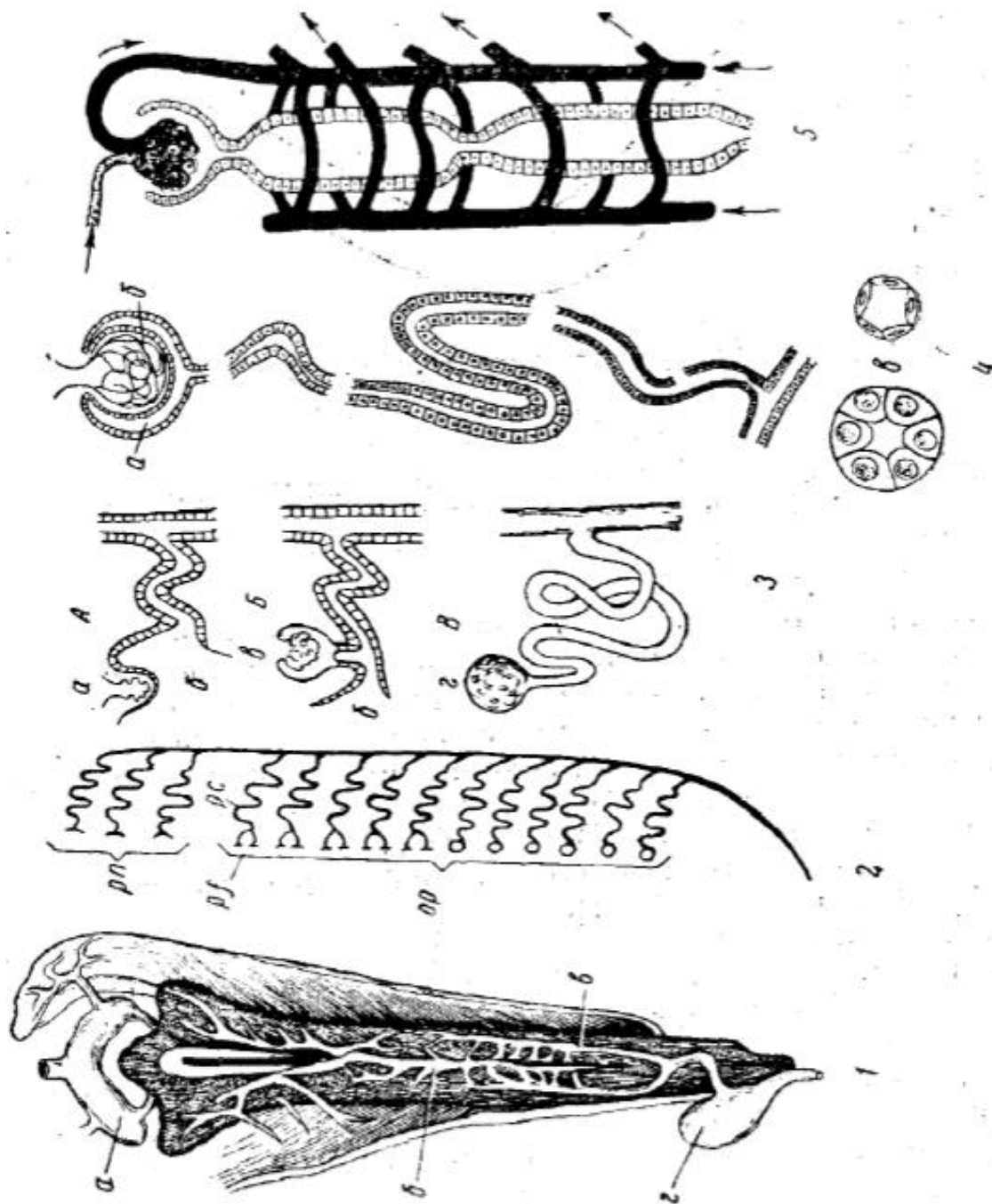


Рис. 2.15. Общий вид и строение почек рыб (Н.С. Строганов, 1962; [258, с. 82]). 1 – почка форели: *a* – верхняя полая вена; *б* – выносящие почечные вены; *в* – мочеточник; *г* – мочевой пузырь (по Е.К. Суворову); 2 – схема строения почки: *pn* – пронефрос; *op* – мезонефрос; *pf* – воронка; *pc* – канал (из М.Н. Кулагина); 3 – схема почечных канальцев: *A* – предпочка с наружным клубочком (*a*); *B* – предпочка или первичная почка с внутренним клубочком (*в*); *б* – нефростом; *в*– и *г*– мальпигиево тельце (из И.И. Шмальгаузена); 4 –схема строения почечного канальца у сельхей: *a* – боуменова капсула; *б* –клубочек; *в* – поперечные срезы из разных отделов канальца (из В.М. Шенкевича и И.И. Шмальгаузена); 5 – схема притока и оттока крови к канальцам; стрелками указан поток крови (по Е.С. Блейку).

Таблица 2.2. Величина суточного диуреза пресноводных рыб (из Смита, Баглиони и Маршалла по Н.С. Строганову, 1962; [258, с. 87] с дополнением)

Пресноводные рыбы	Диапазон суточного диуреза в мл на:	
	1000 г веса тела	Перерасчёт на 70 кг веса тела ("стандартный человек")
Золотистая рыбка	40 – 100	2800 – 7000
Карп	50 – 120	3500 – 8400
Форель	60 – 106	4200 – 7420
Сом карликовый	154 – 326	10780 – 22820

Сосудистый клубочек начал инвагинировать в каналец, что привело к созданию почечного клубочка (мальпигиево тельце), занявшего место нефростома, существовавшего у предковых форм. Клубочек и каналец образовали единое целое, а сама почка в целом окончательно утратила сегментарное строение (рис. 2.16 и 2.17) [181].

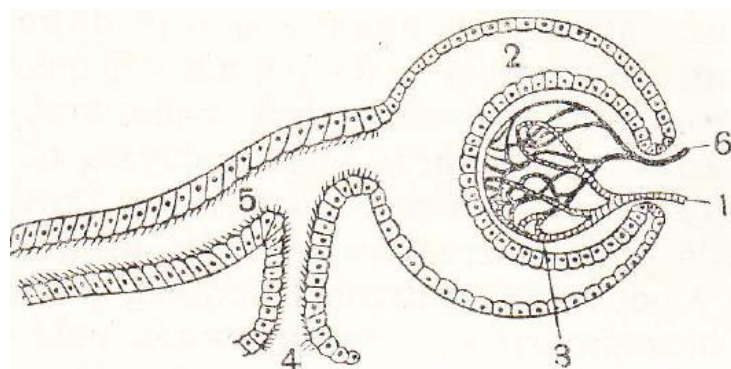


Рис. 2.16. Схема примитивного нефрона первичной почки. 1 – артериола; 2 – боуменова капсула; 3 – капиллярный клубочек; 4 – воронка нефростома; 5 – каналец, снабженный ресничками; 6 – вена. (С.П. Наумов, 1965; [181, с. 40]).

Структурная единица почки представлена уже не нефридием, а нефроном, начинающимся почечным клубочком, а окружающая его полость переходит в каналец, начальная часть которого имеет реснички как напоминание о цилиарной структуре нефростома. Нефридиальные трубки в почках рыб трансформировались в почечные каналцы. Будучи полностью гломерулярным парным образованием, почка рыб относится всё же к первичной почке (мезонефрос) низших животных, выдавая свою генетическую связь с ней в виде туловищного расположения; продолговатой формы как отзвука сегментарного строения почки у предковых организмов; проходящего вдоль почки мезонефротического протока, переходящего в мочеточник, и сохранности не только в период эмбрионального развития, но и в дефинитивном состоянии у некоторого количества нефронов нефростомов, открывающихся как нефридии непосредственно во вторичную полость тела.

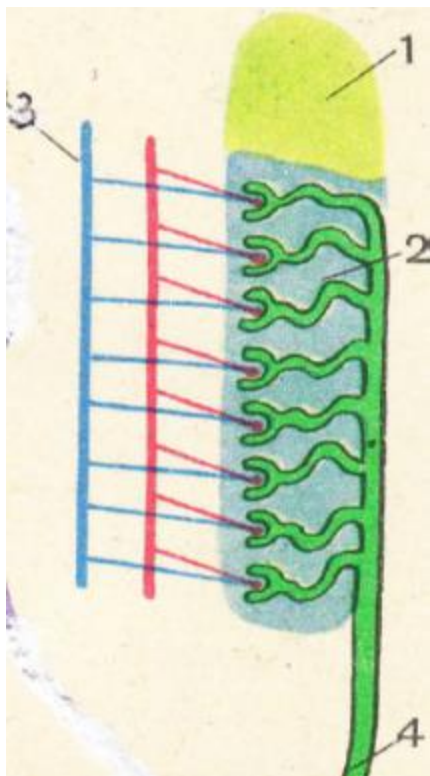


Рис. 2.17. Схема строения гломерулярной почки костистых рыб. 1 – предпочка (осуществляет гемопоэз); 2 – первичная почка; 3 – кровеносные сосуды; 4 – мочеточник. (С.Н. Наумов, 1965; [181, с. 16]).

Каналец нефрона представлен проксимальным и дистальным сегментами, связанными между собой промежуточным сегментом. Дистальный каналец более дифференцирован и содержит большее количество внутриклеточных органелл. В этом проявляется свойственная почке, работающей по принципу двухэтапного образования мочи, закономерность локализации структур по выполнению максимальной осмотической работы в дистальной части нефрона. Гистохимическое исследование не выявляет значимой активности сукцинатдегидрогеназы в проксимальном канальце в противоположность богатому ею дистальному сегменту.

Однако среди позвоночных животных пресноводные рыбы имеют самое низкое содержание этого фермента: в 5 раз меньше, чем амфибии и в 400 раз меньше млекопитающих [49, с. 174].

Внутренние размеры диуреза у пресноводных рыб относительно их веса по сравнению с человеком объясняются экологическими условиями их существования и характером их осморегуляции. Следует заметить, что в физиологической литературе проблема времени возникновения принципа двухэтапного образования мочи, функционального предназначения этого принципа образования биологических жидкостей и типа животных, у которых появилась почка, работающая по этому принципу, дискутабельна [146, с. 212-218]. В нашем изложении мы будем придерживаться наиболее распространенных пока что представлений Н. Smith о возникновении гломерулярной почки для борьбы с гипергидратацией, вызванной условиями существования организмов в опресненной среде и работающей по принципу двухэтапного образования мочи [49, с. 56; 481].

У пресноводных рыб, постоянно находящихся в состоянии гипергидратации, отношение U_{OSM}/P_{OSM} не поднимается выше 0,3, что свидетельствует о функционировании почки в режиме гипотонической осморегуляции [33, с. 159; 49, с. 90 и 188]. Как в естественных условиях, так и при гипергидратации клубочковая фильтрация составляет 0,9 мл/100 г веса тела/час, диурез – 0,4 в той же единице измерения, экскретируемая фракция воды, то есть величина диуреза, ($EF H_2O\%$)

– 48% относительно величины клубочковой фильтрации, величина C_{H_2O} – $\approx 0,32$ мл/100 г веса животного/час и доля C_{H_2O} в диурезе – $\approx 75\%$. (рис. 2.18) [33, с. 159; 48, с. 90 и 188]. При перерасчете этих значений на вес "стандартного" человека в 70 кг и в единицах, принятых в клинике, эти значения эквивалентны объёму суточной фильтрации \approx в 15 л., суточному диурезу \approx в 7 л., из которых \approx 5 л. приходится на осмотически свободную воду.

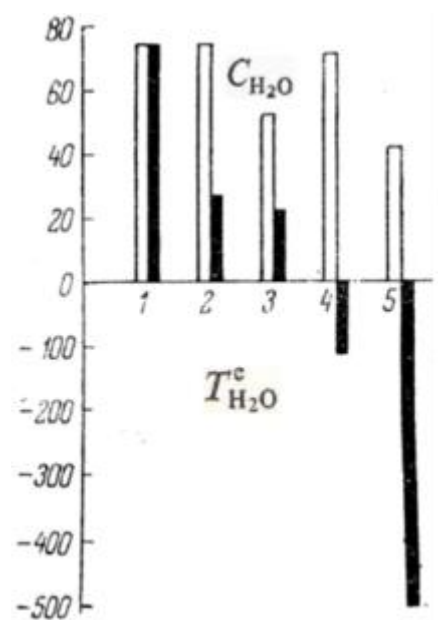


Рис. 2.18. Выведение осмотически свободной воды C_{H_2O} у представителей различных классов позвоночных в условиях гипергидратации (белые столбики) и дегидратации (чёрные столбики, $T^c_{H_2O}$).

По оси ординат – величины фракций C_{H_2O} и $T^c_{H_2O}$ (в % к размеру диуреза). 1 – рыбы; 2 – амфибии; 3 – рептилии; 4 – птицы; 5 – млекопитающие. (В. Ф. Васильева, 1960; [33, с. 159]).

В условиях дегидратации эти характеристики мочеобразования остаются практически без динамики: U_{OSM}/P_{OSM} – 0,3; клубочковая фильтрация – 0,7 мл/100 г веса тела/час, диурез – 0,3 в той же единице измерения, $E_{F H_2O}\%$ – 47% относительно величины клубочковой фильтрации и доля C_{H_2O} в диурезе – $\approx 75\%$.

Одна и та же величина C_{H_2O} в условия как гипер- так и гипогидратации свидетельствует об отсутствии в почке рыб концентрационного процесса и наличии у них только единственного, гипотонического механизма осморегуляции. Ригидность почечного механизма осморегуляции у рыб демонстрируется экспериментальным изучением зависимости концентрационного индекса осмотических веществ от размеров диуреза (рис. 2.19) [33]. При любых размерах диуреза у рыб величина отношения U_{osm}/P_{osm} остаётся без изменения и выражается на рисунке горизонтальной линией, что указывает не только на отсутствие концентрационного процесса, но и на непричастность процесса реабсорбции к величине экскретируемой воды, то есть к размерам диуреза. Следовательно, он должен определяться вторым процессом, принимающим участие в мочеобразовании – размером клубочковой фильтрации.

Поэтому клубочково-канальцевое отношение, показывающее степень участия каждого из процессов – фильтрации и реабсорбции – в количестве экскретируемых с мочой ингредиентов, в том числе и воды, определяемой по размерам диуреза, и осмотически свободной воды нём, предстаёт одним из кардинальных показателей, характери-

зующих интимные стороны осморегулирующей функции почки, да и не только её.

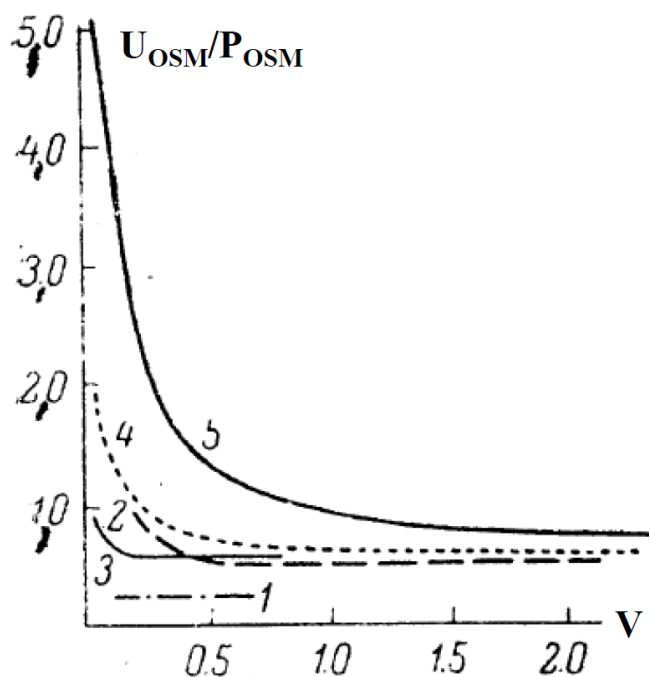


Рис. 2.19. Зависимость концентрационного индекса осмотически активных веществ (U_{OSM}/P_{OSM}) от размеров диуреза.

По оси абсцисс — размеры диуреза (в мл на 100 г веса животного в 1 час); по оси ординат — величина U_{osm}/P_{osm} . 1 — рыбы; 2 — амфибии; 3 — рептилии; 4 — птицы; 5 — млекопитающие. (В.Ф. Васильева, 1960; [33, с. 160]).

Зависимость размеров диуреза от величины клубочковой фильтрации представлена на рис. 2.20. У пресноводных рыб при любых условиях существования размер диуреза составляет $\approx 50\%$ от клубочковой фильтрации, и корреляционная зависимости величин диуреза от размеров фильтрации на рисунке выражается прямой линией, приближающейся к биссектрисе.

Такой тип связи объясняется тем, что реабсорбция в канальцах обеспечивается преимущественно изменениями в физико-химических свойствах крови, вызванных процессом клубочковой фильтрации: чем больше будут размеры фильтрации, тем к большим физико-химическим изменениям в оттекающей от клубочков крови и тут же омывающей канальцы они приведут, и тем больше будут размеры реабсорбции. Интратрениальных и системных механизмов регуляции реабсорбции ингредиентов мочи, перекрывающих влияние фильтрации на изменения физико-химических свойств крови, у рыб ещё не существует.

Таким образом, у пресноводных рыб никакой процесс, кроме клубочковой фильтрации, участия в регуляции мочеобразования не принимает. Такой тип регуляции мочеобразования носит название клубочкового, при котором диурез определяется количеством поступившей в начальную часть канальца жидкости, а не процессами её дальнейшей обработки.

Тип регуляции мочеобразования, зависящий только от объёма первичной мочи, свойственен уже высшим червям, и сохранился без изменения у пресноводных рыб, несмотря на формирование у них гломерулярной почки как показателя прогрессивного развития экскреторных органов осморегуляции.

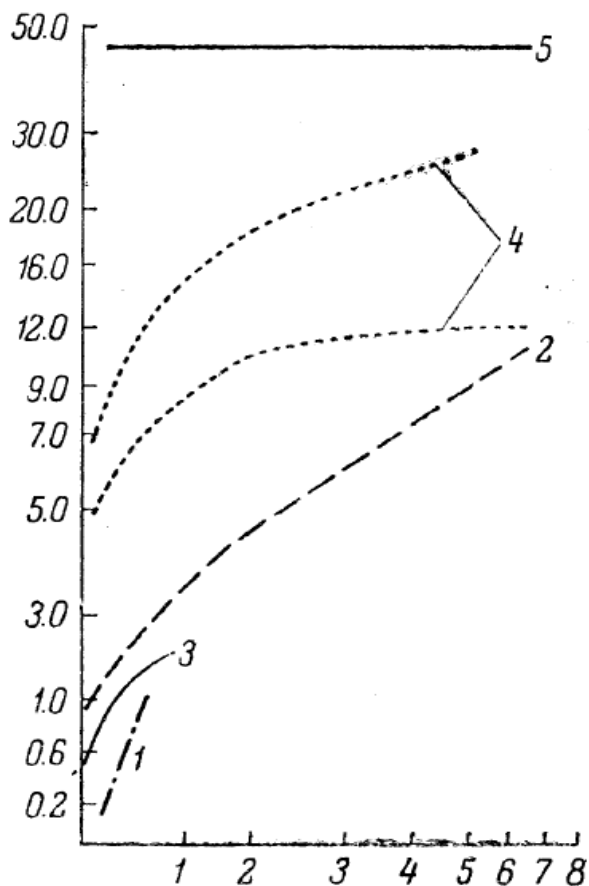


Рис. 2.20. Зависимость размеров диуреза от величины фильтрации.

По оси абсцисс — размеры диуреза (в мл на 100 г веса животного в 1 час; шкала логарифмированная). По оси ординат — величина фильтрации (в мл на 100 г веса животного в 1 час; шкала логарифмированная); 1 — рыбы; 2 — амфибии; 3 — рептилии; 4 — птицы; 5 — млекопитающие. (В.Ф. Васильева, 1960; [33, с. 161]).

В биологической литературе пресноводные животные называются гиперосмотическими животными, "гиперосмотиками" [275], хотя почка у них работает в режиме гипотонической осморегуляции. Но никакого противоречия здесь нет.

Органы осморегуляции у пресноводных рыб обеспечивают гиперосмотичность их внутренней среды относительно пресноводной среды обитания, по отношению к которой рыбы поэтому гиперосмотичны, "гиперосмотики".

Но гиперосмотичность их внутренней среды создаётся освобождением организма от избытка осмотически свободной воды, извлекаемой механизмом гипотонической осморегуляции. Эта характеристика ориентируется на осмотичность мочи относительно плазмы крови.

Пребывание пресноводных животных в воде, бедной натрием, создаёт для них проблему противостояния отрицательному натриевому балансу, поскольку количество натрия, поступающему в организм рыб с водой по осмотическому градиенту всё равно оказывается недостаточным. Поэтому рыбы пополняют запасы натрия реабсорбцией его жабрами из воды, а натрийтранспортирующие системы почки пресноводных рыб установлены на максимальную производительность, чтобы свести к минимуму почечные потери натрия. По Ю.В. Наточину, "... способность почек к транспорту натрия против высокого градиента и выделению мочи с минимальной его концентрацией в полной мере сформировалась в процессе эволюции уже у низших позвоночных животных" [146, с. 55]. Это означает, что довольно эффективное энергообеспечение трансмембранного переноса натрия — 22-29 ммоль натрия на 1 ммоль кислорода — уже было достигнуто у низших позвоночных и в ходе дальнейшей эволюции осталось без изменения [146, с. 201]. У пресноводных рыб концентрация натрия

составляет в плазме крови 90-92, в моче – 5,5-4,0 мэкв/л, но может доходить до следовых количеств – 1,0 мэкв/литр, а отношение U_{Na}/P_{Na} – до 0,06-0,04 [49, с. 166 и 175]. Из 304 мэкв Na/100 г веса тела/час, профильтровавшихся в клубочках, реабсорбируемое в канальцах их количество составляет 300 мэкв в той же единице измерения.

Конечно, натрийреабсорбирующая способность канальцев рыб соизмерима лишь с небольшой у них величиной клубочковой фильтрации, небольшой величиной фильтрационной загрузки натрием и является далеко не совершенной в связи с холоднокровностью этих животных, снижающих активность ферментов окислительного метаболизма, и относительно небольшим количеством их в клетке. Поэтому установка реабсорбционной способности почек пресноводных рыб на максимальную производительность ещё не означает совершенства почечного участия в эффективном сохранении натриевого баланса. Усиление гидремии приводит к увеличению клубочковой фильтрации и ускорению потока мочи в канальцах. В этих условиях канальцы почки уже не в состоянии справиться с возросшей натриевой нагрузкой, содержание натрия в моче возрастает, что вместе с увеличением размеров диуреза приводит к значительной потере натрия с мочой (рис. 2.21).

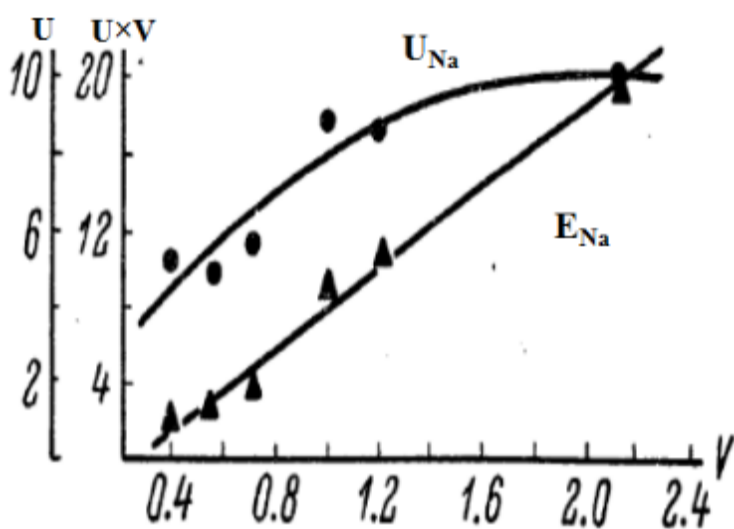


Рис. 2.21. Зависимость натрийуретической функции почки карпа от диуреза.

По абсциссе – диурез в мл/100 г веса тела/час; по ординате U и точки – концентрация натрия в моче в мэкв/л. По ординате – $U \times V$ и треугольники – выведение натрия в мэкв/100 г веса тела/час; (А.Г. Гиневский, 1963; [49, с. 196]).

Характер работы почек при водном диурезе у пресноводных рыб напоминает поведение проксимальных канальцев почек у млекопитающих при развитии осмотического диуреза: усиленный поток мочи и большое поступление натрия к ним сопровождается недостаточной реабсорбцией натрия в них, что приводит к повышенной нагрузке натрием дистальных сегментов нефрона и создает предпосылки к развитию солевого диуреза.

Способность почек пресноводных рыб извлекать натрий против высокого осмотического градиента в пределах небольших размеров диуреза можно рассматривать как зачаточную способность почки к

раздельной регуляции выделения натрия и воды. Тем не менее невозможность почек пресноводных рыб к полноценному раздельному выведению натрия и воды при больших размерах диуреза связано с отсутствием интратенального механизма по обеспечению баланса между профильтрованным и реабсорбированным количеством натрия.

Отсутствие у пресноводных рыб экологической проблемы в виде гипернатриемии объясняет отсутствие у них совершенных механизмов по удалению избытка натрия, что является ещё одним проявлением несостоятельной способности почки к раздельной регуляции экскреции натрия и воды. Поэтому рыбы приспособляются к избытку воды легче, чем к избытку соли. Гипернатриемия, создаваемая экспериментально внутривенным введением гипертонических растворов хлористого натрия или помещением их в гипертоническую среду, воспринимается организмом рыб как относительная дегидратация.

В связи с этим клубочковая фильтрация и величина диуреза существенно снижаются, количество экскретируемого с мочой натрия не увеличивается и гипернатриемия купируется развитием гидремии за счет усиленного накопления во внутренней среде организма воды, поступающей извне по осмотическому градиенту. Диурез и содержание в нём натрия снижаются, тогда как уровень натрия в крови повышается. Так, до нагрузки натрием у пресноводного карпа концентрация в крови натрия равнялась 90 мэкв/л, диурез 1,31 мл/100 г веса в тела/час, выделение натрия 3,4 мэкв/100 г веса в тела/час, что составляло 1,7% от профильтрованного количества. Через 30 мин после нагрузки натрием эти же характеристики в тех же единицах измерения имели следующие показатели: 130 – 0,33 – 0,66 – и 0,7. Практически, никакой компенсаторной реакции не происходило. Лишь потом почка начинала выделять большой объём мочи с повышенным содержанием (но не концентрацией) в ней натрия [49, с. 197].

Исторически возникший приоритет регуляции объёма над регуляцией натрия сохранился как принцип работы почки и системы осморегуляции в целом на последующих ступенях развития животных и был подмечен Дж. Гэмблом в закономерностях нарушения осморегуляции при экспериментальных исследованиях и патологии у человека [97, с. 52; 372].

Гидрурический механизм осморегуляции почки пресноводных является удобной моделью для демонстрации способов изучения осморегулирующей функции почки. Так как в крови рыб содержится

малое количество мочевины, то осмоляльность мочи создаётся преимущественно натрием, а осмотически свободная вода практически является свободной от натрия водой. Понятие о такой фракции воды, хотя такое же виртуальное, как и понятия об осмотически свободной воде, её клиренсе или транспорте, но полезное для понимания процессов и принципа работы почки, было предложено Ю.В. Наточиным [167]. Клиренс безнатриевой воды обозначается $C_{H_2O}^{Na}$. Величина его рассчитывается так же, как и величина C_{H_2O} , по формуле: $C_{H_2O}^{Na} = V \times (1 - U_{Na}/P_{Na})$, где отношение U_{Na}/P_{Na} означает концентрационный индекс натрия.

Почки рыб уже имеют ренин-ангиотензинную систему и выделяемый окологломерулярными клетками ренин является видоспецифическим гормоном, не вызывающим прессорных реакций у позвоночных животных. У рыб ренин продуцируется ещё, вероятно, в тельцах Станниуса – двух микроскопических образованиях на каудальной части каждой из почек рыб, удаление которых приводит к выраженным нарушениям водно-солевого гомеостаза. Роль минералокортикоидов у рыб изучена недостаточно, но установлено, что главный минералокортикоид млекопитающих – альдостерон – на рыбах неэффективен. Кортизол и кортикостерон причастны к процессу осморегуляции: первый – влиянием на реабсорбцию натрия в почечных канальцах, второй – подавлением гломерулярной фильтрации. Из гипофиза рыб выделен тот же спектр гормонов, что и у высших животных. Однако их физиологические эффекты у рыб отличаются от таковых у высших позвоночных животных, что относится и к вазопрессину, и окситоцину [81].

Учитывая отсутствие изменений в работе почек пресноводных рыб при изменении солёности окружающей среды можно предполагать низкую эффективность у рыб системы осморегуляции, сводящейся к влиянию на величину клубочковой фильтрации как единственному способу воздействия на характер мочеобразования. Основные же эффекты гормональной системы проявляются на других системах жизнеобеспечения рыб.

Аргинин-вазопрессин рыб не действуют и на почку млекопитающих. Однако небольшое изменение структуры этого гормона приводит к повышению $T_{H_2O}^C$ в почке крысы. Это иллюстрирует известную в истории органического мира ситуацию случайного возникновения биологически активных органических веществ за десятки и сотни миллионов лет до того, когда эволюция найдет им должное применение. Как доказательство сказанному можно привести ещё физиологическую неактивность кальцитонина лососевых относи-

тельно кальциевого обмена у них, обнаруживающего выраженный остеотропный эффект у млекопитающих, или отсутствие действия образующихся у рыб тиреоидных гормонов – Т2, Т3 и Т4 – на их основной обмен.

2.4.3. Амфибии

Геологические катаклизмы последующих периодов палеозойской эры – опускание континентов, горообразование, периоды катастрофических засух и дождей – значительно сократили пресноводные ареалы, привели к развитию болот с низким содержанием кислорода в воде и заиленных поверхностей, положив конец на пресноводном образе жизни как условия для продолжения эволюционного прогресса. Животным надо было либо переселяться в солёные воды палеозойского океана, либо, научившись дышать воздухом, выбираться на сушу.

Прогрессивная линия эволюционного развития пошла вторым путём: через приспособившихся к воздушному дыханию и к ползанию кистепёрых рыб эволюция создала амфибий – земноводных четвероногих животных, способных часть времени проводить уже на суше, но нуждающихся ещё в водной среде обитания, особенно в период размножения.

Первые амфибии появились ≈ 400 млн. лет назад. Унаследованная от пресноводных рыб их гломерулярная почка, водорасточительная по своей сущности, менее всего была способна обеспечить приспособление первых наземных животных к жизни вне воды. Кроме существенных водных потерь с мочой, восполнение которых на суше представляется проблемой, организм стал терять воду через испарение с кожных поверхностей и при дыхании. Возникшая необходимость борьбы с силой гравитации для удержания собственного веса стимулировала дальнейшее развитие систем по обеспечению организма и органов энергией, включая и сердечно-сосудистую. А это сопровождалось повышением системного артериального давления крови, увеличением органного кровообращения, в том числе и в почке, увеличением фильтрационного давления в клубочках, а тем самым – увеличением размеров клубочковой фильтрации, а значит и диуреза, постоянно удаляющего из организма воду в количестве, не соответствующем с экологической обстановкой. У лягушек артериальное давление крови уже равно 27 и фильтрационного давления в клубочковых капиллярах – 11-12 мм рт. ст., что хотя и значительно ниже,

чем у млекопитающих, но выше, чем у рыб [104, с. 213; 256, с. 355-356].

Дегидратирующим обстоятельством при наземном образе жизни явилась возникшая перед почкой новая задача – необходимость выведения конечных продуктов азотистого обмена. У рыб аммиак удалялся через жабры в окружающую водную среду, и проблемы выделения продуктов белкового обмена у них не существовало. На суше аммиак концентрируется в крови и как токсическое вещество представляет угрозу для организма.

У наземных животных развилось два способа биохимического обезвреживания аммиака: превращение его в мочевую кислоту – так называемый урикотелический тип азотистого обмена, либо в мочевины – урео(пурино)телический тип обмена. Молекула мочевой кислоты содержит в 2 раза больше азота, чем молекула мочевины. Мочевая кислота плохо растворяется в воде, может выделяется в сильно перенасыщенном растворе, в 20 раз превышающей её содержание в крови, и поэтому для своей экскреции требует минимального количества жидкости. Выпадая в осадок из раствора, она вообще теряет осмотические свойства и превращается в инертное с точки зрения осмотического воздействия на ткани вещество. Мочевина, напротив, обладает выраженными осмотическими свойствами, и половина воды, содержащейся в моче наземных животных, расходуется на выделение мочевины.

Объяснение филогенетического предпочтения того или иного способа обезвреживания мочевины было дано сравнительной и эволюционной биохимией. Сравнительная биохимия, воспринявшая с энтузиазмом идею развития, биогенетический закон и теорию рекапитуляции, уже к 30-м годам минувшего века породила эволюционную биохимию, связанную с такими именами, как В.С. Гулевич ("Значение и направление развития сравнительной биологической химии животных", 1933), Дж Нидхэм ("Биохимические аспекты рекапитуляционной теории", 1930), Э. Болдуин ("Введение в сравнительную биохимию", 1948), М. Флоркен ("Биохимическая эволюция", 1947) [132, с. 279-280]. По Дж. Нидхэму, характер азотистого обмена у наземных животных объясняется способом размножения. Развитие яиц, имеющих плохо проницаемую оболочку, возможно лишь при образовании в процессе развития эмбриона мочевой кислоты, быстро выпадающей в осадок и потому не создающих для него проблемы с осморегуляцией. Внутриутробное развитие, при котором эмбрион постоянно снабжается всем необходимым, в том числе и водой, может позволить себе уреотелический тип обмена.

Правда, у амфибий дегидратации, связанной с пребыванием на суше, противостояло значительное поступление жидкости через кожные покровы при пребывании их в воде из-за появления у них кожного дыхания. У пресноводных рыб эта опасность сведена к минимуму, так как кожа покрыта чешуёй и слизью.

Принцип двухэтапного образования мочи оказался столь удачным для обеспечения постоянства внутренней среды организма, что эволюция, несмотря на исходную водорасточительность фильтрационного процесса в клубочках и водные потери, связанные с экскрецией мочевины, а также значительные экстраренальные потери воды, пошла на сохранение этого принципа путём не только усовершенствования каждого из процессов, положенных в основу мочеобразования, но и развития внутрипочечных и системных механизмов осморегуляции, позволившего (принципу) амфибиям приспособиться к новым экологическим условиям и остаться на генеральной последовательности эволюционного развития позвоночных.

Содержание натрия в плазме крови разных представителей пресноводных амфибий составляет 92-112 мэкв/л H_2O ; клубочковая фильтрация – 4,04 и диурез – 2,96 мл/100 г веса тела в час [49, 146]. В пересчете на вес стандартного человека эти показатели эквиваленты R% (по пробе Реберга-Тареева) – 26,8%; экскретируемой фракции воды (как величина, обратная R%) – 73,2%; суточному объёму ультрафильтра – 67,9 л (при 180 л у человека); скорости клубочковой фильтрации – 47,1 мл/мин; минутному диурезу – 34 мл и суточному диурезу – 49, 7 литров.

Почка амфибий осталась гломерулярной, туловищной, лентообразной и по определению сравнительной морфологии – первичной (рис. 2.22).

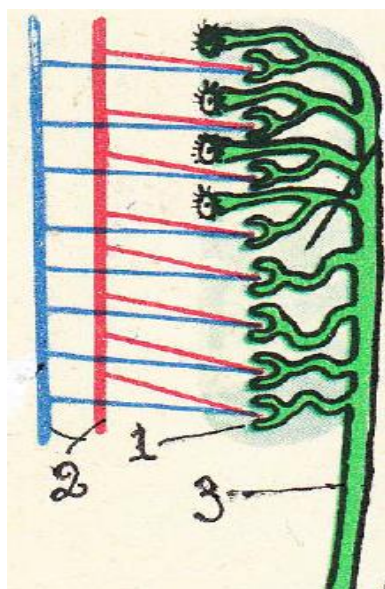


Рис. 2.22. Схема строения почки амфибий: 1 – первичная почка; 2 – кровеносные сосуды; 3 – мочеточник. (С.Н. Наумов, 1965; [181, с. 32]).

План её строения хотя принципиально не изменился, проявляя и на органах выделения свойственное всем позвоночным сохранение единства плана строения, тем не менее приобрёл некоторые отличия от почки пресноводных рыб. Гломерулы стали крупнее в связи с увеличившимся объёмом клубочковой фильтрации; появилась некоторая организация в архитектонике структур – петли проксимальных канальцев и собирательные трубки стали располагаться на

спинной, а клубочки и дистальные каналцы – на брюшной стороне почки. Но часть нефронов ещё сохранила нефростомы, открывающиеся в полость тела.

Почка у амфибий стала кровоснабжаться из двух источников. Во-первых, их клубочки получали артериальную кровь, которая по выходу из клубочка омывала каналцы. Во-вторых, у них появилась ренопортальная система кровообращения, обеспечивающая нефрон кровью из ренопортальной вены на случай недостаточного кровоснабжения почки из артериальной системы (рис. 2.23)

Всасывание воды у амфибий происходило через кожные покровы по осмотическому градиенту, поскольку они, как и пресноводные рыбы, гиперосмотичны окружающей среде. Из-за гипергидратации амфибии, как и пресноводные рыбы, не пьют воды.

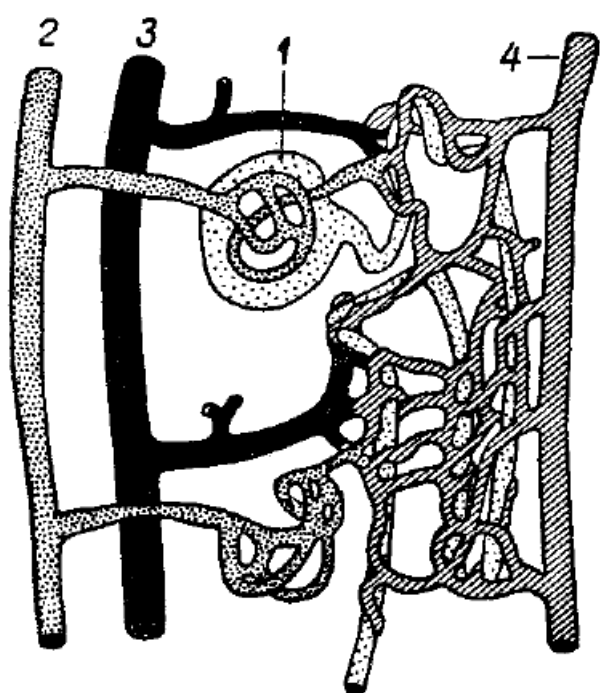


Рис. 2.23. Схематическое изображение кровоснабжения мальпигиева тельца и канальцев лягушки. 1 – мальпигиевый клубочек; 2 – почечная артерия; 3 – почечная вена; 4 – почечно-воротная вена. (Б.Д. Кравчинский, 1958; [104, с. 20]).

По данным А.Г. Гинецинского и его сотрудников, у лягушки в условиях гипергидратации величины клубочковой фильтрации составляют 6,0 мл/100 г веса/час; диуреза – 2,8 мл/100 г веса/час, C_{H_2O} – 2,1 мл/100 г веса тела/час и экскретируемой (относительно величины клубочковой фильтрации) фракции воды,

то есть диуреза, – 43%. Доля C_{H_2O} в диурезе при этом составляет, как и у пресноводных рыб, $\approx 75\%$ (рис. 2.18, с. 69) [49, с. 90 и 188]. При пересчёте этих показателей на вес "стандартного" человека в 70 кг и на 24 часа это соответствует клубочковой фильтрации \approx в 70 мл/мин, объёму суточной фильтрации \approx в 100 литров, суточному диурезу \approx в 47 литров, в котором C_{H_2O} будет составлять ≈ 35 литров.

Таким образом, в почке амфибий, ведущих уже частично наземный образ жизни, мощь гидрурического механизма осморегуляции оказалась намного выше такового пресноводных рыб. Столь мощный гидрурез амфибий обусловлен значительной водной проницаемостью их кожных покровов, выполняющих функцию дыхания, тогда как у пресноводных рыб вся поверхность тела, кроме жабр, покрыта плотной чешуёй. Значительная водная экспансия, которой

подвергаются амфибии, объясняет крупный размер гломерул их почек. Амфибии способны обильно выделять малоконцентрированную мочу. Лягушка может терять ежедневно с мочой и через кожу до 1/3 массы тела.

Прогрессивная эволюция почки у амфибий проявляется в её способности к изменению интенсивности процессов, предохраняющих организм от водных потерь в условиях дегидратации: снижении объёма клубочковой фильтрации – с 6,0 до 3,8, величины диуреза – с 2,8 до 0,8, C_{H_2O} – с 2,1 до 0,25 мл/100 г веса/час и экскретируемой фракции воды в моче – с 43% до 24% относительно величины клубочковой фильтрации [33, 48, с. 90 и 188]. Доля C_{H_2O} в диурезе в этих условиях сокращается до $\approx 30\%$ (рис. 2.18, стр. 69). То есть, амфибии, пребывая на суше, могут почти в 10 раз уменьшать величину C_{H_2O} , сокращая в 3 раза величину диуреза и более чем наполовину содержания в нём осмотически свободной воды.

Более совершенная у амфибий, чем у пресноводных рыб, ответная реакция почек на дегидратацию обнаруживается при анализе связи диуреза с концентрационным индексом осмотических веществ и с величиной клубочковой фильтрации.

Ещё с ранних работ R. Forster (1942) известна прямая пропорциональная зависимость размеров диуреза у лягушек от размера клубочковой фильтрации [369]. Но при уменьшении размеров диуреза менее 0,5 мл/100 гр веса тела/час значения U_{osm}/P_{osm} начинают увеличиваться, что свидетельствует о тенденции к концентрированию мочи, то есть о существовании у амфибий зачатков концентрационного процесса, выражающегося в реабсорбции осмотически свободной воды. Тем не менее, осмоляльность мочи не достигает значений осмоляльности плазмы крови (рис. 2.19, с. 70).

Другим выражением начинающегося становления канальцевой реабсорбции регулятором величины диуреза у амфибий является исчезновение при малых его размерах прямой пропорциональной зависимости диуреза от размеров клубочковой фильтрации, объясняющейся ощутимым теперь влиянием концентрационного процесса, работа которого при бóльших объёмах мочи затухала процессом гипотонической осморегуляции (рис. 2.20, с. 71). Таким образом, появившийся в почках амфибий механизм осмотического концентрирования является зачатком канальцевого типа регуляции мочеобразования и кладет конец монополии клубочковой фильтрации над его контролем.

Однако мощность появляющейся у амфибий функции транспорта осмотически свободной воды ещё мала. Поэтому даже в условиях де-

гидратации она перекрывается мощностью механизма гипотонической осморегуляции и, несмотря на снижение размеров C_{H_2O} , почка амфибий продолжает выделять осмотически свободную воду, создающую гипотоничность мочи.

Ещё одним механизмом противостояния дегидратации с целью более адекватной при этой ситуации осморегуляцией является у амфибий ренопортальная система кровообращения. При гипергидратации вода удаляется значительной ультрафильтрацией её в клубочках. При дегидратации же величины клубочкового кровообращения и клубочковой фильтрации снижаются из-за спазма артериол. Но при этом возрастает ренопортальное кровоснабжение и экскреторная функция не нарушается, поскольку у амфибий мочевины и ряд других веществ удаляются в проксимальных канальцах процессом секреции.

Взросшей в сравнении с рыбами почти на порядок величина клубочковой фильтрации, угрожающей развитием дегидратации, противостояла возросшая не менее, а даже более, способность канальцев к реабсорбции, в первую очередь натрия, связанная с существенным морфологическим усложнением канальцевой части нефрона. Давно сформировавшиеся асимметричные клетки, к коим относятся эпителий канальцев, позволяли проксимальной части нефрона развивать интенсивный и направленный поток натрия и следующей за ним по осмотическому градиенту поток воды, а дистальной части нефрона со свойственной ему водонепроницаемостью и ещё более мощной способностью к реабсорбции натрия против значительных электрохимического и осмотического градиентов образовывать свободную от осмотических веществ воду. У лягушки при фильтрационной нагрузке нефрона ионами Na^+ в 552 мэкв/100 г веса тела/час количество реабсорбированного натрия составляет 550 мэкв в той же единице измерения [49, с. 177].

Поскольку относительный вес почек (в % к весу тела животных) у всех классов позвоночных примерно один и тот же – у миноги – 0,55, у лягушки – 0,38, у крысы – 0,67 и у новорождённого ребенка – 0,66 – нарастание количественных характеристик процессов мочеобразования у амфибий (а также у вышестоящих классов животных) может быть объяснено только их функциональным усовершенствованием как органа осморегуляции [159].

Почка пресноводных амфибий (лягушка) послужили моделью для решения вопросов окислительного метаболизма, обеспечивающего транспорт натрия против высокого трансканальцевого градиента. Нарастание ферментативной активности энзимов обеспечения транспорта натрия могло быть проявлением генерализованного по-

вышения окислительного обмена в клетке, а могло носить избирательный, специфический характер, имеющий отношение только к натрию [49, 142].

Гистохимическое исследование профиля ферментов окислительного обмена в почках амфибий указало на второй путь как на составляющий эволюционную закономерность. Было выявлено повышение функциональной активности окислительных ферментов не вообще, а только специфических дегидрогеназ, связанных либо с транспортом натрия, либо с участием в обработке других биохимических субстанций (глюкозо-6-фосфата, глутамата, малата и проч.).

У амфибий сукцинатдегидрогеназная активность в проксимальном канальце составляет 25,0 против 106,0 у.е. в дистальном сегменте, соответствуя эволюционной закономерности преобладающей локализации активности ферментов, имеющих отношение к активному транспорту натрия против высокого градиента натрия, в дистальных сегментах нефрона [146]. Эта закономерность была потом подтверждена и на других классах позвоночных.

Суммарная ферментативная активность сукцинатдегидрогеназы в ткани почки амфибий в 5 раз выше таковой почки пресноводных рыб, отражая увеличение объёма проксимальной реабсорбции натрия в связи с увеличившимися размерами клубочковой фильтрации [49, с. 174]. Однако в отличие от дистального сегмента перенос натрия в проксимальном отделе совершается против небольшого электрохимического и осмотического градиентов, хотя количества натрия, реабсорбируемого в нём, составляют от половины до $\frac{2}{3}$ от профильтрованного в клубочках (фильтрационной загрузки натрия).

Эволюционная закономерность проксимальной реабсорбции натрия, которая проявилась в почках амфибий, заключается в постепенном увеличении её объёма как в абсолютных, так и в относительных к размеру фильтрации количествах, причём в известной степени стабилизированных, придавших ей (проксимальной реабсорбции) определение обязательной, облигатной.

В результате значительно уменьшенного объёма мочи, поступающей к дистальные сегменты нефрона, количества содержащегося в ней натрия становится соизмеримы с возможностями осмотической работы дистального отдела нефрона, занимающегося факультативной реабсорбцией натрия, обеспечивающей осмотический и водно-солевой гомеостаз.

Поскольку уровни ионного транспорта отдельной клетки сегмента нефрона сопоставимы у различных видов животных, как уже об этом говорилось, то возрастание суммарной мощности дегидрогеназ

янтарной кислоты связано с увеличением числа ферментативных комплексов в клеточных структурах канальцевого эпителия, что и проявляется в морфологической гетерогенности отделов нефронов.

Несмотря на возросшее морфологическое и функциональное усложнение почки амфибий, у них, как и у пресноводных рыб, существует проблема сбережения натрия в организме. В натриевый и водный обмены у них вовлечён мочевой пузырь, стенка которого в функциональном отношении аналогична стенке собирательных трубок почки млекопитающих [141, 175, 212, 440], приобретая водонепроницаемость в условиях гипергидратации, но оставаясь способной реабсорбировать из мочи ионы натрия. В случае дегидратации под влиянием гормонов нейрогипофиза из мочи мочевого пузыря всасывается вода, и этот процесс обеспечивается встраиванием аквапоринов в апикальную мембрану эпителия мочевого пузыря [316, 380].

В противостоянии возрастанию натриуреза, сопутствующему водному диурезу, почка амфибий столь же беспомощна, как и у пресноводных рыб. Ответная реакция почки на гипергидратации протекает у обоих классов позвоночных по одной схеме: увеличение размеров клубочковой фильтрации; повышенная нагрузка натрием проксимального канальца с уменьшением количества реабсорбированного натрия; возрастание загрузки натрием дистального сегмента нефрона также с увеличением количества избежавшего реабсорбции натрия; повышение содержания натрия в моче, что с возрастанием величины диуреза сопровождается увеличением натриуреза. Как и у пресноводных рыб, почка амфибий не может отдельно регулировать выделение натрия и воды, и увеличивая гидрурез, теряет натрий (рис. 2.24).

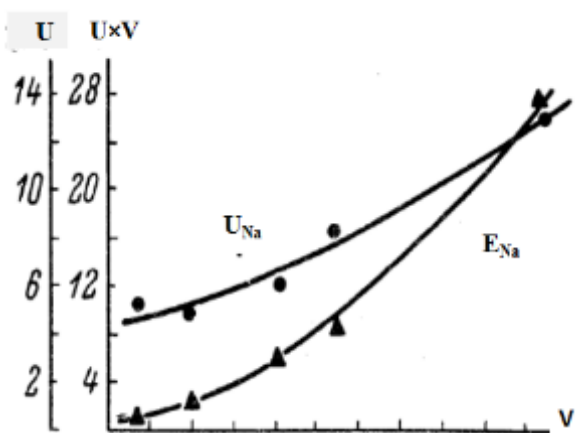


Рис. 2.24. Зависимость натриуретической функции почки лягушки от диуреза.

По абсциссе – диурез в мл/100 г веса тела/час. По ординате U и точки – концентрация натрия в моче в мэкв/л; по ординате $U \times V$ и треугольники – выведение натрия в мэкв/100 г веса тела/час. (А.Г. Гинецинский, 1963; [49, с. 196]).

Аналогичная ситуация низкой эффективности почечных механизмов регуляции экскреции натрий обнаруживается у амфибий, как у пресноводных рыб, в ситуации с гипернатриемией. В исходном состоянии уровень плазменного натрия составляет 92,0 и величина диурез – 0,46 мл/100 г веса тела/час; выделение натрия – 2,3 мэкв/100 г

веса тела/час, что составляет 1,3% к фильтрационной нагрузке натрия. Через 30 мин. после нагрузки натрием показатели тех же характеристик работы почки в тех же единицах измерения составляли 115; 0,18; 0,63 и 1,2. То есть, на фоне поднявшегося уровня натрия в крови размеры диуреза, абсолютного количества экскретируемого натрия и экскретируемой его фракции снизились.

Для образования осмотически свободной воды помимо активной работы канальцевого эпителия по реабсорбции натрия необходимо существование водонепроницаемости дистальной части нефрона, препятствующей перемещению воды вслед за реабсорбируемым натрием. Пресноводные организмы, столкнувшиеся с опасностью обводнения, гипергидратации должны были обладать механизмами противодействия ей.

Диуретической способностью обладают простагландины, относящиеся к широкому классу так называемых аутокоидов – низкомолекулярных биологически активных веществ, обеспечивающих только локальное, межклеточное ауто- или паракринное взаимодействие в связи с быстронаступающим их разрушением.

Было высказано предположение, подтвердившееся экспериментальными исследованиями, о возможном участии аутокоидов в осморегуляции у позвоночных на ранних этапах эволюции [144, 145, 289]. Миграция предков позвоночных в пресные водоемы и обитание в них низших позвоночных должна была сопровождаться развитием клеточных механизмов противодействия осмотической проницаемости воды, способностью клетки, соприкасавшейся с гипотонической средой, поддерживать водонепроницаемость. Наличие таких субстанций можно предполагать уже у рыб. Но наиболее подходящими объектами для их изучения оказались кожа и стенка мочевого пузыря амфибий [141].

Открытие и изучение простагландинов началось с конца 60-х годов минувшего века. Простагландины относятся к группе эйкозаноидов – окисленных производных полиненасыщенных жирных кислот (эйкозотриеновой; арахидоновой (эйкозотетраеновой) и тимнодоновой (эйкозопентаеновой) (рис. 2.25).

Эти местнообразующиеся практически во всех тканях под воздействием различных эндокринных и паракринных факторов *in vivo* и *in vitro* сигнальные молекулы короткодистантного действия, не запасаются в клетках, а секретирующиеся, быстро разрушаются и принимают участие в клеточных и тканевых процессах физиологической регуляции путем ауто- и паракринной передачи сигналов [12, 64].

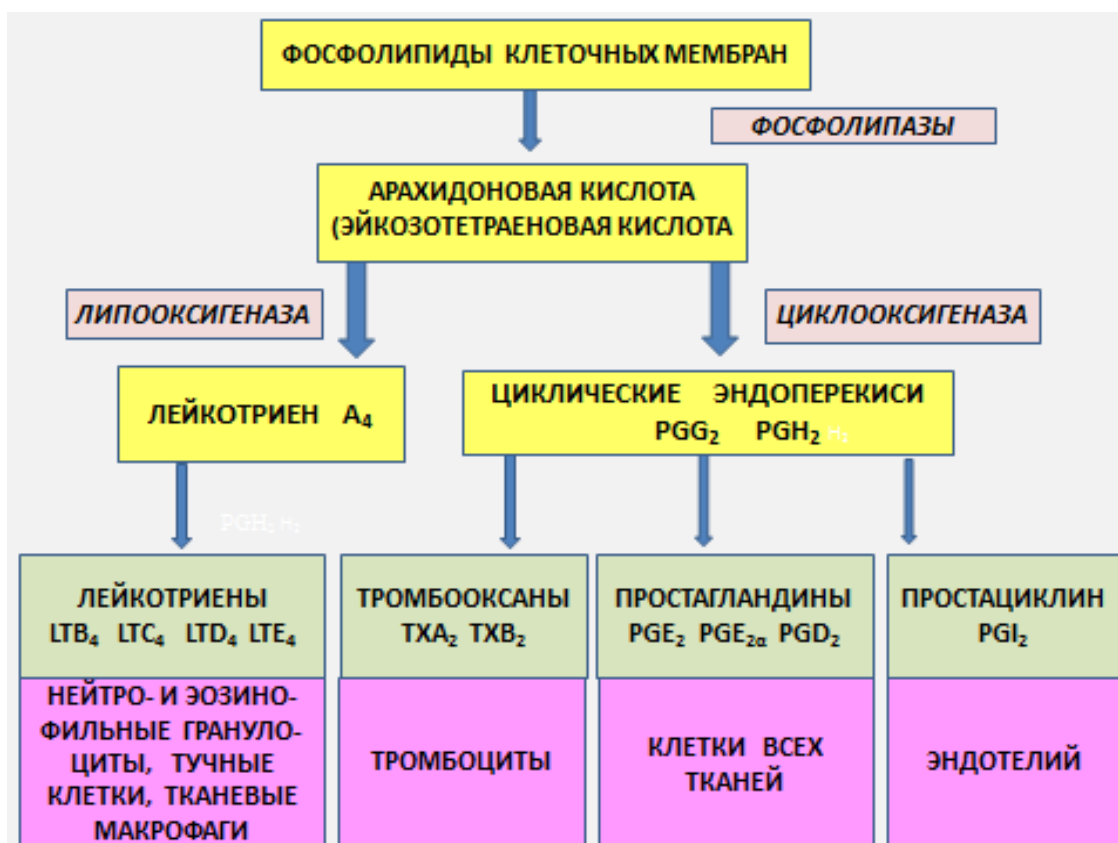


Рис. 2.25. Образование производных арахидоновой кислоты (эйкозаноидов).

Аутокринность действия, свойственная не только эйкозаноидам, но и многим биологически активным веществам, объясняет их характеристику ещё и как аутокоидов (*resp.* – аутокоидов), к которым причисляются гистамин, серотонин, ангиотензин, нейротензин, оксид азота, вазоактивные пептиды (ангиотензин II, брадикинин и др.), а также ряд цитокинов.

Довольно простая структура субстратов для синтеза эйкозаноидов в виде полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов плазматических мембран, достаточность даже механических воздействий на клетку и её набухания для активации фосфолипаз [283] делает возможным появление этих молекул на заре развития клетки и потому довольно раннюю эволюционную их причастность к физиологическим механизмам регуляции водного, электролитного и осмотического гомеостаза первоначально самой клетки, а в последующем – и целого организма.

Изучению почечных эффектов простагландинов в немалой степени способствовал удачный выбор модели для этого исследования. Им оказалась стенка мочевого пузыря пресноводных амфибий, в функциональном отношении тождественная стенке собирательных трубок [141, 175, 212, 440]. Многократное отмывание слизистой мочевого пузыря лягушки в отсутствии АДГ приводило к возрастанию его во-

допроницаемости, аналогичной таковой при действии АДГ. Это позволило сделать вывод о существовании у осморегулирующего эпителия постоянной локальной продукции в очень низких концентрациях физиологически активных веществ – аутокоидов, оказавшихся простагландинами и вызывающими в противоположность АДГ водонепроницаемость эпителия, теряющуюся в связи с их утечкой при отмывании ткани. Она достигается инактивирующим действием простагландинов E_2 ($ПГЕ_2$) на аквапорины (водные каналы). Этой способностью простагландинов объясняется развитие водонепроницаемости в дистальных отделах нефрона, препятствующей при реабсорбции натрия транспорту воды в интерстиций почки, остающейся в просвете нефрона в виде осмотически свободной воды.

Из всех эйкозаноидов наибольшими натрийуретическим и диуретическим эффектами обладают простагландины, особенно $ПГЕ_2$ [12, 64, 89, 141, 145, 171, 175, 289, 245]. В почках простагландины образуются как в корковом, так и в мозговом слое почек, и к их синтезу причастны мезангиальные и интерстициальные клетки, а также эпителий почечных канальцев. Простагландины рассматриваются функциональными антагонистами в отношении физиологических эффектов аргинин–вазопрессина и ангиотензина, приводя к снижению осмотического давления в мозговом веществе почки и снижению осмоляльности мочи (рис. 2.26).

Экспериментально на лягушках было показано, что набухание эпителиальных клеток стенки их мочевого пузыря, вызванное поступлением в них воды, влечёт повышенную секрецию $ПГЕ_2$, блокирующего встраивание аквапоринов в апикальную (люминальную) плазматическую мембрану, снижение осмотической проницаемости воды и противодействие поступлению воды в тело животных. Повышение секреции $ПГЕ_2$ вызывается также действием АДГ, приводящим к набуханию клетки. Дополнительно к аутокринной защите от водной экспансии секреция $ПГЕ_2$ во внеклеточную жидкость обеспечивает и паракринное звено этой же защиты в тех структурах канальцев, которые непосредственному воздействию водной экспансии не подвергаются [141, 289].

Натрийуретический эффект простагландинов вызывается как снижением фильтрационной загрузки натрия при падении артериального давления в клубочках, так и уменьшением реабсорбции натрия в толстом восходящем отделе петли Генле и собирательных канальцах мозгового слоя в связи с ингибирующим действием простагландинов на АВП-вызванный трансэпителиальный перенос натрия. Как было показано работами Ю.В. Наточина, блокада $ПГЕ_2$ реабсорбции ионов

в этом отделе нефрона может не сопровождаться угнетающим их действием на тоже вызванную АВП реабсорбцию осмотически свободной воды в рядом лежащих собирательных трубках [141, 171].



Рис. 2.26. Известные взаимодействия простагландинов с механизмами концентрирования мочи. (М.Ж. Данн, 1987; [64] с изменением).

Примечательно, что продукция эпителиальной ткани мочевого пузыря лягушки эйкозаноидов, причисляющихся к эволюционно ранним регуляторам осмоляльности самих клеток и внутренней среды организма, совпадает с функциональным "застреванием" развития мышечной ткани этого органа у взрослых лягушек на эмбриональной стадии развития гладкой мускулатуры, когда она ещё не потеряла способности реагировать на эффекты задних корешков спинного мозга, т.е. ещё сохраняет антидромность, но уже приобрела способность реагировать на влияние передних корешков [196]. Иными словами, мышечная ткань находится на переходной стадии, которая характеризуется началом влияния на неё нервного прибора.

Нейрогипофизарные гормоны обнаружены у всех классов позвоночных животных уже в конце 30-х годов минувшего века [384]. Почка амфибий реагирует на гипофизарные вытяжки животных своего класса антидиуретической реакцией, аналогичной их реакции на дегидратацию, тогда как почка рыб не отвечает антидиуретическим эффектом на собственный гормон, как она не отвечает и на дегидратацию [383].

Простагландины, особенно ПГЕ₂, являются сильным антагонистом антидиуретического эффекта аргинин-вазопрессина (АДГ) как в почках млекопитающих, так и на мочевом пузыре амфибий. Механизм этого явления прояснился в последнее десятилетие. На мочевом пузыре амфибий была изучена локализация рецепторов вазопрессина, действий его и агонистов V₁- и V₂-рецепторов. Опыты на мочевом пузыре лягушки показали, что его эпителий реагирует на АДГ сходным образом с эпителием собирательных трубок позвоночных, увеличивая водопроницаемость в 50 и более раз [141, 175, 176, 177].

Эпителий мочевого пузыря лягушки оказался моделью и для изучения действия АДГ (АВП), повышение уровня которого вызывает повышение его осмотической проницаемости [36].

На почках амфибий было установлено, что на базолатеральной мембране эпителиальных осморегулирующих клеток (мочевой пузырь, связующий отдел нефрона, главные клетки собирательных трубок) имеются V₂-рецепторы вазопрессина, после взаимодействия которых с гормоном увеличивается концентрация цАМФ. Этот вторичный посредник активизирует механизмы внутриклеточной сигнализации, что в конечном итоге приводит к встраиванию на люминальной мембране этих же клеток водных каналов – аквапорина 2 (AQP2) [316, 380].

ПГЕ₂-обусловленная водонепроницаемость создаётся либо инактивацией AQP2 [177], либо их эндоцитозом [346], что прекращает поступление воды из окружающей среды в клетку через её люминальную мембрану.

Кроме того, оказалось, что эффект действия АДГ и его аналогов, а также других аутокоидов сопровождается набуханием клеток, на которое срабатывает повышение секреции ПГЕ₂, противодействующее антидиуретическому эффекту АДГ. Противостояние ПГЕ₂ аргинин-вазопрессину достигается также блокадой на люминальной поверхности аквапоринов. Этим обеспечивается не только смягчение осморегулирующего эффекта гормонального воздействия, но и включение в него значительно бóльшего количества клеток, чем непосредственно испытывающих воздействие осмотического градиента, чем достигается более адаптивная реакция организма.

ПГЕ₂ блокируют образования аквапоринов на люминальной поверхности эпителиальных клеток структур дистального нефрона, обеспечивают их стабильную водонепроницаемость как одного из обязательных условий образования осмотически свободной воды. Водонепроницаемость этого отдела канальцев прослеживается уже в метанефридиях круглых червей и всех последующих классов живот-

ных основной линии развития, приведшей к возникновению человека – пресноводных рыб, амфибий, рептилий и млекопитающих.

Ещё один "вклад" амфибий в выявление закономерностей функциональной эволюции почек заключается в том, что именно на них А. Ричардсом впервые в 1924 году были проведены микропункционные исследования нефронов, показавшие идентичность осмотичности ультрафильтрата и содержимого проксимальных канальцев. Эти исследования внесли большой вклад в формирование окончательных представлений о механизме мочеобразования [465, 466].

Закономерности локализации в нефроне амфибий ферментов окислительного обмена, особенности функционирования их нефронов, молекулярные механизмы почечного действия АДГ, аутокоидов, способы образования аквапоринов (AQP) оказались у амфибий в такой степени сходными с таковыми в почках теплокровных млекопитающих, что могут служить эволюционным доказательством принадлежности амфибий к основному стволу развития млекопитающих, почему животные этого класса позвоночных служат моделью для изучения локальных и системных эффектов механизмов осморегуляции у человека.

Амфибии являются первыми животными, почка которых стала основным органом выделения продуктов азотистого обмена. У них аммиак выводится из организма в виде мочевины. Если у рыб среди продуктов азотистого обмена, удаляемых с мочой, на долю аммиака приходилось 56%, и мочевины – 5,7%, то у амфибий (лягушка) эти значения стали противоположными – 15 и 82% соответственно. Концентрационный индекс осмотических веществ (U_{osm}/P_{osm}) составляет у амфибий 0,25. При такой мощности осморегулирующего процесса для выделения 20 мосм/сутки мочевины амфибии потребуется 266 мл мочи. Противодействуя гипергидратации, их почка выделяет в сутки около 700 мл мочи, и это количество значительно перекрывает потребности в воде, связанное с удалением мочевины [49, с. 113-116]. Причём мочевина у амфибий секретировается в канальцах, приводя к 34-кратному превышению концентрации её в моче, почему её клиренс намного превосходит величину клубочковой фильтрации. Таким образом, в связи со значительным периодом пребывания амфибий в воде и значительной величиной диуреза удаление мочевины не потребовало от их почек какой-либо дополнительной работы.

Но у амфибий почка была уже сформированным гломерулярным образованием, работающим по устоявшемуся принципу двух-этапного образования мочи с совершенным механизмом гипотонической осморегуляции и наметившимся развитием концентрационного

процесса на фоне не только появившихся, но уже и закрепившихся в функциональной и морфологической организации амфибий молекулярных механизмов действия местных и системных регуляторов осмотического равновесия.

К возникновению этого уровня почечной и системной регуляции осмотического равновесия экскреция продуктов азотистого обмена не имела никакого отношения, и приобретение почкой способности к экскреции мочевины никоим образом не сказалось на осморегулирующем предназначении почки как кардинальном для неё. Это даёт основание утверждать, что клиническое представление об азотвыделительной способности почки как для основной не имеет под собой эволюционного обоснования. Однако осмотические свойства мочевины придали ей потенциальную возможность в последующем превратиться в одно из дополнительных условий усовершенствования фильтрационного процесса и развития процесса осмотического концентрирования мочи.

2.4.4. Пресмыкающиеся

Всё то же "... беспокойство, охота к перемене мест, весьма мучительное свойство ...", которое влекло прибрежных палеозойских морских животных в пресные воды, превратив их в рыб, а рыб – на сушу, превратив их в амфибий, толкало последних к освоению отдалённых от водоёмов пространств и приспособлению к безводному существованию, к чему подстёгивали ещё меняющиеся климатические условия – сухость климата, сокращение заболоченных пространств, уменьшение площади влажных и возрастание доли сухих биотопов. Проблем, вставших перед организмами, решивших полностью порвать с водной средой обитания, было ничуть не меньше, чем перед их отдалёнными предками, некогда осмелившимися переселиться в пресные водоёмы, а потом попытавшимися часть времени проводить на суше.

Животными, удачно разрешившими проблему размножения на суше и ставшими первыми полностью наземными позвоночными, были рептилии (пресмыкающиеся), появление которых ≈ 320 млн. лет назад пришлось на средний каменноугольный период. Для рептилий, полностью разорвавших цепи, связывающие их с водой, прекративших осмотические отношения со средой обитания, подвергающихся риску высыхания и вынужденных теперь искать источники

водоснабжения, проблема дегидратации была ещё более острой, чем для амфибий.

Кожные покровы у рептилий не пропускают в организм воду даже при нахождении их в пресной воде. Соли и воду они получают в основном с пищей, хотя в регуляции водного и солевого состава принимают участие и другие органы (глотка, слизистая клоаки).

Функциональное совершенствование почки у этих животных шло по уже намеченному эволюцией пути – сохранности принципа двух-этапного образования мочи с совершенствованием механизмов его обеспечения соответственно условиям экологии; более сбалансированного клубочково-канальцевого равновесия в работе почки; сохранности механизма осмотического разведения мочи, то есть гидрурической функции и, естественно, усовершенствования механизма концентрирования мочи, то есть способности почки в условиях дегидратации уменьшить C_{H_2O} либо вообще её прекратить.

Морфологически почка рептилий из лентовидных образований своих предшественников, несущих известную степень сегментарности, превратилась в сферическое образование, располагающееся в тазовой части организма. В сравнительной морфологии она получила определение вторичной (тазовой) почки – метанефрос, – которым характеризуется и почка млекопитающих (рис. 2.27).

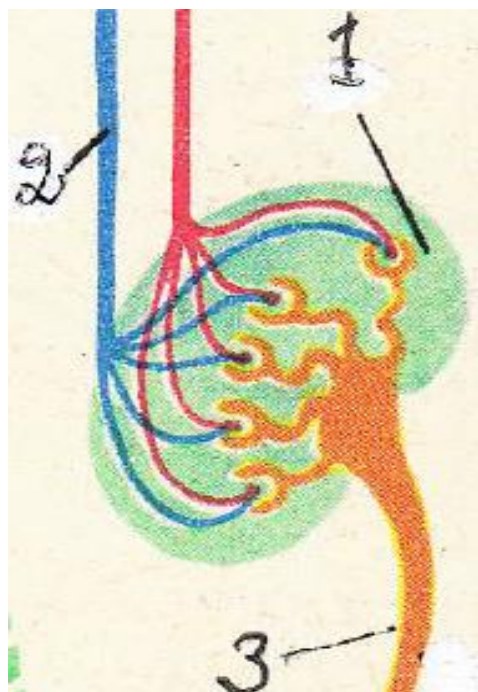


Рис. 2.27. Схема гломерулярной почки рептилий: 1 – вторичная почка; 2 – кровеносные сосуды; 3 – мочеточник. (С.Н. Наумов, 1965; [181, с. 16]).

В связи с меньшей водной нагрузкой и исчезновением проблемы гипергидратации почечные гломерулы уменьшились в размерах в сравнении с пресноводными рыбами и амфибиями и стали содержать некоторое количество соединительной ткани. Канальцы нефронов полностью утратили нефростомы, хотя ренопортальная система продолжала ещё функционировать.

У рептилий осмотическое давление и содержание натрия в крови, а также показатели ряда других характеристик водно-солевого обмена аналогичны таковым у представителей предшествующих классов позвоночных: содержание плазменного натрия – 122,0 мэкв/л; осмотическое давление плазмы крови – 310 мосм/кг

H₂O, диурез – 0,33 и размеры клубочковой фильтрации – 1,42 мл/100 г веса тела/час [49].

При пересчёте на "стандартного" человека в 70 кг эти величины эквиваленты размерам клубочковой фильтрации в 16,5 мл/мин, или 23,9 л/сутки, и диурезу в 3,8 мл/мин., или 5,5 л/сутки. Экскретируемая фракция воды составляет 23,2%, а реабсорбция, как величина, ей обратная – 76,8%.

По данным О.А. Гончаревской (1975), Т.Р. Рузиева (1994) у представителей рептилий в почке впервые в эволюции обнаруживаются две популяции нефронов – поверхностные и глубокие [53, 232]. Почки рептилий не имеют ещё четкой дифференциации на корковое и мозговое вещество, у них отсутствуют пирамиды почек, хотя уже появляются отдельные структуры мозгового вещества – интерстициальные клетки. В канальцах почек удлиняется связующий отдел, что свидетельствует о совершенствовании морфологических структур, обеспечивающих способности почек рептилий к осмотическому концентрированию мочи, наметившемуся с амфибий. Образование двух популяций нефронов рассматривается Ю.В. Наточиным [146] как предпосылка для морфологического усложнения гломерулярной почки и образования мозгового слоя, в который будут опускаться петли глубоких нефронов.

Характерной особенностью проксимальных канальцев почки являются расширенные межклеточные пространства. Межклеточные же пространства в дистальном сегменте сужены в ситуации образования в почке гипотонической мочи. Эти морфологические особенности хорошо согласуются с гиалуронидазной теорией действия АДГ А.Г. Гинецинского и влияния состояния внеклеточного матрикса на водопроницаемость тканевых структур.

Как и у представителей предшествующих классов позвоночных, клетки дистального сегмента нефрона содержат большее количество внутриклеточных органелл (митохондрий), что позволяет выполнять им больший, чем в проксимальном сегменте, объём осмотической работы. Суммарная активность сукцинатдегидрогеназы в почках рептилий выше, чем у амфибий: 0,006 против 0,005 у.е. соответственно. Поскольку объёмы клубочковой фильтрации и проксимальной реабсорбции у рептилий ниже, чем у амфибий, возрастание активности ферментов окислительного метаболизма, обеспечивающих транспорт натрия, указывает на существенное возрастание мощности натрий-транспортирующих систем в целом у этого класса позвоночных. Сукцинатдегидрогеназная активность проксимальных и дистальных

отделов нефронов в почке рептилий составляет 38,0 и 83,0 у. е. соответственно.

По данным А.Г. Гинецинского и его сотрудников, у черепахи в условиях гипергидратации величины клубочковой фильтрации составляют 1,6, диуреза – 0,7, экскретируемой фракции C_{H_2O} – 0,4 мл/100 г веса/час, а экскретируемой фракция воды – 44% относительно величины клубочковой фильтрации. На долю C_{H_2O} в диурезе при этом приходится $\approx 50\%$ (рис. 2.18, с. 69) [33, 49, с. 90 и 188]. Меньшие, чем у амфибий, размеры клубочковой фильтрации и показателей C_{H_2O} обусловлены исчезновением для рептилий угрозы водного отравления, для борьбы с которым и были нужны значительные размеры этого процесса у амфибий. Роговой покров рептилий способствует сохранению воды в теле: клубочки почки рептилий мелкие и отфильтровывают воды из крови меньше, чем крупные клубочки пресноводных рыб и амфибий.

В условиях дегидратации у черепахи происходит снижение величин клубочковой фильтрации – до 0,5, диуреза до 0,08; C_{H_2O} – до 0,02 мл/100 г веса тела/час, и экскретируемой фракции воды – до 16% относительно размера клубочковой фильтрации (рис. 2.18, стр. 69). Доля C_{H_2O} в диурезе опускается до 25%. [33, 49, с. 90 и 188].

Концентрационный индекс осмотических веществ (U_{osm}/P_{osm}), в естественных условиях имеющий значения 0,3–0,5, начинает приближаться, как и у амфибий, к 1,0 при значительном снижении размеров диуреза, указывая на существование концентрационного механизма, но мощности которого ещё недостаточно для продукции концентрированной мочи (рис. 2.19, с. 70). Почка рептилий в условиях дегидратации продолжает выделять осмотически свободную воду, отнимая её от тканей, испытывающих в ней недостаток. Вместе с тем почка рептилий в условиях дегидратации сокращает C_{H_2O} в 20 раз, тогда как почка амфибий – в 8-10 раз, что обусловлено большей концентрационной способностью почки у первых.

Кроме того, зависимости размеров диуреза от величины клубочковой фильтрации у черепах не наблюдается уже ни при каком значении диуреза, свидетельствуя о том, что концентрационный процесс, хотя и маломощный, всё же ощутимо нарушает прямую пропорциональную зависимость диуреза от размеров клубочковой фильтрации. Канальцевый тип мочеобразования у рептилий постоянно заявляет о себе если ещё не паритетным, то уже постоянным, наряду с клубочковой фильтрацией, участием в регуляции размеров диуреза (рис. 2.20, с. 71).

Информации об эффективности противостояния почек рептилий гипо- и гипернатриемии в сравнительно-физиологической литературе найти не удалось, хотя отмечается, что проксимальные и дистальные отделы нефронов почек амфибий и рептилий реабсорбируют примерно одинаковое количество натрия [146].

Характеристики функциональной способности почки рептилий позволяют говорить, что совершенствование её как органа осморегуляции играло немаловажную роль в их адаптации к сухопутному образу жизни, значительно большему их видовому разнообразию, чем амфибий и существенной их радиации, выразившейся в почти повсеместном распространении рептилий на суше, заселением морей и покорением воздушной среды.

2.4.5. Млекопитающие

Но наибольшего совершенства почка как орган осморегуляции достигла только у млекопитающих (звери).

Предки млекопитающих, появившиеся \approx 245 млн лет назад в начале триасовского периода мезозойской эры, произошли несомненно от древних палеозойских рептилий пермского периода. У млекопитающих имеется много черт, общих с пресмыкающимися, особенно при эмбриональном развитии, в строении скелета, кровов. Сходство зародышевых оболочек пресмыкающихся, млекопитающих (и птиц) дало основание Э.Г. Геккелю объединить их в группу амниот или высших позвоночных. При построении филогенетических деревьев класса млекопитающих, удовлетворяющих палеонтологическим данным, аминокислотным и нуклеотидным последовательностям, для сравнения берутся представители рыб, амфибий, птиц и обязательно пресмыкающихся.

По А.Г. Гинецинскому "филогенетическая линия, давшая млекопитающих, ответвилась от родословного дерева раньше, чем возникли существа, которые в борьбе за экономию воды перешли на урикотелический тип обмена. Эта линия с уреотелическим типом белкового обмена, возникшая на самых первых этапах истории наземных животных, избавилась от необходимости менять основной для всего филогенеза хордовых путь превращения азотсодержащих веществ в мочевины, так как необходимая для жизни на земле экономия воды достигалась у них другим путём. Этот путь привёл к образованию почки, способной во много раз концентрировать осмотически активные вещества в моче" [49].

Причинами появления млекопитающих были сухость климата, которая всё увеличивалась, начиная с пермского и вплоть до юрского периода, а также начавшееся в конце палеозойской эры похолодание, охватившее южное полушарие Земли и, в частности, Африку, где сухость сочеталась с холодом.

Однако на протяжении двух третей своего существования, то есть почти всей 190-миллионной продолжительности мезозойской эры, первичные млекопитающие практически не изменялись, поскольку их теплокровность в ту эру не давала, вероятно, им особых преимуществ в борьбе за существование.

Но они сохраняли и совершенствовали механизмы её поддержания как бы в предчувствии предстоящих геологических перемен. Развитию млекопитающих мешали господствовавшие тогда рептилии. Абиотических преобразований планеты, оказавшихся достаточным для появления нового класса – млекопитающих, оказалось недостаточным для уничтожения их врагов – рептилий. Существование в тот период млекопитающих не было значимым в природе феноменом, каким было существование динозавров.

Тем не менее, в этот период шло последовательное накопление у млекопитающих многих приспособлений, повышающих их жизненный потенциал. Кардинальным из них надо считать цефализацию. Если у рептилий наиболее развитым отделом головного мозга был мозжечок, и по этому признаку они относятся к "метэнцефалическим животным", то на пути к млекопитающим шло последовательное увеличение переднего мозга. Этим млекопитающие, характеризуемые как "телэнцефалическая" группа, резко отличаются от рептилий.

Но нервные клетки, очень богатые водой, очень чувствительны к малейшим изменениям физико-химического состава окружающей их внутренней среды, легко впадают в дегидратацию или набухание. Осморегулирующая способность почки как одна из важнейших составляющих сохранения водно-солевого гомеостаза оказалась как нельзя кстати, обеспечившей со своей стороны совершенствование центральной нервной системы млекопитающих. А.Г. Гинецинский, как и Л.А. Орбели, ведущим принципом функциональной эволюции, диктующим развитие функциональных систем организма, в том числе и системы осморегуляции, считал необходимость обслуживания прогрессирующей функции головного мозга [48].

Время расцвета млекопитающих наступило лишь с концом мезозоя, когда альпийский цикл горообразования стал менять образ планеты, климат стал континентальнее с выраженными сезонными контрастами, на значительной части поверхности Земли похолодало и на

ней стала развиваться современная флора. Результатом явилось вымирание рептилий, с исчезновением которых закончилась мезозойская эра. Хотя существует много гипотез о причинах вымирания динозавров – астрофизические, климатические, геологические, палеонтологические, эволюционно-биологические, общеприемлемого ответа на вопрос о причинах относительно быстрого вымирания динозавров, в течение 5 млн. лет по отношению в 160-миллионной истории их существования, нет. Не встречая конкурентов, и адаптированные к суровым условиям существования, млекопитающие начали широкую экспансию по планете, открыв 60 млн. лет назад современную, кайнозойскую эру и знаменуя последний этап развития позвоночных животных.

Почка высших позвоночных называется вторичной, тазовой, или метанефритической (рис. 2.28). Принцип двухэтапного образования мочи в ней доведён до ещё бóльшего совершенства, чем у предшествующих классов позвоночных, прогрессивными изменениями каждого из почечных процессов и созданием внутрпочечных и экстраренальных систем регуляции их сбалансированного функционирования, подчиненного в первую очередь обеспечению осмотического гомеостаза.

Прогрессивное развитие почки как органа осморегуляции и водно-солевого равновесия заключалось не в бóльших стандартизованных к массе тела показателях её функционирования: тогда как размер клубочковой фильтрации или концентрационного индекса осмотических веществ у позвоночных действительно выше, чем у животных предшествующих этапов развития, величины минутного диуреза и множества других клиренсов и экскретируемых фракций – меньше. Совершенствование почки заключалось в растущей гомеостатичности её функционирования – способности оберегать как константу биохимические параметры внутренней среды организма, в первую очередь – осмотическое давление плазмы крови, определяемое соотношением в ней воды и осмотических веществ, а среди последних – преимущественно натрия.

Характеристики участия почки млекопитающих в обеспечении осмотического и водно-солевого гомеостаза хорошо известны по физиологическим исследованиям их у человека как представителя этого класса позвоночных: осмотическое давление плазмы крови – 285-295 мосм/кг H₂O; уровень натрия в плазме – 140 мэкв/л; размеры клубочковой фильтрации – 100-120 мл/мин, или 180 л/сутки; диурез – 1 мл/мин, или 1500 мл/сутки; экскретируемая фракция воды – 1-2% и реабсорбция воды – 98-99%.

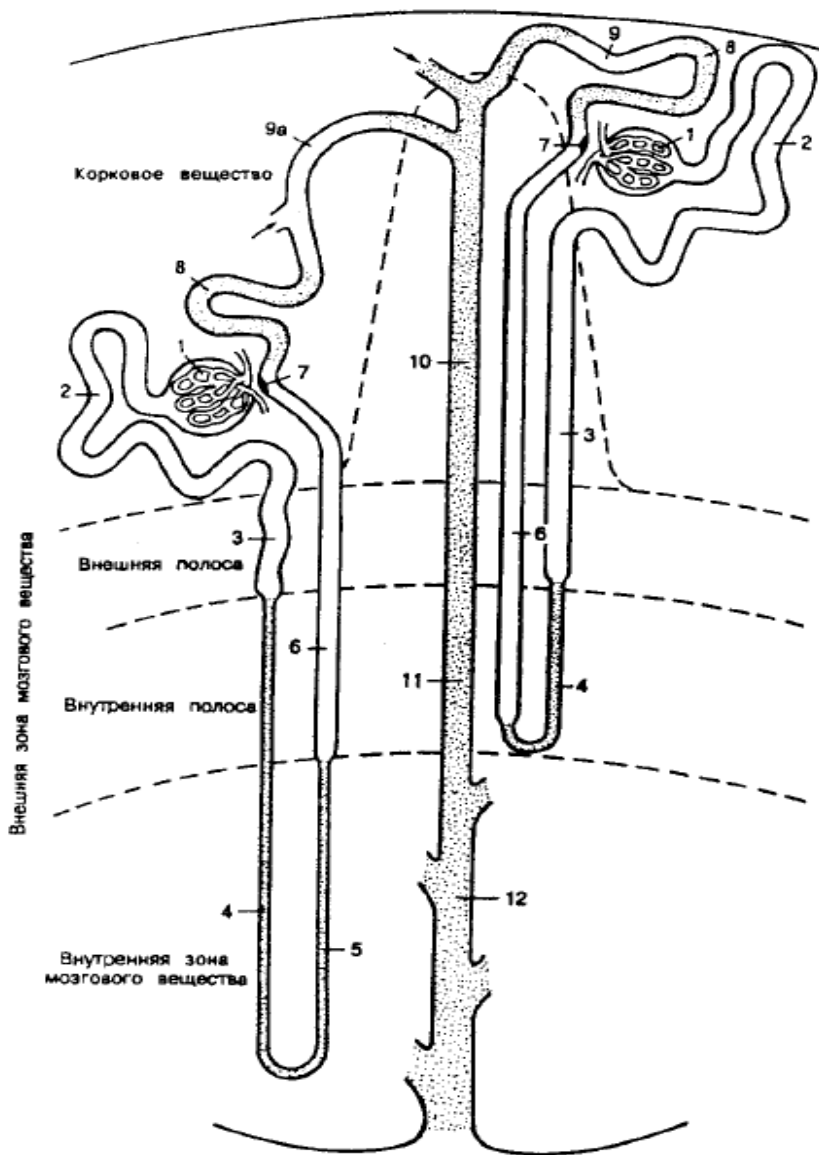


Рис. 2.28. Схема строения юкстамедуллярного (с длинной петлёй Генле) и поверхностного (с короткой петлёй Генле) нефронов. В корковом веществе мозговой луч обозначен пунктирной линией. 1 – почечное тельце (гломерул); 2 – извитая и 3 – прямая части проксимального канальца; 4 – нисходящее (тонкое), 5 – восходящее тонкое и 6 – восходящее толстое колена петли Генле; 7 – плотное пятно, расположенное в конечной части восходящего толстого колена петли Генле; 8 – дистальный извитой каналец; 9 – связующий отдел (соединительный каналец); 9а – связующий отдел (соединительный каналец) юкстамедуллярного нефрона; 10 – кортикальная собирательная трубка; 11 – собирательная трубка наружной зоны мозгового вещества; 12 – собирательная трубка внутренней зоны мозгового вещества (Беллиниева трубка). [405].

Несмотря на сухопутный образ жизни млекопитающих и отсутствие, как и у рептилий, осмотических отношений со средой обитания, наметившаяся у последних редукция клубочкового аппарата и процесса ультрафильтрации была не только приостановлена. Существовавшая до рептилий тенденция к увеличению размеров клубочковой фильтрации, и в первую очередь преимущественно для борьбы с гипергидратацией, у млекопитающих была восстановлена, но теперь для целей превращения клубочковой фильтрации в основу мочеобразования, почему размеры клубочковой фильтрации у них достигли значительных размеров. Млекопитающие утратили ренопортальную систему и клубочки их почки получают артериальную кровь из одного источника – почечной артерии. Они имеют крупные размеры, а капилляры их испытывают больше артериальное, чем капиллярное давление. В клубочках почки человека имеются максимальные условия для достижения существенных размеров клубочковой

фильтрации. В минуту в почке человека образуется ≈ 120 мл ультрафильтрата, что составляет около 180 литров/сутки. Обе почки получают 25% величины минутного объёма крови. Процесс внутривенной сепарации крови уменьшает величину гематокрита в поверхностных клубочках, что благоприятствует процессу ультрафильтрации [444]. Клубочковые капилляры как никакие другие имеют наибольшее количество пор на единицу площади и наибольший размер этих пор. Подоциты создают присасывающий эффект, также способствующий процессу клубочковой фильтрации.

Известная с исследований К. Устимовича в начале 70-х г. XIX в. причастность к процессу ультрафильтрации химического состава плазмы крови обеспечивается фильтрацией так нужных для организма глюкозы, мочевины, не говоря уже об электролитах, вкуче увлекающих за собой как осмотические вещества дополнительный объём плазмы крови из почечных клубочков в канальцы.

Актуальность сил осмоса растворённых в плазме веществ для обеспечения процесса ультрафильтрации обусловлена их значительной величиной: 1 мосм/кг H_2O эквивалентна 16 мм рт. ст. И если фильтрационное давление в клубочках почки в 30 мм рт. ст. эквивалентно $\approx 2,0$ мосм/кг H_2O , то фильтрующиеся в клубочке натрий, хлор, глюкоза и мочевина увлекают за собой воду с силой в 140, 100, 5,5 и 17,5 мосм/кг H_2O соответственно. В клинических условиях хорошо известен антидиуретический эффект хронического гемодиализа у больных с терминальной ХПН в связи с нормализацией показателей мочевины, до начала гемодиализа своим повышенным уровнем создававшей дополнительную осмотическую тягу для поддержания размеров клубочковой фильтрации. Хорошо известен полиурический эффект глюкозурии, некогда бывший одним из первых клинических проявлений сахарного диабета.

Почка потребляет 25% сердечного выброса. Фильтрационный процесс, осуществляющийся под влиянием слепых осмотических и гемодинамических сил, выделяет в просвет канальцев и ингредиенты, и количества их, не сообразуясь, на первый взгляд, с функциональным предназначением её как органа обеспечения гомеостаза. Фильтруется так нужная организму глюкоза, которую канальцам необходимо тут же полностью реабсорбировать. И вода, и электролиты фильтруются в количествах, в десятки раз превышающих реальную потребность в их экскреции.

Но относительно больша́я величина клубочковой фильтрации, поддерживаемая внутривенными и системными механизмами стабилизации почечной гемодинамики на внушительных размерах, пол-

ностью избавила в нормальных условиях существования зависимость мочеобразования и обеспечение в первую очередь осмотического, водного и ионного гомеостазов от превратностей состояния системной гемодинамики, сопутствующих естественному существованию организма.

Одновременно с процессами структурного и функционального усовершенствования клубочкового аппарата почки млекопитающих аналогичные изменения происходили и в остальных её морфологических структурах. Это проявилось в появлении в ней мозгового вещества, в котором располагаются канальцы, и дифференцировка его на наружную и внутреннюю зоны в зависимости от типов нефронов, неоднородность которых наметилась уже у рептилий.

Значительное усложнение претерпевает и морфологическое строение сегментов канальцев в соответствии со спецификой выполняемых ими функций (рис. 2.29).

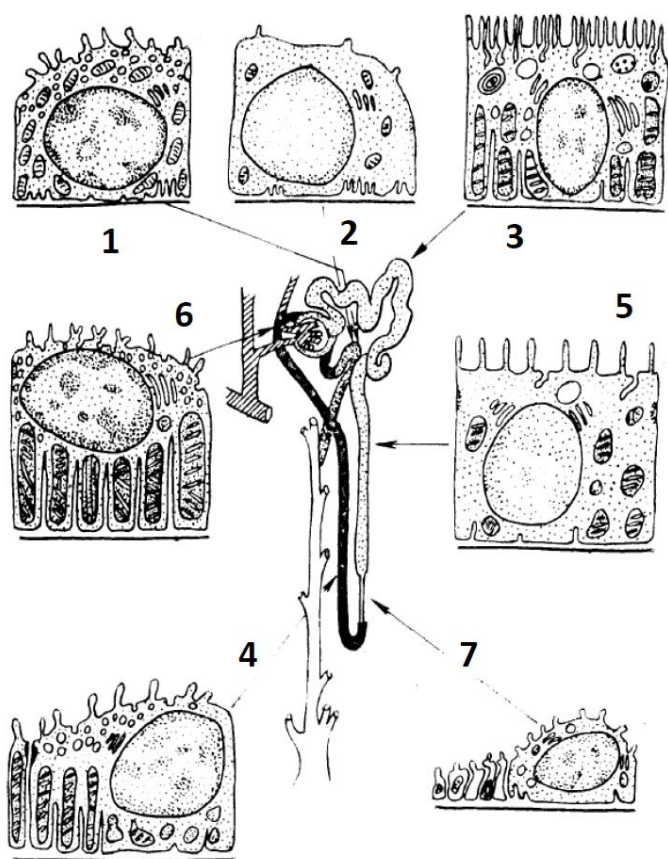


Рис. 2.29. Ультраструктура клеток различных частей канальца: 1 – дистальный каналец и собирательная трубка (темная клетка); 2 – дистальный каналец и собирательная трубка (светлая клетка); 3 – проксимальный каналец; 4 и 6 – восходящая часть петли Генле; 5 – нисходящая часть петли Генле; 7 – тонкий сегмент петли Генле. (По J.A. Rhodik; воспроизведено по Г. Маждраков, Н. Попов, 1969; [20, с. 6]).

Почка млекопитающих обладает тремя популяциями нефронов, характеризующихся местом их расположения в коре, строением и особенностями функционирования: суперфициальными (поверхностными), интра(внутри)-кортикальными и юкста(около, пара) медуллярными. Последние имеют наибольшую длину петли Генле, спускающуюся глубоко в почечный сосочек и обеспечивающую осмотическое концентрирование мочи. Чем больше в почке нефронов с длинной петлей Генле, тем большей концентрирующей способностью она обладает.

Сегменты канальцев различаются по морфологическому и гистохимическому строению клеток и межклеточного вещества, что влия-

ет на характер транспортируемых веществ и направленность их перемещения, на интенсивность и особенность противогradientного транспорта; на различия проницаемости канальцевой стенки, на избирательность и чувствительность к гормонам. Эпителию дистальных отделов свойственно обилие митохондрий, расположенных между внутриклеточными мембранными структурами.

Появление концентрационной способности почки у теплокровных млекопитающих, то есть на относительно позднем этапе эволюции, стало возможным в связи с появлением у них петли Генле в форме U-образного компонента канальцевой системы (рис. 2.30).

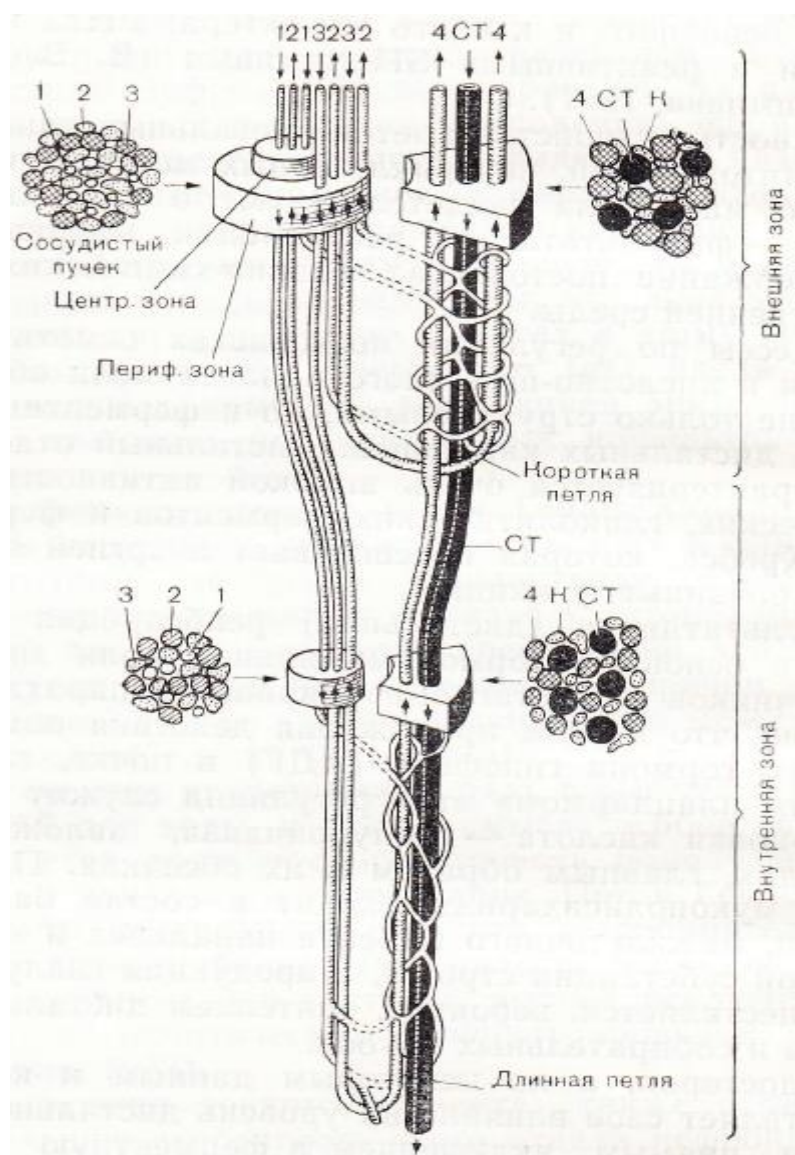


Рис. 2.30. Схема расположения структур противоточного множителя почки во внешней и внутренней зонах мозгового вещества: 1 – артериальный прямой сосуд; 2 – венозный прямой сосуд; 3 – тонкий сегмент нефрона (нисходящая часть); 4 – прямая часть дистального сегмента нефрона. СТ – собирательные трубки. К – капилляры. (W. Kris, A. Lever, 1969; [406] с изменениями).

Механизм образования гипертонической мочи стал окончательно понятным после экспериментальных работ Вирца, Гошталька и Миллема по экстраполяции на мозговое вещество почки принципа работы структур со встречным движением близко расположенных двух потоков жидкостей, обозначаемых (структур) в технике и биологии как "поворотно-противоточная множительная система"

[532]. Помимо петли Генле, эта система включает интерстициальную ткань, в которой расположены канальцы, артериальные, венозные и лимфатические сосуды.

Потоки содержимого в кровеносных сосудах и сегментах канальцев являются противоположенными друг к другу, что создаёт гра-

диент осмотического давления между ними. На любом горизонтальном уровне он не превышает 200 мосм/кг H₂O между содержимым, будь то кровь или моча, движущимся в противоположном направлении.

Эта разность создаётся постоянной водонепроницаемостью расширенной части восходящего отдела петли Генле, в которой реабсорбция натрия и диффузия мочевины происходит без реабсорбции воды. Таким способом в этом отделе нефрона образуется осмотически свободная вода. Этим же процессом безводной реабсорбции натрия и диффузии мочевины создаётся и горизонтальный осмотический градиент, под влиянием которого осмотические вещества, то есть натрий и мочевина, из интерстициальной ткани вновь поступают в проксимальный каналец и тонкую нисходящую петлю Генле, чтобы достигнув дистального каналца, опять подвергнуться реабсорбции без сопровождения водой (рис. 2.31).

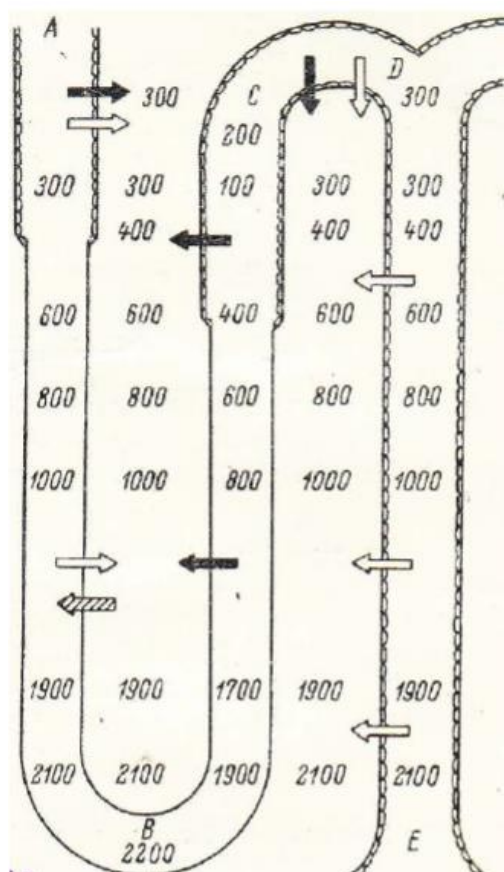


Рис. 2.31. Осмотическое давление мочи в разных отделах нефрона. А – проксимальный каналец; В – петля Генле; С – дистальный извитой каналец Д – связующий отдел; Е – собирательная трубка. Черные стрелки – активный, заштрихованные – пассивный перенос натрия; белые стрелки – пассивное перемещение воды. (А. Г. Гинецинский, 1963; [49, с. 99]).

Этот круговорот осмотических веществ в мозговом веществе почки приводит к значительному вертикальному осмотическому градиенту между корой почки, в которой локализовано начало собирательных трубок, и глубокими слоями внутренней зоны мозгового вещества, заканчивающимися вершиной петли Генле.

При приближения к вершине петли Генле содержимое потока становится всё более и более гипертоничным за счет поступления в него натрия из интерстиция и выхода из каналца в интерстиций воды. На её вершине за счёт интегрирования горизонтального осмотического градиента вдоль противоточно-поворотной множительной концентрирующей системы достигается максимум осмотического давления – 1400-1500 мосм/кг H₂O (у человека). После вершины петли Генле осмоляльность ультрафильтрата по мере продвижения в дистальном направлении постепенно снижается в связи с

безводной реабсорбцией из него натрия и накапливающейся в нём осмотически свободной воды. К наружной (кортикальной) части противоточно-множительной системы в зоне извитого дистального канальца и связующего отдела находится уже гипотоническая моча с минимально возможной осмоляльностью в 40-50 мосм/кг H_2O .

Динамика осмоляльности мочи при продвижении её по нефрону представлена на (рис. 2.32).

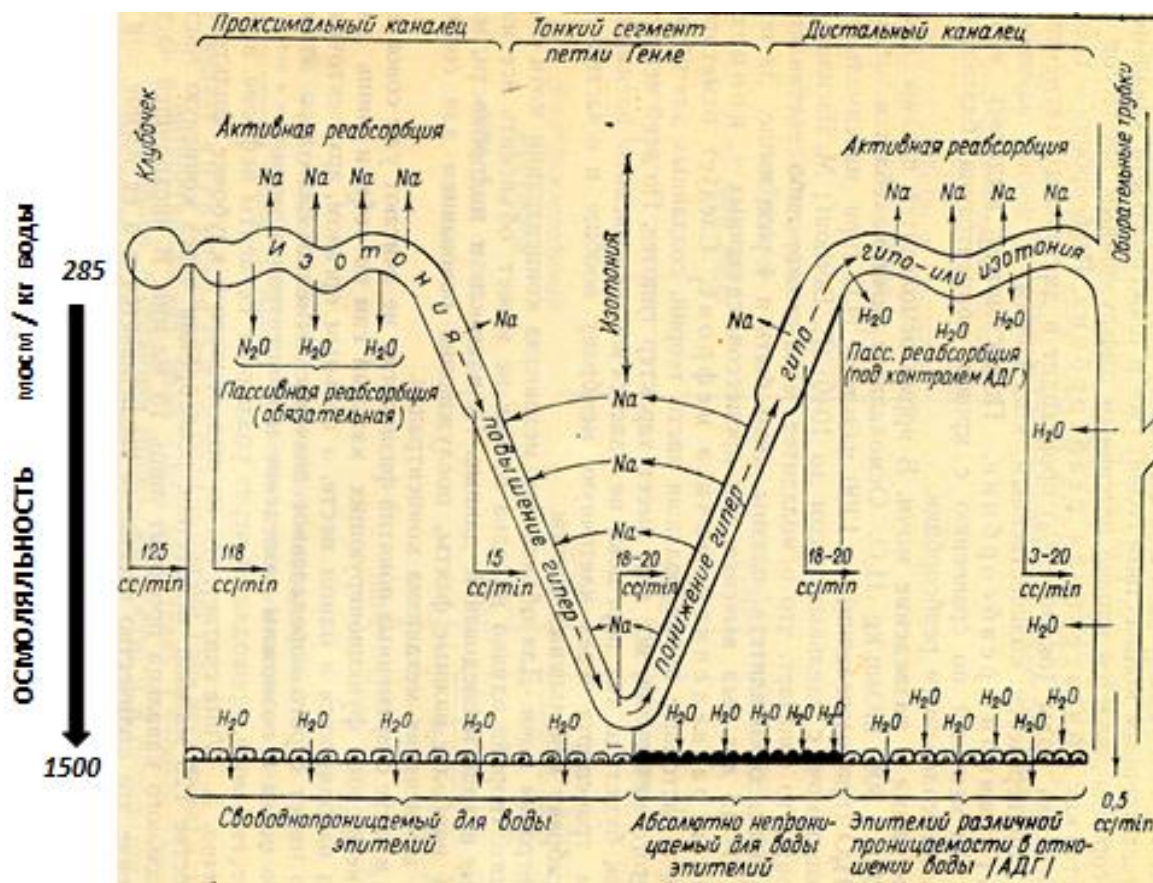


Рис. 2.32. Схема изменения осмоляльности содержимого нефрона в результате безводной реабсорбции натрия в дистальном его отделе и интегрирования горизонтального осмотического градиента вдоль противоточно-поворотной множительной системы. (Г. Маждраков, П. Попов, 1969; [20, с. 48] с изменением).

Эффективность концентрационной деятельности почки зависит от относительного процента нефронов, имеющих длительные и короткие петли Генле, поскольку длина петли определяет максимальную концентрацию мочи на её вершине. В почке человека на долю длинных петель приходится 14%; у животных пустынь, продуцирующих мочу с осмоляльностью в 6000-64000 мосм/кг H_2O , их количество составляет 100% [254, с. 149].

Осмоляльность окончательной мочи в нормальных условиях определяется осмотическими запросами организма и системой осморегуляции. Почечным механизмом образования должной

осмоляльности окончательной мочи является степень водопроницаемости собирательных трубочек.

При гипергидратации, сопровождающейся снижением выработки АДГ и водонепроницаемостью собирательных трубок, моча, несмотря на гиперосмоляльность структур, окружающих эти трубки, сохраняет свою гипотоническую осмоляльность и выделяется в той же осмотической концентрации, в которой она поступила в их начальную часть, тем более, что из неё продолжает реабсорбироваться натрий (рис. 2.33).

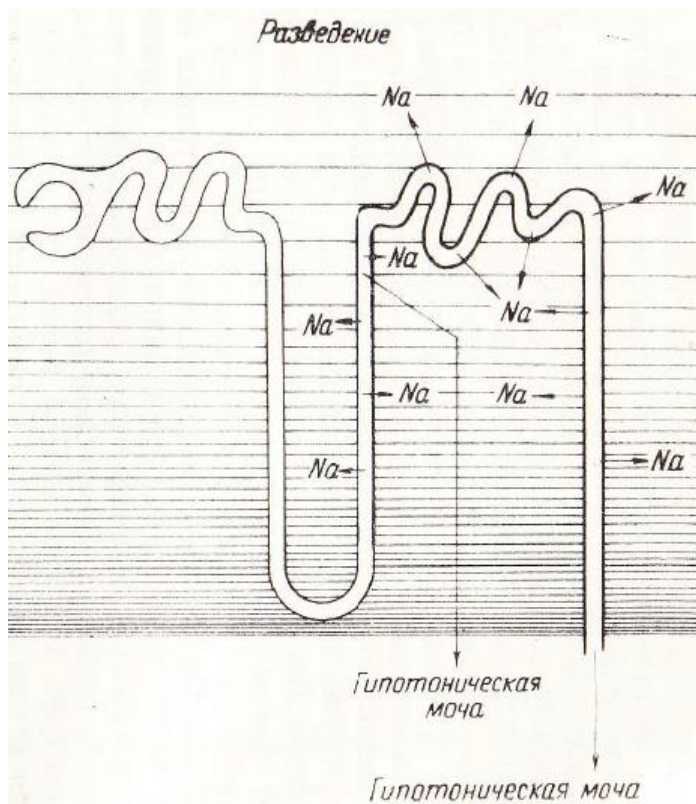


Рис. 2.33. Схема образования гипотонической мочи (разведение). Густота штриховки означает величину осмотического давления в мозговом веществе почки. (Г. Маждраков и Н. Попов, 1969; [20, с. 50]).

Осмоляльности мочи в 40–50 мосмоль/л H_2O будет соответствовать величина её плотности в 1001–1002. Образовавшаяся безводной реабсорбцией натрия в восходящем отделе петли Генле осмотически свободная вода, приводящая к разведению мочи, выводится в виде клиренса осмотически свободной воды — C_{H_2O} . Общая же величина диуреза

будет определяться объёмом воды, связанной с осмотическими веществами (в основном с мочевиной и натрием) и величиной C_{H_2O} .

В ситуации гиперосмии с дегидратацией или без таковой под воздействием циркулирующего в крови АДГ стенка собирательных трубочек приобретает водопроницаемость (рис. 2.34). По осмотическому градиенту вода из собирательных трубочек устремляется в интерстициальную ткань.

На выходе осмоляльность окончательной мочи соответствует осмоляльности на вершине петли Генле, то есть 1400 мосмоль/л, что эквивалентно плотности мочи в 1035–1040. Мощность функции реабсорбции осмотически свободной воды, извлекаемой из мочи собирательных трубочек осмотическим давлением интерстиция и приводящего к концентрированию мочи, характеризуется показателем $T_{C_{H_2O}}$. Величина диуреза будет определяться количеством поступившей ос-

мотически связанной воды в восходящую часть петли Генле за вычетом количеств транспортированной осмотически свободной воды.

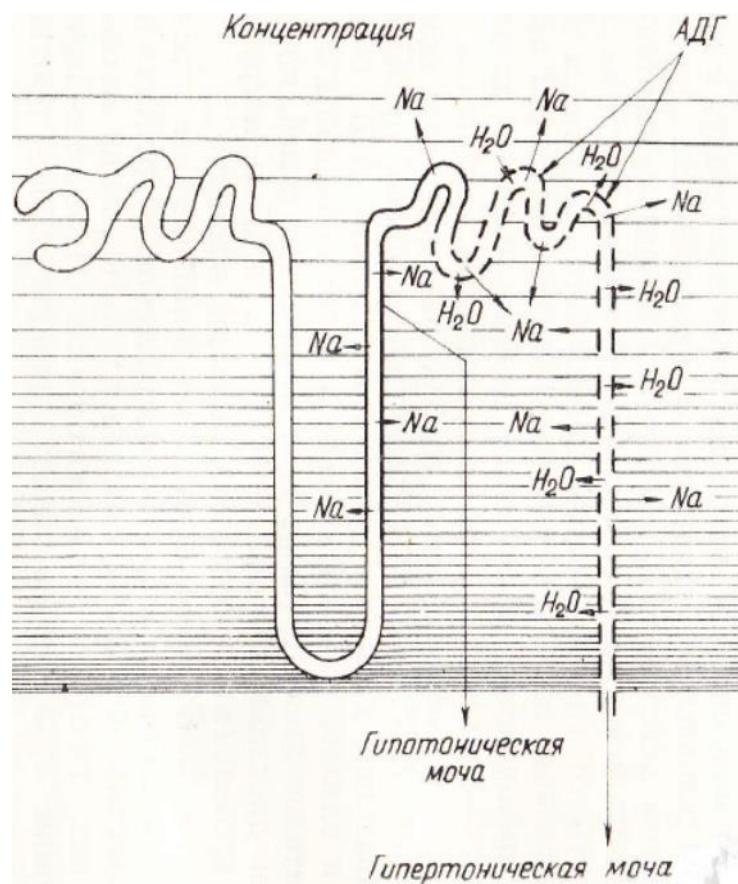


Рис. 2.34. Схема образования гипертонической мочи (концентрация). Густота штриховки означает величину осмотического давления в мозговом веществе почки. (Г. Маждраков и Н. Попов, 1969; [20, с. 50]).

Таким образом, реабсорбция натрия в дистальном сегменте нефрона является фундаментальным процессом как для C_{H_2O} , так и для $T^C_{H_2O}$. Водонепроницаемость стенки дистального сегмента нефрона создаёт градиент осмотического давления между содержимым канальцев и окружающими тканями, который не может быть реализован; поэтому в дистальном сегменте образуются осмотически свободная вода тем в большем количестве, чем отдел этого нефрона ближе в извитому дистальному сегменту и собира- тельным трубкам.

Но эта же самая реабсорбция натрия и диффузия мочевины в противоточно-множительной системе приводит к гиперосмолярности мозгового слоя, максимально выраженной в зоне вершин петли Генле, превышающей уровень плазмы крови в 4 раза.

Поскольку гиперосмолярность мозгового вещества создаётся реабсорбцией натрия в дистальном сегменте нефрона без сопровождения его водой по причине водонепроницаемости его структур, натрийтранспортирующие системы его эпителия должны обладать большей мощностью, чтобы преодолеть осмотическое и электрохимическое противодействия такой реабсорбции.

При создании противоточно-поворотной множительной системы эволюция сыграла с мочевиной, как некогда она сделала это с натрием, злую шутку, обратив "запросы" этих веществ против них самих. В своё время амбиции натрия на внутриклеточное проникновение эволюция использовала в создании натриевых насосов, превратив удаление проникнувшего в клетку натрия в трансмембранный обмен на него самых разнообразных органических и неорганических ве-

ществ, обеспечив тем самым внутриклеточное постоянство ионов, нормальное протекание различных метаболических процессов в клетке.

Запросы мочевины на её экскрецию в повышенном количестве воды в связи с её высокой гидрофильностью эволюция использовала в создании с её же помощью высокой осмоляльности внутренней зоны мозгового вещества почки, а тем самым – тем бóльшей величины $T_{C_{H_2O}}$, чем бóльшее количество мочевины поступает в почку и должно быть экскретируемо (рис.2.35). В канальцах до 10% осмотического давления создается мочевиной, а 90% – солями натрия. Окончательная же моча содержит натрий в следовых количествах, а осмотическое давление мочи почти целиком определяется мочевиной. Кроме того, осмотические свойства мочевины эволюция использовала для величины клубочковой фильтрации, использовав её идеальные для фильтрации свойства.

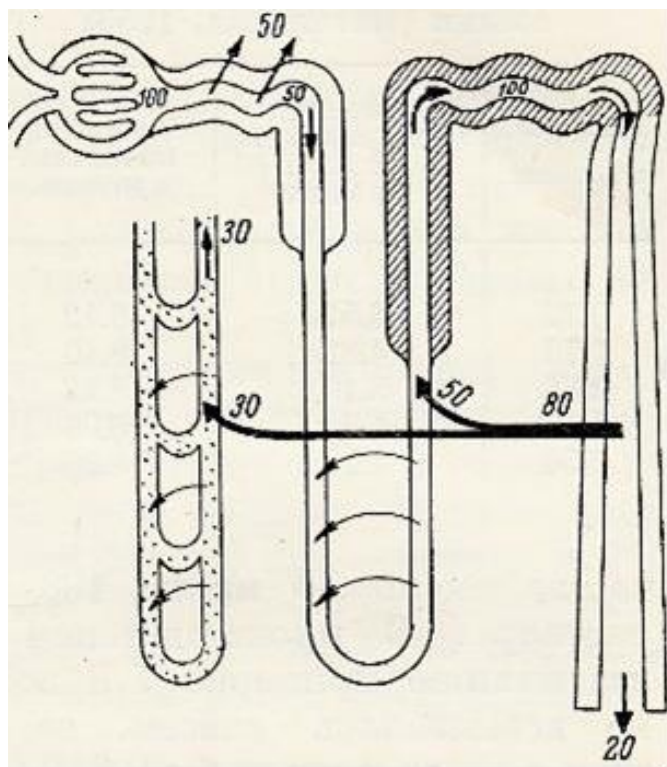


Рис. 2.35. Схема интратрениального круговорота мочевины. Из профильтрованного количества мочевины 50% её реабсорбируется в проксимальных канальцах; из оставшегося количества 80% реабсорбируется в собирательных трубках, и 20% выделяется с мочой. Из 80% мочевины, реабсорбированной в собирательных трубках; 50% поступают обратно в канальцы и 30% – в сосуды мозгового слоя. (А.Г. Гинецинский, 1963; [49, стр.87]).

Помимо высокодифференцированных структур дистального сегмента нефрона мощность противоточно-множительной системы зависит от состояния интерстициальной ткани почки и кровообращения в мозговом веществе. У животных, почка которых не обладает структурой, работающей по принципу противоточно-поворотной множительной системы, $T_{C_{H_2O}}$ отсутствует.

Демонстративным показателем значимости противоточно-поворотной множительной системы для функции концентрирования мочи является относительная толщина мозгового слоя почки (зависящая от длины петель Генле) по отношению к толщине её коры: у человека с максимально возможной осмоляльностью мочи в 1400

мосм/кг H_2O она составляет 3,0. У животных жарких пустынь, концентрирующих мочу в 17 раз ($U_{osm} = 6000-64000$ мосм/кг H_2O) медулярно-кортикальное соотношение доходит до 10,7 [49, с. 124; 254, с. 148 и 149].

На период введения в обиход физиологии понятия об осмотической свободной воде ни Н. Smith, ни другие исследователи ещё не располагали информацией о противоточно-множительной поворотной системе и конкретном механизме образования первой. Лишь работы Вирца, Готшалка и Милля внесли ясность в этот вопрос и окончательно локализовали механизм по концентрированию мочи в петле Генле, объяснив известную с начала XX в. прямую зависимость у млекопитающих концентрационной способностью их почек от длины тонкой части петли Генле [532].

Эти же исследования окончательно исключили возможность активного транспорта молекул воды, показав, что даже при концентрировании мочи вода перемещается пассивно в направлении осмотического градиента. Вода, поступающая в собирательные трубки, испытывает осмотическое давление двоякого рода. С одной стороны, она удерживается находящимися в ней осмотическими веществами, в основном мочевого и натрия, создающими минимальную осмоляльность мочи в 40-50 мосм/кг H_2O . С другой стороны, она испытывает притягивающую силу осмотических веществ, находящихся в мозговом веществе почки и создающих там осмоляльность в 1400 мосм/кг H_2O . Судьба воды в собирательной трубке определяется уровнем АВП в плазме крови и модифицирующими его эффект простагландинами.

Млекопитающие, ведя сухопутный образ жизни, унаследовали, тем не менее, от рептилий гипотонический механизм осморегуляции и способность противостоять обводнению гидрурической способностью. Как уже говорилось, понятия "водовыделительная" и "гидрурическая" способность почки в физиологии используются как синонимы для обозначения только клиренса осмотически свободной воды – C_{H_2O} , выражающегося либо в абсолютных значениях, либо в стандартизованных к размерам клубочковой фильтрации, единице веса, площади тела или размеру диуреза. Расчёт C_{H_2O} приводится по формуле: $C_{H_2O} = (V - C_{osm}) = V \times (1 - U_{osm}/P_{osm})$. Клиника же "водовыделительную" способность почки оценивает по величине диуреза, исходя их представления о воде как основном компоненте мочи.

В условиях гипергидратации у собаки диурез с 0,24 в обычных условиях повышался до 3,20 мл/100 г веса тела/час; при этом доля C_{H_2O} в нём достигала $\approx 50\%$ (рис. 2.18, стр. 69). В абсолютных значе-

ниях это соответствует C_{H_2O} в 1,60 мл/100 г веса тела в час, тогда как у пресноводных рыб, амфибий и рептилий также при гипергидратации эти величины равны соответственно 0,42, 2,10 и 0,40 мл/100 г веса тела в час [49, с. 76 и 90].

В другом аналогичном исследовании этих же авторов на собаках в условиях гипергидратации клубочковая фильтрация составила 29,0 и диурез – 2,7 мл/100 г веса тела в час; следовательно величина экскретируемой фракции воды достигла $\approx 10\%$ от размера клубочковой фильтрации, представляя наполовину осмотически свободную воду, о чем сказано выше [49, с. 188]. В сравнении, у пресноводных рыб, амфибий и рептилий величина экскретируемой фракции ультрафильтрата в условиях гипергидратации составляет 48%, 43% и 44% при размерах клубочковой фильтрации в 0,4, 2,8 и 0,7 мл/100 г веса/час соответственно. Относительно меньшая величина экскретируемой фракции ультрафильтрата у собаки компенсируется значительными его размерами, в связи с чем количество выводимой на единицу веса осмотически свободной воды при гипергидратации у млекопитающих соизмеримо с таковым у рыб и амфибий.

В экспериментальных исследованиях J. Orloff et al. на гипофизэктомированных собаках с развитием у них картины несахарного диабета, усугубляемого введением осмотических диуретиков (маннитола и декстрозы) при свободном доступе животных к источнику воды величина диуреза в течение 420-минутного исследования постепенно нарастала с 7,1 до 18,3 мл/мин. [441]. При этом C_{osm} увеличился с 2,2 до 9,1 мл/мин, а C_{H_2O} – с 5,1 до 9,1 при относительно стабильных размерах C_{Cr} в диапазоне 58-82 мл/мин. Приведенные в статье данные позволили рассчитать относительные значения C_{osm} и C_{H_2O} к величине диуреза: доля C_{osm} постепенно нарастала с 28,1 до 51,4%, а доля C_{H_2O} – соответственно снижалась с 71,9 до 49,6%. Относительные величины этих же клиренсов к C_{Cr} , то есть экскретируемые фракции (EF), имели иную закономерность: тогда как EF C_{osm} постепенно нарастала с 3,3 до 7,8 %, EF C_{H_2O} , быстро достигнув значений в 11,5-11,9%, сохранялась стабильной, несмотря на продолжающееся нарастание диуреза и C_{osm} . Из этих данных авторы публикации сделали вывод о быстром достижении натрийтранспортирующими системами эпителия дистальных канальцев максимальной мощности, обеспечивая относительно стабильное к размеру C_{Cr} образование осмотически свободной воды, проявляющей себя как константа.

В сообщении N.S. Bricker et al. (1959) величина C_{H_2O} изучалась на 17 собаках (27 измерений) при интрагастральном введении воды, из расчёта 40-70 мл/кг веса тела, содержащей алкоголь (для подавления

синтеза АДГ) [435]. У части животных величина водной нагрузки была меньшей для изучения промежуточных диапазонов водного диуреза. В среднем величина EF_{H_2O} достигла 5,34% при величине EF_{H_2O} в 7,95% (то есть реабсорбции воды в 92,05%). Следовательно, на долю осмотически свободной воды в диурезе приходилось 67,2%, почему продуцировалась гипотоническая моча с отношением U_{osm}/P_{osm} в 0,38. Меньшие значения EF_{H_2O} , чем встречающиеся в литературе, объяснялись задачами исследования, предполагавшими определение не максимальных значений C_{H_2O} , а лишь сравнительное изучение показателей здоровой и больной почек.

В одном из первых клинических исследований функции C_{H_2O} Kleeman C. et al. (1956), изучавших водный диурез у 17 студентов-добровольцев по показателям 29 измерений, величина C_{H_2O} достигала значений от 7,6 до 16,9 (среднее – 11,6) мл/мин при вариации величин водного диуреза от 9,7 до 23,7 (среднее – 15,1) и C_{Cr} – от 99 до 177 (среднее – 124,7) мл/мин [404]. Экскретируемая фракция C_{H_2O} составила 8,1-22 (среднее – 14,8)% и 68-96 (среднее – 77,5)% – к величине диуреза. 15,0% – эта величина факультативной реабсорбции ультрафильтрата, остающаяся после облигатной реабсорбции воды в проксимальных канальцах в 85%. При несахарном диабете центрального генеза в связи с прекращением секреции АДГ эти нереабсорбированные 15,0% приводят к суточному диурезу в ≈ 20 литров. Согласно литературной ссылке этой публикации [525]. обозначение клиренса осмотически свободной воды символом C_{H_2O} было предложено в 1952 году L. Wesson и W. Anslow [526]. Этими исследованиями было убедительно показано, что осмотически свободная вода образуется путём безводной реабсорбции из изоосмотической канальцевой жидкости некоторого количества осмотически активных веществ, преимущественно натрия.

По данным О. Шюк, в условиях водной нагрузки C_{H_2O} почкой здорового человека составляет $\approx 14-16$ мл/мин, то есть 10-11% от величины клубочковой фильтрации, формируя почти полностью размер диуреза в этом состоянии [297]. Эти значения C_{H_2O} приводятся во многих литературных ссылках физиологического и клинического содержания как норматив для почки здорового человека. Однако эти величины можно получить либо при водной нагрузке, либо в условиях клинической и экспериментальной патологии с полным прекращением выработки аргинин-вазопрессина (АДГ). В некоторых экспериментальных исследованиях для полного исключения действия АДГ проводилась гипофизэктомия.

По данным А.В. Кутиной и Ю.В. Наточина (2009), у 15 добровольцев, находившихся на обычном пищевом и водном режимах, величина диуреза и $T_{H_2O}^C$ составили за 2 часа 47 (37-60) и -93 (-78 – -146) мл соответственно (указаны медиана и 25%-75% процентиля). После водной нагрузки (20 мл/кг массы тела) величина диуреза за 2 часа составила 730 (566-784), а теперь не $T_{H_2O}^C$, а S_{H_2O} – 471 (389-567) мл в том же способе представления данных. На величине максимума водного диуреза его величина достигала 12,0, а S_{H_2O} – 9,0 мл/мин/1,73м² пл. пов. тела. Таким образом, диурез увеличился более чем в 15 раз за счет выделения осмотически свободной воды, составляющей более чем 75% его объёма [173].

В сравнительном аспекте в условиях водного диуреза, когда величина экскретируемой фракции осмотически свободной воды определяет преимущественно величину диуреза, экскретируемая фракция воды в ряду позвоночных животных – пресноводные рыбы (окунь, карп), амфибии, рептилии. млекопитающие (крыса, собака), человек – имеет следующие (в %) значения – (67-48)-71-42-(14-10)-12 [146, с. 197]. И хотя величина S_{H_2O} у человека уступает его пресноводным предкам, он (клиренс) все же оказывается значительным для противостояния обводнению организма, принимая во внимание его сухопутный образ жизни.

Однако при оценке гидрурической функции почки необходимо учитывать причастность к регуляции водного обмена других механизмов сложной функциональной системы осморегуляции [146, с. 145; 165]. Ещё раз следует напомнить, что определение водовыделительной способности почки в физиологических исследованиях кардинально расходится с таковым в клинике: в физиологии оно проводится по величинам абсолютных или стандартизированных показателей S_{H_2O} , а в клинике – по соотношению количеств принятой жидкости с выделенной с мочой (диурезом) в определенные временные интервалы.

Потребность в совершенной адаптации к условиям сухопутного существования, вынуждающей организмы противостоять дегидратации как постоянной угрозе, привело у млекопитающих к возникновению способности почки к концентрированию мочи, способности выводить осмотические вещества в концентрации, выше таковой в плазме крови. Возникновение в почке млекопитающих способности к гипертонической осморегуляции является апогеем функциональной эволюции почки, обеспечив этому классу животных наиболее совершенную осморегуляцию.

Концентрирование мочи происходит в результате транспорта осмотически свободной воды – $T_{H_2O}^C$. Расчёт его величины производится по той же самой формуле, что и определение C_{H_2O} . Однако, поскольку величина диуреза оказывается за счёт концентрационного процесса меньше величины осмотического клиренса, величина $T_{H_2O}^C$ принимает отрицательное значение.

Транспорт осмотически свободной воды не сразу получил современное обозначение. В работе L. Wesson, W. Anslow и H. Smith (1948) символом $T_{H_2O}^d$ первоначально обозначалась вода, реабсорбируемая (транспортируемая) из дистального сегмента нефрона (T^d), количество которой не зависело от реабсорбции (транспорта) натрия и могло меняться от нуля при отсутствии АДГ до максимальных значений ($T_{mH_2O}^d$) на высоте максимального действия гормона [524]. Потом W. Brodsky, S. Rapoport и C. West (1950) первоначально обозначили эту фракцию воды, экстрагируемую из дистальных структур нефрона с развитием гиперосмоляльности мочи, как сэкономленную почкой воду – $^{H_2O}E_C$, фактически предложив и формулу её расчета – " $C_{osm}-V$ ", [336]. H. Smith (1951) обозначил эту же фракцию воды символом $T_{H_2O}^X$ [483]. Наконец, символ $T_{H_2O}^C$ в современном его смысле был введён L. Wesson и W. Anslow (1952), означая транспорт (Т) воды (H_2O), приводящий к концентрированию (с) [526]. Величина $T_{H_2O}^C$, как и C_{H_2O} , может выражаться в абсолютных и стандартизованных значениях.

У собаки в условиях простой водной депривации происходит снижение диуреза до 0,3 мл/100 г веса тела/час и EF_{H_2O} – до 0,7% против значений этих же характеристик в 2,7 и 10% соответственно в тех же единицах измерения при гипергидратации при практически одних и тех же величинах СКФ – 29 и 26 мл/100 грамм веса тела/час соответственно. При расчёте C_{H_2O} получено отрицательное значение в -0,55 мл/100 г веса тела/час [49, с. 90 и 188]. Это означает прекращение очищения организма от осмотически свободной воды и включение механизма по концентрированию мочи за счёт $T_{H_2O}^C$, абсолютное количество которой равно 0,55 мл/час/100 г веса тела, но имеет по формуле отрицательное значение. Применительно к клиническим условиям оценки показателей работы почки собаки при дегидратации они эквиваленты величине реабсорбции по пробе Реберга-Тареева в 98,8%, экскретируемой фракции воды – 1,2%, экскретируемой фракции осмотически свободной воды – 2,1%. Величина $T_{H_2O}^C$ в 1,8 раза превысила размер диуреза.

На рисунке 2.18 (с. 69) представлены результаты другого исследования концентрационной способности почки у собаки при дегид-

ратации, при которой величина $T_{H_2O}^C$ превысила размер диуреза в 5 раз.

Мощность концентрационного процесса в условиях простой водной депривации не может быть реализована полностью в связи с развивающейся в этих условиях олигурией, лимитирующей возможности проявления процессом гипертонической осморегуляции своей мощности. Поэтому в почечной физиологии величина $T_{H_2O}^C$ определяется в условиях водной депривации (приводящей к гиперпродукции АДГ) на фоне развития осмотического диуреза от введения нерабсорбируемых осмотических веществ, повышающих коэффициент ультрафильтрации и загрузку канальцев водой и ингредиентами плазмы крови, намного превышающую их реабсорбционную способность. Порой дегидратация и осмотический диурез сочетаются с назначением АДГ.

При осмотическом диурезе недореабсорбированные в проксимальном канальце осмотические вещества увлекают за собою в нижележащие сегменты нефрона большие объёмы ультрафильтрата, чем создаются условия для полного раскрытия возможностей транспортных систем эпителия канальцев по всей длине нефрона и прекращается сдерживающее влияние размеров диуреза на величину $T_{H_2O}^C$.

Осмотический диурез приводит к многократному, порой в десятки раз и даже 100-кратному увеличению размеров клубочковой фильтрации. Столь значительные объёмы ультрафильтрата значительно превосходят реабсорбционные возможности дистального сегмента отделов нефрона и противоточно-поворотной множительной системы. Поэтому хотя реабсорбция натрия и $T_{H_2O}^C$ достигает максимально возможных значений, концентрирующий механизм не вносят существенных изменений в осмотические характеристики образующейся мочи, объём которой у человека может достигать до 15-25 мл/мин. При таком режиме работы почки образуется моча, практически изотоничная плазме крови ("изогипостенурия" по клиническим понятиям); концентрационный индекс осмотических веществ принимает значение лишь ненамного более 1, поскольку $T_{H_2O}^C$ всё же осуществляется. Вполне понятно, что величина удельного веса в этих случаях никакой информативности о концентрирующей способности почки, противостоящей дегидратации, не несёт и своими "изогипостенурическими" значениями искажает реальное положение вещей. Значительная величина диуреза, в несколько раз бóльшая максимальной величины $T_{H_2O}^C$, просто маскирует эффект этой функции, с помощью которой при меньших величинах диуреза и меньших значе-

ниях $T_{H_2O}^C$ образуется концентрическая моча. Этот пример показывает несостоятельность оценки функциональной способности почки по концентрированию мочи по показателям её плотности. В этой ситуации информативны только абсолютные и стандартизированные клиренсовые показатели – C_{osm} , C_{Na} , $T_{H_2O}^C$. Таким образом, при осмотическом диурезе, достигающем значений в 15-25 мл/мин, оценка лабораторных результатов должна исходить не из клинических, а физиологических представлений.

Пионерские исследования по определению $T_{H_2O}^C$ при осмотическом диурезе L.G. Wesson, W.P. Anslow (1948) и G.H. Mudge et al. (1949) показали его увеличение по сравнению с исследованием в условиях простой водной депривации [428, 527].

В экспериментальных исследованиях на собаках с осмотическим диурезом на фоне гидропении L. Page и G. Reem (1952) при величине диуреза в диапазоне от 11 до 28% к размерам клубочковой фильтрации получили максимальные значения $T_{H_2O}^C$ в 6,2–7,6 мл/мин/100 мл фильтрата [442].

В упоминавшемся уже исследовании J. Orloff et al. (1958) [441] гипофизэктомированные животные, находившиеся одновременно в условиях водного и осмотического диуреза, почка которых при этом функционировала в режиме гипотонической осморегуляции с экскретируемой фракцией C_{H_2O} в 11-12%, при назначении максимальных доз аргинин-вазопрессина животные переводились в состояние, свойственное дегидратации, характеризующейся, как известно, секрецией в кровь значительных количеств АДГ. Под влиянием этого гормона у экспериментальных животных в течение 5 мин после его введения на фоне диуреза в 5,1-7,6 мл/мин. C_{H_2O} сменялся на $T_{H_2O}^C$, равный в абсолютных значениях "-0,5" – "-2,6" мл/мин., что составляло к размеру клубочковой фильтрации в 104–113 мл/мин "-0,5-2,3"%. Относительно невысокие показатели $T_{H_2O}^C$ были связаны с тем, что продолжительный предшествующий осмотический диурез вымывал из мозгового вещества осмотические вещества, уменьшая в нём кортикостероидный градиент. Но авторы статьи преследовали цель определения не максимальной способности $T_{H_2O}^C$, а возможности почки по переключению своего режима работы с C_{H_2O} на $T_{H_2O}^C$ и обратно.

В также уже упоминавшемся исследовании N.S. Bricker et al. (1959) величина $T_{H_2O}^C$ изучалась в условиях осмотического диуреза (3 животных, 15 исследований), вызванного маннитолом в сочетании с введением вазопрессина. У некоторых собак повышение осмоляльности внутренней среды организма, а потому и осмотической загрузки нефрона, вызывалось вливанием 5% раствора хлористого натрия.

В целом $T_{H_2O}^C$, стандартизованный (транспорт) к размерам клубочковой фильтрации, составил 5,63%, приводя к повышению отношения U_{osm}/P_{osm} до 1,51. При этом величина $T_{H_2O}^C$ составляла около половины величины диуреза (44,8%). Иными словами, при отсутствии $T_{H_2O}^C$ диурез увеличился бы в полтора раза.

Первое клиническое определение $T_{H_2O}^C$ были выполнено W. Brodsky et al. (1952) у 3 подростков, больных неосложнённым сахарным диабетом в условиях создания у них гидропении в сочетании с маннитоловым осмотическим диурезом. При размере мочеобразования в 8,5-20,0 мл/мин $T_{H_2O}^C$ достиг 4,11–9,21 мл/мин [334]. В более поздней работе M. Ladd, вызывавшего у людей гидремию с последующими развитием у них осмотического диуреза в сочетании с назначением пиррессина, величина $T_{H_2O}^C$ составляла 2,0 мл/мин [408].

К одному из первых клинических определений $T_{H_2O}^C$ относятся работы G. Zak, C. Brun и H. Smith (1954), выполненные на 31 стационарном пациенте, у которых была исключена серьёзная общесоматическая патология и которые готовились к выписке после несложных простых или плановых операций [535]. Исследование показало, что при сочетании 12-часовой водной депривации с осмотическим диурезом при введении маннитола минутный диурез достигал значений 12-33 (в среднем 21) мл/мин; величина клубочковой фильтрации по инулину при этом имела значения 75-139 (в среднем – 102) мл/1,73 м² пл. пов. тела, а величина $T_{H_2O}^C$ находилась между 1,5-7,4 (в среднем – 5,2) мл/1,73 м² пл. пов. тела. Нарращивание диуреза, сочетание дегидратации с одновременным введением препаратов АДГ приводили к одним и тем же значениям $T_{H_2O}^C$. Было установлено, что для определения достоверных значений мощности концентрационной способности почки величина минутного диуреза должна быть больше значений $T_{H_2O}^C$, то есть быть не менее 3-8 мл/мин. В цитируемой работе величина $T_{H_2O}^C$ рассчитывалась по формуле " $C_{osm} \cdot V$ ", то есть имела положительное значение и носила современное название – the solute-free water – свободная от растворённых веществ вода.

Определение значений $T_{H_2O}^C$ в работе D. Baldwin et al. (1955), тоже считающейся основополагающей в формировании его должных значений у человека, вообще были выполнены у 25 пациентах с выраженной почечной патологией – острой почечной недостаточностью, острым и хроническим гломерулонефритами, хроническим пиелонефритом и синдромом Киммельстил-Уилсона (n = 3, 5, 14, 1 и 2 соответственно) [504]. Да и первая работа W. Brodsky et al. (1952) тоже была выполнена на пациентах, больных сахарным диабетом [334].

Следует отметить, что основные цитируемые работы по определению у человека показателей функций $T_{H_2O}^C$ и C_{H_2O} представляли данные исследований не на здоровых, а на больных контингентах. Тем не менее, по результатам этих первых клинических исследований начала 50-х годов сформировали представление о средней нормальной величине $T_{H_2O}^C$ у человека в 4,5-5,5 мл/100 мл клубочковой фильтрации, достигаемой в условиях осмотического диуреза. Величина $T_{H_2O}^C$ в 5 мл/мин означает, что в течение суток этим процессом экономится для организма ≈ 7 литров воды.

Эти значения $T_{H_2O}^C$ были экстраполированы в клинику. В монографии "Почечная недостаточность" (1965) Ж. Амбурже приводит значения $T_{H_2O}^C$ в 4,5-5,0 мл/мин как нормальные [206], ссылая на работы G. Zak et al. (1954) [535] и D. Baldwin et al. (1955) [504]. Эти же значения указаны и в монографии С.И. Рябова "Хроническая почечная недостаточность" [59] со ссылкой на D. Baldwin et al., Н. Smith (1955) [504] и А.Г Гинецинского (1963) [49].

Абсолютное значение $T_{H_2O}^C$ примерно в три раза меньше C_{H_2O} , что может вызвать представление о меньшей мощности функции концентрирования, чем выделения осмотически свободной воды. В действительности функция $T_{H_2O}^C$ энергетически более затратна, тогда как функция C_{H_2O} , приводящая к образованию гипотонической мочи, часто сочетающейся с полиурией, совершается при функциональном бездействии собирательных трубок. Кроме того, надо учесть следующее обстоятельство.

Работа механизма по концентрированию мочи (гипертонической осморегуляции) начинается, в принципе, с реабсорбции осмотически свободной воды, всегда образующейся в дистальном сегменте нефрона. Зачатки концентрационного процесса уже обнаруживают почки амфибий и рептилий в условиях дегидратации по тенденции возрастания отношения U_{osm}/P_{osm} , стремящегося к единице (рис. 2.18 и 2.19, с. 69 и 70). Это отношение станет равным 1, когда из собирательных трубок работой механизма по сбережению воды будет полностью реабсорбирована осмотически свободная вода, и осмоляльности мочи и плазмы сравняются. И только после этого начнётся функция $T_{H_2O}^C$, значения которой настолько же характеризуют мощность механизма по сбережению воды для организма, насколько надводная часть айсберга характеризует реальные его размеры. Поэтому высказанное ранее положение, что при равенстве осмоляльных значений плазмы и мочи, когда отношение $U_{osm}/P_{osm} = 1$, почка как орган осморегуляции не работает, нельзя понимать буквально. Почка как орган осморегуляции работает постоянно. Это только с "точки зрения"

нормальной осмоляльности плазмы крови "почке нечего делать". Заложена же в почку природой её водорасточительная сущность требует от организма создания в крови некоторого постоянного базального уровня АДГ, противодействующего этой водорасточительности и приводящего к сохранению нормальной осмоляльности плазмы крови. Житейские понятия, оценивающие работу почки в понятиях концентрации и разведения, не раскрывают всей сущности работы почки как органа осморегуляции.

Физиологи уже давно естественную ситуацию, при которой почка млекопитающих выполняет наибольшую работу тогда, когда она выводит наименьшее количество мочи, называли парадоксальной [104, с. 115], подыгрывая, конечно, обывательским представлениям о выделительной функции, понимаемой в буквальном смысле этого слова как кардинальной функции почки.

Очевидные преимущества количественного выражения функций по выделению (C_{H_2O}) и транспорта ($T_{H_2O}^C$) осмотически свободной воды столь очевидны, что физиология с появлением клиренсовых методов исследования сразу отказалась от определения плотности (удельного веса) мочи. Как уже было показано (рис. 2.4, с. 52), дензиметрия мочи не даёт точных значений осмоляльности мочи. Кроме того, информативность последней повышается при использовании её в расчётных значениях $T_{H_2O}^C$ и C_{H_2O} , для чего необходима информация о P_{osm} . Но если возможно определение P_{osm} , то, значит, возможно и непосредственное определение U_{osm} .

Как бы полуколичественным методом определения мощности механизма гипертонической осморегуляции является отношение $U_{osm}/P_{osm} > 1$, достигающее у человека при максимальной осмоляльности мочи в 1400 мосм/кг H_2O значения 4,0 (рис. 2.19, с. 70). Однако совпадение значения концентрационного индекса осмотических веществ – 4,0 с максимальной величиной экскретируемой фракции $T_{H_2O}^C$ в 4,5-5,5% – случайное. Перерасчёта отношения U_{osm}/P_{osm} на $T_{H_2O}^C$ не существует. Кроме того, значение величин U_{osm} и P_{osm} позволяют непосредственно определить величину $T_{H_2O}^C$.

При водном диурезе с максимальным C_{H_2O} моча становится гипотоничнее плазмы крови в 10 раз ($U_{osm}/P_{osm} = 0,1$). Но как и в случае с $T_{H_2O}^C$ имеется случайное совпадение этого числа со значениями $EF_{C_{H_2O}}$ в 10-11%. Поэтому значения концентрационного индекса осмотических веществ < 1 также не используются для перерасчёта в C_{H_2O} .

Эволюционное совершенство почки млекопитающих в отношении гидрурической и концентрационной (антидиуретической) способностей сопровождалось усовершенствованием почечных меха-

низмов по обработке натрия. Как образование осмотически свободной воды – извлечение в дистальном отделе канальца максимально возможного количества натрия без адекватного количества воды, так и создание возможно максимального кортикально-медуллярного осмотического градиента для наибольшей производительности функции гипертонической осморегуляции зависят от максимальной производительности натрийтранспортирующих систем эпителия всех отделов нефрона.

Морфологическое усовершенствование канальца нефрона млекопитающих сопровождалось наращиванием мощности эпителиев по реабсорбции натрия на всей длине почечного канальца. Только у млекопитающих проксимальные отделы канальцев обнаруживают существенные количества сукцинатдегидрогеназы при, естественно, ещё большем содержании её в дистальных сегментах: 290 и 354 у.е. соответственно [146, с. 98]. Суммарная же активность этого энзима в почке млекопитающих в 400 раз выше таковых у рыб [49, с. 174]. Высокая ферментативная активность ферментов окислительного метаболизма, причастных к реабсорбции натрия, объясняет высокие показатели валового количества натрия, обрабатываемого почкой: в сутки в почках человека фильтруется 25000 мэкв натрия (примерно 700-600 грамм), количество, которое в 10 раз превышает общее содержание его в организме.

Поскольку аллометрическая зависимость массы почек от веса тела у позвоночных животных примерно одна и та же, о чем уже говорилось ранее, а валовые относительные количества обрабатываемого натрия почкой у млекопитающих в 20-100 раз выше, чем у пресноводных рыб, и в 5 раз больше чем у амфибий, то представление о том, что эпителий канальцев всех классов позвоночных имеет в принципе одну и ту же мощность натрийтранспортирующих систем, нельзя понимать буквально. Речь идет о том, что в эпителии почечных канальцев позвоночных всех классов на реабсорбцию 22-29 ммоль натрия расходуется 1 ммоль кислорода [146, с. 55 и 201]. Такой высокий уровень энергообеспечения трансмембранного переноса натрия был достигнут уже у низших позвоночных и в ходе эволюции остался без изменения. Реабсорбционная способность натрия в почках каждого класса позвоночных в условиях дефицита натрия действительно установлена на максимальную производительность, почему моча у них содержит следы натрия. Однако эта способность у каждого класса позвоночных определяется всей морфологической и функциональной структурой почки и соизмерима с диапазоном вариаций фильтрационной загрузки натрием, предопределяемыми эколо-

гическими условиями естественного существования организмов. Интенсивность процессов реабсорбции натрия у позвоночных выше не только в связи с обусловленной их теплокровностью возрастанием скорости работы ферментов, но и бóльшего их количества, приходящегося на клетку в связи с увеличением количества митохондрий в ней и значительным возрастанием поверхности базальной мембраны в связи с резким увеличением её складчатости именно для размещения бóльшего количества функционирующих единиц [146, с. 198-199].

Около 85% от всей фильтрационной загрузки клубочка натрием реабсорбируются в проксимальных канальцах, 10-14% – в дистальных канальцах и собирательных трубках. Экскретируется около 1,0% всего профильтрованного количества натрия и C_{Na} составляет у человека в среднем 1 мл/мин. Таким образом, иерархия функциональных обязанностей отделов канальцев относительно реабсорбции натрия у млекопитающих в сравнении с животными предшествующих этапов развития осталась прежней – проксимальный каналец реабсорбирует натрий в эквивалентных с водой пропорциях, в связи с чем осмоляльность мочи в нём остается без изменения. Транспортные системы эпителия проксимального канальца реабсорбируют бóльшие количества натрия, но против небольшого электрохимического градиента. Обязанностью проксимального канальца является существенное уменьшение объёма мочи до поступления её в дистальный отдел канальца. Только в почке млекопитающих возникает внутрпочечный механизм обеспечения клубочково-канальцевого баланса, заключающегося в том, что величина реабсорбции в проксимальном канальце в основном стабилизирована и составляет указанные 85% относительно размеров клубочковой фильтрации. Тем самым дистальный отдел нефрона, занимающийся задачей поддержания не столько валового оборота натрия, сколько регуляцией его экскреции относительно требований осмотического гомеостаза, на 90-85% предохраняется от существенных колебаний загрузки канальца, определяемой размерами клубочковой фильтрации. Дистальный сегмент нефрона, способный реабсорбировать натрий против высокого градиента, имеет ограниченные возможности максимального транспорта (T_m) ионов натрия и хлора, что ограничивает его способность реабсорбировать бóльшие его количества – всего лишь 10-14% от профильтрованного в нормальных условиях количества совместно с собирательными трубками.

Эти закономерности клубочково-канальцевого баланса у позвоночных были установлены L. Wesson, W. Anslow и H. Smith (1948). Ими же было дано и определение проксимальной реабсорбции как

облигатной, обязательной, и дистальной реабсорбции – как факультативной, дополнительной, не обязательной [524].

У позвоночных, эволюционно предшествовавших млекопитающим, механизм клубочково-канальцевого баланса отсутствовал: у них не только объёмы проксимальной и дистальной реабсорбции натрия были равны, но, как уже говорилось, величина диуреза напрямую определялась размерами клубочковой фильтрации в связи с небольшой суммарной активностью сукцинатдегидрогеназы в почке, что не позволяло ей обрабатывать отдельно воду и растворенные в ней осмотические вещества. Поэтому нарастание диуреза неизбежно сопровождается утечкой натрия.

Почка млекопитающих может регулировать выделение воды и осмотических веществ независимо друг от друга, что превратило её в наиболее совершенный орган осморегуляции, в связи с чем отпала необходимость в других органах для обеспечения осмотического гомеостаза.

При солевой депривации почка здорового человека выводит мочу, содержащую следы натрия, то есть в концентрации ≈ 1 ммоль/литр [508]. Это обусловлено способностью клеток дистального сегмента нефрона к реабсорбции натрия против значительного электрохимического градиента. Концентрационный индекс натрия – U_{Na}/P_{Na} – в самых конечных частях дистального извитого канальца может достигать в этой ситуации значения в 0,10. Дистальный сегмент нефрона обладает большими резервными возможностями, поскольку в естественных условиях системы активного транспорта натрия насыщены не полностью [156].

Тем не менее, абсолютной реабсорбции натрия в дистальных канальцах у позвоночных всё же не происходит. Поэтому при сочетании солевой депривации с водным диурезом, а особенно при сочетании водного и осмотического диурезов, когда поток мочи заметно превышает нормальные 1-2 мл/мин и достигает значений 10-13 мл/мин, обнаруживается прямо пропорциональная потокзависимая экскреция соли [508]. Однако она не представляет угрозы для здоровых организмов млекопитающих в связи с незначительными потерями натрия, достаточными в организме его запасами и развитием её преимущественно в экспериментальных условиях, поскольку пролонгированного водного диуреза как естественного состояния у наземных млекопитающих и у человека, быть не должно. В обстановке потребления организмом должного количества соли, а потому и высоким уровнем U_{Na} , водный диурез приводит к снижению кон-

центрации натрия в моче пропорционально степени увеличения диуреза (рис. 2.36).

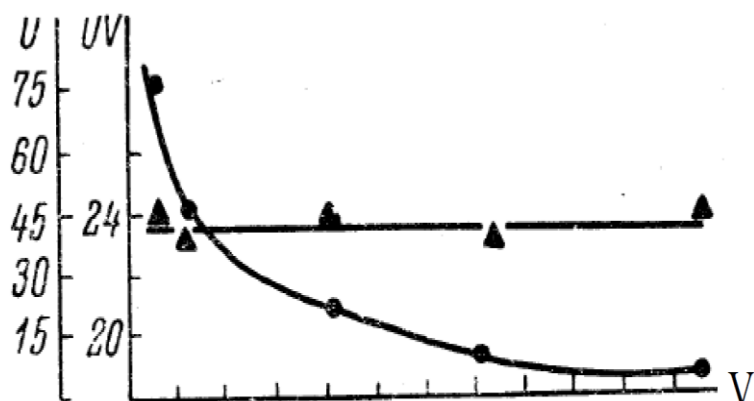


Рис. 2.36. Зависимость натрийурической функции почки собаки от диуреза.

Абсцисса – диурез в мл/100 г веса тела/час. Ордината U и точки – концентрация натрия в моче в мэкв/л; ордината UV и треугольники – выведение натрия в мэкв/100 г веса тела/час. (А.Г. Гинецинский; 1963; [49, с. 195]).

При этом общее количество экскретируемого натрия (C_{Na}) остается без изменения и потокзависимого нарастания экскреции натрия не происходит, поскольку содержание натрия в моче из-за достаточного поступления его в дистальный сегмент нефрона не опускается до минимально возможного предела его в моче [508]. Поэтому в физиологической литературе потеря натрия с мочой при водном диурезе считается величиной постоянной [49, с. 195].

Однако пролонгированный приём пресной воды приводит к деминерализации в связи с отсутствием 100% реабсорбции натрия и облигатности его наличия в моче. Эта ситуация известна в физиологической литературе как дегидратация от нахождения < или от приёма > пресной воды, развивающейся по схеме патологического круга: потеря натрия → гипоосмия и гиповолемия → стимуляции чувства жажды → приём новых порций пресной воды → натрийурез → усугублением гипоосмии и гиповолемии → и т.д.

Обсуждение связи полиурии с количеством экскретируемых при ней субстанций заслуживает внимания в связи с широко распространённым представлением о компенсаторном характере и полиурии, и никтурии при ХПН.

Полиурия, понимаемая как повышенное выделение воды с мочой, сама по себе не обладает способностью дополнительного выведения осмотических веществ, поскольку не осмотические вещества следуют за водой, а напротив – вода за осмотическими веществами. При водном диурезе полиурия связана с дополнительным появлением в моче осмотически свободной воды, которая первоначально была осмотически связана с натрием, но превратилась в осмотически свободную после его безводной реабсорбции. Отсутствие компенсаторности полиурии при водном диурезе (снижение уровня АДГ в плазме крови) демонстративно иллюстрирует схема взаимоотношений между осмо-

тическим клиренсом, диурезом и осмоляльностью мочи, заимствованная из монографии Д.А. Шеймана (рис. 2.37) [291].

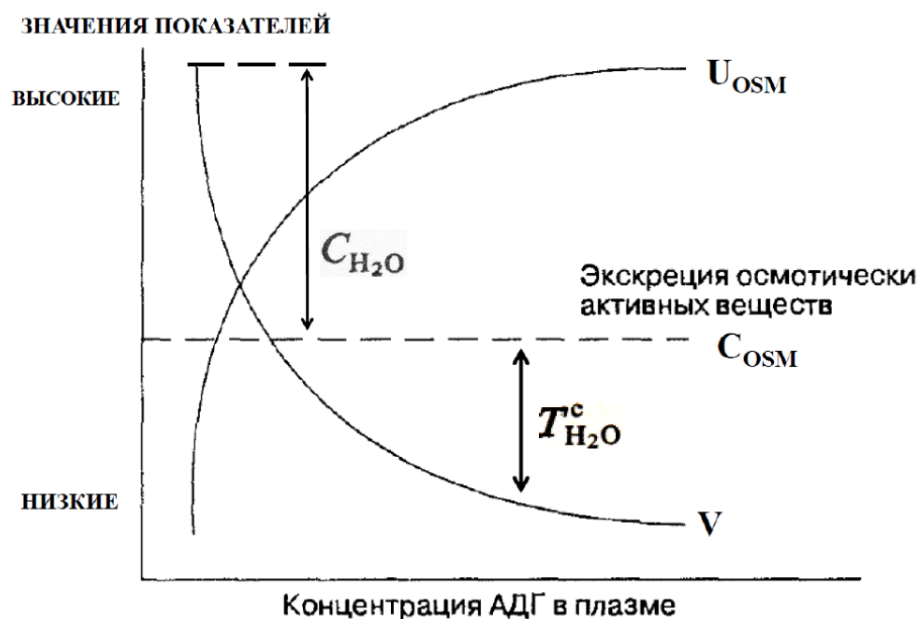


Рис. 2.37. Зависимость между концентрацией в плазме АДГ, осмоляльностью мочи (U_{osm}), клиренсом осмотических веществ (C_{osm}) и диурезом (V). Абсцисса – значения показателей мочи. Ордината – концентрация АДГ в плазме. $T_{H_2O}^c$ – транспорт осмотически свободной воды. C_{H_2O} – клиренс осмотически свободной воды. (Д.А. Шейман, 1997; [291, с. 17 с дополнением]).

Количество экскретируемых осмотических веществ не зависит от величины диуреза и практически является константой. Следует ещё раз напомнить, что у нижестоящих, чем млекопитающие, позвоночных водный диурез сопровождается дезадаптирующим нарастанием натрийуреза в связи с меньшей общей мощностью натрийтранспортной системы, поскольку дистальные отделы теперь не успевают реабсорбировать повышенные количества поступающего к ним натрия.

Способность к отдельному выделению натрия и воды проявляется у млекопитающих и в ситуации с гипернатриемией. Она приводит к повышению почечного кровообращения (а значит – и клубочковой фильтрации) и некоторому возрастанию R_{Na} , что вкуче вызывает увеличение фильтрационной загрузки натрием. Проксимальный каналец в связи с гипернатриемией омываемой его крови – а он не может реабсорбировать натрий против высокого градиента – не обеспечивает теперь должной реабсорбции натрия, который в повышенном количестве поступает в дистальный сегмент нефрона.

Дистальный же сегмент нефрона не в состоянии полностью реабсорбировать весь поступающий в него натрий. Нереабсорбированная его часть, увлекая за собой воду, вызывает солевой диурез. Но функ-

ция транспорта осмотически свободной воды – $T_{H_2O}^C$ – нарушает зависимость размеров диуреза от величины натрийуреза, и притом существенно: в связи со значительной величиной реабсорбции натрия осмоляемость мозгового слоя приобретает максимальные значения.

У собаки после солевой нагрузки происходит повышение размеров диуреза с 0,19 до 8,0 мл/100 г веса тела/час, то есть в 42 раза. Количество же экскретируемого натрия увеличивается с 28,0 до 1860 мэкв/100 г массы тела/час, фракции экскретируемого натрия с 0,4 до 26,3%, то есть в 66 раз [49, с. 197]. Не величина диуреза определяет количество экскретируемого натрия, но и не наоборот – солевой диурез со значительным клиренсом натрия также не определяет полностью величину водных потерь, в приведенном примере увеличивающуюся в 42 раза. На величине диуреза будет сказываться величина $T_{H_2O}^C$, имеющего (транспорт) в данном случае все условия для максимальной своей реализации и не позволяющая диурезу "скатиться" до солевого диуреза.

При небольшом диурезе, когда ультрафильтрат концентрируется в 200-250 раз, содержание натрия в моче может превосходить таковое в плазме крови в 2-3 раза (рис. 2.38).

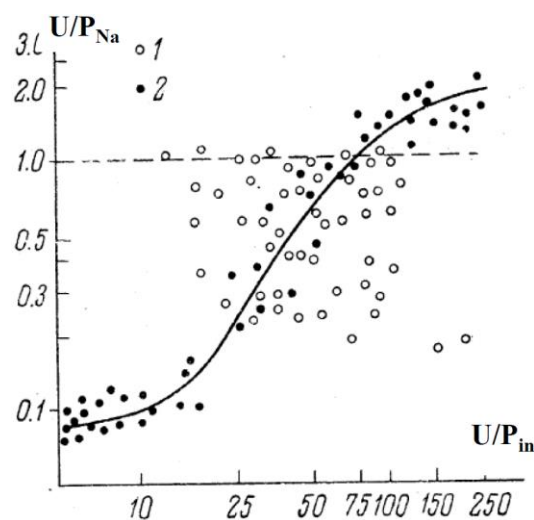


Рис. 2.38. Зависимость между градиентом концентрации Na и степенью концентрирования ультрафильтрата у взрослых собак (2) и щенков (1). По оси абсцисс – U_{in}/P_{in} . По оси ординат – U_{Na}/P_{Na} (шкалы логарифмические). (В.Ф. Васильева, 1971; [31, с. 92]).

В сообщении А.С. Коган и соавт. [86] у здоровых лиц в условиях создаваемой лёгкой гипергидратации нагрузка натрием приводила к уменьшению размеров диуреза за счёт увеличения $T_{H_2O}^C$.

Проявлением совершенства функциональной организации почек млекопитающих является, помимо механизма осмотического концентрирования мочи и способности почки к отдельной от воды обработке осмотических веществ и натрия, формирование канальцевого типа регуляции мочеобразования.

Рыбам, амфибиям и рептилиям свойственен клубочковый тип регуляции мочеобразования, зависимость его от размеров клубочковой фильтрации, больше продиктованная влиянием на размер диуреза физико-химических свойств крови, чем запросов сохранности гомеостаза. Только у рептилий наметилась тенденция к некоторому посто-

янному влиянию процесса канальцевой реабсорбции на размеры диуреза (рис. 2.20, с. 71). У амфибий и пресмыкающихся $EF H_2O$, определяющая размер диуреза, составляет 50-20%, и у них механизмом, демпфирующим негативных последствий колебаний системной гемодинамики на процесс мочеобразования и осморегуляцию, служит ренопортальное кровообращение.

Окончательное развитие канальцевого типа регуляции мочеобразования произошло в почке млекопитающих, у которых внутрительные размеры ультрафильтрации не представляют опасности для организма, поскольку в регуляции размеров диуреза ультрафильтрация участия уже не принимает (рис. 2.20, стр. 71). Большие размеры клубочковой фильтрации у них как начального этапа мочеобразования предусмотрены эволюцией как бы на все случаи жизни, с которыми может столкнуться организм, чтобы оградить внутрпочечные и системные гомеостатические механизмы регуляции состава внутренней среды организма от серьезных гемодинамических пертурбаций, вызываемых превратностями условий существования.

По А.Г. Гинецинскому, гомеостатические и осморегуляторные процессы в почке млекопитающих сместились в канальцевую часть нефрона [49], а в нём – в дистальный сегмент, ставший ареной действия нервной и гуморальной систем регуляции – АДГ, альдостерона, паратгормона, эйкозаноидов и других. Канальцевый тип регуляции мочеобразования заявляет о себе 98-99%-й реабсорбцией относительно размеров клубочковой фильтрации, в связи с чем от размера клубочковой фильтрации процент $EF H_2O$, расходующийся на образование мочи, да и основных электролитов, составляет всего 1–2%. Существенные колебания гемодинамики "гасятся" до поры до времени процессом реабсорбции, составляющим относительно клубочковой фильтрации 99-98%. Но незначительные изменения размеров этого процесса, зависящего от гормональных воздействий, приводят к значимым изменениям количества мочи и содержания в ней ингредиентов.

Отсутствие влияния размеров клубочковой фильтрации на величину диуреза конечно не абсолютное. Речь идет в целом о стабильности размеров клубочковой фильтрации при изменении систолического артериального давления крови в диапазоне 100-180 мм рт. ст. Изменения системной гемодинамики "доходят", конечно, до почечной гемодинамики. Но её колебания, изменяющие коэффициент ультрафильтрации, нивелируются внутрпочечными механизмами ауторегуляции. Так, повышение систолического давления в приносящей артериоле автоматически вызывает её спазмирование, в связи с чем ве-

личина фильтрационного давления в целом остается без изменения. Система РААС, относящаяся к ренальному механизму обеспечения клубочково-канальцевого баланса, регулируя величину внутриклубочкового фильтрационного давления и клубочковой фильтрации в зависимости от объёма и химического состава мочи в дистальной части канальца, постоянно меняет величину фильтрационного давления и объём ультрафильтрата в зависимости от состава содержимого дистального отдела нефрона.

И, тем не менее, представления более 50-летней давности об ауторегуляции почечного кровообращения и размеров клубочковой фильтрации в пределах 70-190 мм рт. ст. системного систолического давления остаются в силе [172]: у человека и млекопитающих величина клубочковой фильтрации стабилизирована на высоких цифрах, а размер диуреза определяется состоянием систем реабсорбции ионов и воды в канальцевой части нефрона.

Таковы в основном данные сравнительной физиологии почки по эволюции её процессов и функций. Изучение этих закономерностей сопровождалось естественно параллельным изучением и механизмов их обеспечения.

2.4.6. Клеточные и молекулярные механизмы обеспечения почечных процессов и функций

Первая гипотеза по почечному механизму антидиуретического действия АДГ была предложена А.Г. Гинецинским [49, 50]. Предполагалось, что было подтверждено многими последующими исследованиями, что эпителий собирательных трубок под действием АДГ секретирует гиалуронидазу, воздействующую на неструктурный компонент межклеточного вещества эпителиев и окружающего их интерстиция – гиалуроновую кислоту, обладающую высоким сопротивлением току жидкости. Демполимеризация её под воздействием АДГ приводит к повышению проницаемости стенки собирательных трубок (трубочек) и потоку воды из содержащихся в них мочи в интерстиций и сосуды почки, поскольку осмотическое давление в них оказывается выше осмотического давления растворенных в моче веществ. Максимальная активность гидролаз почки млекопитающих, в основном гиалуронидазы, выявлялась в зоне сосочков, соответствуя нарастанию градиента осмотического давления от наружной части мозгового вещества к внутренней, в зоне которого моча по мере про-

движения по собирательной трубке становилась поэтому всё более и более концентрированной. Так развивается антидиурез.

При снижении осмоляльности плазмы крови ниже порогового уровня секреция АДГ тормозится, стенкам собирательных трубок возвращается их водонепроницаемость, объём факультативной реабсорбции снижается и выделяется моча низкой осмоляльности, создающейся противоточной системой почки в области извитого дистального канальца корковой зоны. Развивается гидрурез, предотвращающий дальнейшее снижение осмоляльности плазмы крови (рис. 2.39).

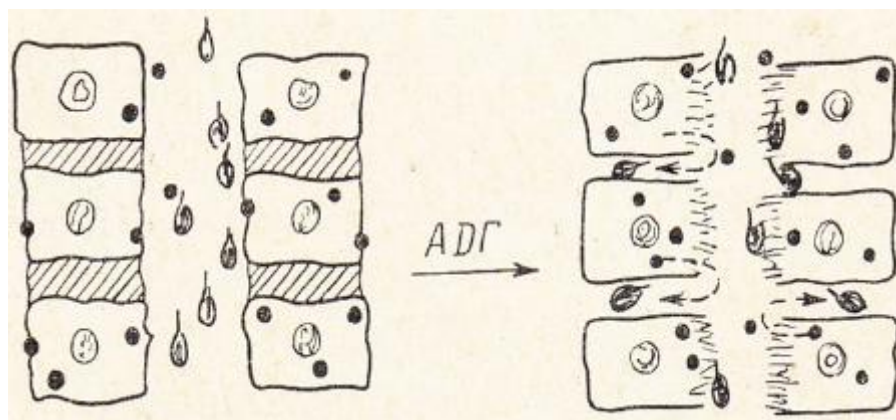


Рис. 2.39. Схема действия АДГ. Слева – собирательные трубки в состоянии водного диуреза; справа – антидиуреза. Точки – ионы натрия; капли – молекулы воды; стрелки – секреция гиалуронидазы. (А.Г. Гинецинский, 1963; [49, с. 329]).

Из изложенного очевидно, что не только возникновение петли Генле, а всего ансамбля мозгового слоя, а ещё точнее – всей морфологической архитектоники гломерулярной почки у млекопитающих – обусловило возникновение у них системы осмотического концентрирования мочи.

Гипотеза А.Г. Гинецинского объяснила образование концентрированной и гипотонической мочи процессом пассивного перемещения воды по осмотическому градиенту в противоположность умозрительности суждений об активном её движении против осмотических сил при концентрировании мочи или активной её секреции в просвет канальца для образования гипотонической мочи [155].

Проблема участия внеклеточного матрикса, в основном гиалуроновой кислоты (гиалуронан, гиалуронат, ГН), в регуляции диуреза и концентрационной способности почки млекопитающих осталась актуальной и продолжала изучаться. Р. Соколова, А. Вихерт при одновременном электронно-микроскопическом и гистохимическом изучении интерстициальных клеток медуллы и активности их окислительно-восстановительных ферментов при различных состояниях водно-солевого обмена, вызванных разнообразными функциональными нагрузками, показали причастность этих клеток к созданию дополнительных коммуникаций между сосудами и канальцами почек, синтезу ренальных простагландинов и воспроизводству количества межпочечной субстанции как аккумулятора осмотически активных веществ (натрия и мочевины) [249].

К настоящему времени известно, что распределение гиалуронана в различных функциональных зонах почки гетерогенно. Концентрация ГН способна изменяться в зависимости от водного режима: содержание ГН обратно пропорционально осмоляльности отделяемой мочи. В последние годы в связи с вниманием к механизмам действия аргинин-вазопрессина и его рецепторам изучалась причастность внеклеточного матрикса к реализации гидроосмотического эффекта вазопрессина [83, 84, 91, 92]. В эксперименте на крысах установлено, что при дегидратации аргинин-вазопрессин снижает экспрессию генов гиалуронат-синтаз (синтез гиалуроновой кислоты) и повышает экспрессию генов гиалуронат-гидралаз (синтез гиалуронидаз). Гены гиалуронат-синтаз- и гидролаз экспрессируются во всех функциональных зонах почки, но главным образом в мозговом веществе почки. Действие гормона реализуется через V_2 -рецептор и аденилатциклазную систему трансдукции гормонального сигнала. Таким образом, ферменты метаболизма гиалуронана находятся под регулирующим влиянием вазопрессина (и, как оказалось, кортизола) и вовлекаются в реализацию его гидроосмотического эффекта. Увеличение активности экспрессии генов под влиянием гормонов постепенно возрастает от рождения крысят до наступления вивинга (перехода от молочного вскармливания к самостоятельному питанию), то есть происходит в 30-дневный период становления у них реакции на вазопрессин и формирования концентрационной способности почки.

Вазопрессин является кардинальным, хотя и не единственным физиологическим регулятором выведения воды почкой [26, 43, 82, 141, 142]. Существует несколько видов рецепторов аргинин-вазопрессина – V_1 , V_{1a} , V_2 [387, 388, 389, 474, 496]. Из них в почке присутствуют 2 типа – V_{1a} и V_2 , но выявленных не только в них, но и в других органах [313, 468] поскольку АВП и его агонисты оказывают причастными также к формированию тонуса сосудов, влияют на поведение, на функцию VIII фактора свертывания крови, на температуру тела, на внутриглазное давление, на состав жидкостей внутреннего уха, оказывают инотропное действие на миокард, модулируют вокальную функцию, могут вызывать гипергликемию центрального генеза [141].

Рецептор V_2 стимулирует аденилатциклазу, V_1 -рецептор – фосфоинозитидный обмен, и тип активированных мессенджеров определяет эффект действия гормона. Гидроосмотический эффект АВП опосредуется через аквапорины – водные каналы клеточных мембран, – определяющих водную проницаемость. В почках расположены рецепторы обоих типов рецепторов. Через рецепторы 2-го подти-

па (V_2) экспрессией AQP2 на люминальной мембране основных клеток собирательных трубок опосредуется антидиуретическое действие АДГ и гипонатриемия. Связывание АВП с V_2 -рецепторами собирательной трубки сопровождается открытием в люминальной мембране её эпителия AQP2, что повышает проницаемость собирательной трубки для воды, увеличивает её реабсорбцию по осмотическому градиенту и тем самым приводит к концентрированию мочи.

Кратковременный контроль АВП водной проницаемости почечных канальцев достигается путем перемещения аквапорина-2 из везикул в апикальную мембрану главных клеток собирательных трубок, долговременный эффект – экспрессией генов и содержанием аквапоринов 2, 3 и 4-го типов в клетках эпителия канальцев. Под влиянием АВП проницаемость для воды слизистой оболочки как мочевого пузыря лягушки, так и клеток собирательных трубок почки млекопитающих увеличивается в 50 раз.

Известно также, что АВП на уровне толстого восходящего отдела петли Генле через активацию V_2 -рецепторов базолатеральной мембраны эпителия увеличивает реабсорбцию ионов натрия, магния, кальция и хлора. Этот же подтип рецепторов имеется у эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, вызывая секрецию фактора фон Виллебранда и вазодилатацию.

АДГ вызывает независимое от ренина сокращение мезангиальных клеток, которое уменьшением поверхности клубочковых капилляров сокращает объём клубочковой фильтрации. Этим создаются условия для меньшей потери жидкости через почки в ситуации гиперосмии плазмы крови [141].

V_1 -рецепторы расположены в гладкомышечных клетках сосудов клубочка и прямых сосудах мозгового слоя, а также в базолатеральной мембране преимущественно собирательных трубок. Кроме того, рецепторы 1 подтипа (V_{1a}), расположенных в тромбоцитах, гепатоцитах, кардиомиоцитах. Через них, вазопрессин вызывает агрегацию тромбоцитов, гликогенолиз, инотропное/митогенное действие и вазоконстрикцию. Через рецепторы V_{1b} , находящиеся в передней доле гипофиза, вазопрессином стимулируется высвобождение адренокортикотропного гормона.

В почках V_{1a} -рецептор, активация которого приводит к снижению всасывания воды, может находиться вместе с V_2 -рецептором на одной и той же плазматической мембране, моделируя тем самым выраженность водопроницаемости, вызванной активацией вазопрессина через V_2 -рецептор [15, 317].

Ко времени создания гиалуронидазной теории действия АДГ рецепторы АДГ ещё не были открыты, а существование клеточного механизма транспорта воды, предполагавшееся уже в конце XIX столетия, ещё не было доказано. Рецепторы АДГ были описаны в последние десятилетия XX века. Водные каналы были открыты лишь в конце XX века и Нобелевская премия за фундаментальное открытие механизма переноса молекул воды через клеточную мембрану была присуждена только в 2003 году. Теперь известно, что в клетках и животных, и растений существуют водные каналы – аквапорины (AQP), представляющие собой поры, построенные из трансмембранных белков, пронизывающих мембрану клетки насквозь [109, 214, 316] (рис. 2.40).

Водные поры избирательно пропускают молекулы воды, регулируя её поступление или удаление из клетки, в то же время блокируя перемещение ионов и растворённых веществ. Аквапорины абсолютно непроницаемы для заряженных частиц, что сохраняет электрохимический мембранный потенциал клетки.

У млекопитающих описано 13 типов аквапоринов. Через водные каналы, открывающиеся под влиянием, естественно, определенных стимулов, вода по осмотическому или гидродинамическому градиентам либо поступает из экстрацеллюлярного пространства в клетку, либо удаляется из клетки в него. Благодаря аквапоринам клетки регулируют не только свой объём и внутриклеточное давление, но и создают направленный транспорт воды. Аквапорины AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6 и AQP8 пропускают только воду; аквапорины остальных групп пропускают дополнительно ещё хлориды, мочевину, глицерин, CO₂, аммиак и возможно ряд мелких молекул. Каждая клетка имеет специфический набор аквапоринов, определяемый её функцией.

В почках выделено 5 видов аквапоринов: AQP1- 2- 3- 4- и 6 (рис. 2.41). В проксимальных извитых канальцах и нисходящем отделе петли Генле постоянно экспрессируется трансмембранный белок AQP1, создающий возможность трансэпителиальной реабсорбции воды из просвета канальца в интерстициальную ткань почки. Осмотический градиент для перемещения воды обеспечивается активной реабсорбцией натрия, хлора и других осмотически активных веществ. Пассивный отток воды из этих отделов нефрона сохраняет осмотическое давление мочи в их просвете изоосмотичном плазме крови.

Внутриклеточное действие АДГ (АВП) начинается с его связывания с V₂-рецептором базолатеральной мембраны эпителия, следующим за этим Gs-опосредованной активации аденилатциклазы с уве-

личением цАМФ, последующей стимуляции протеинкиназы А и фосфорилирование AQP2, перемещающегося в апикальную мембрану. Это активирует трансцеллюлярный перенос воды по осмотическом градиенту.

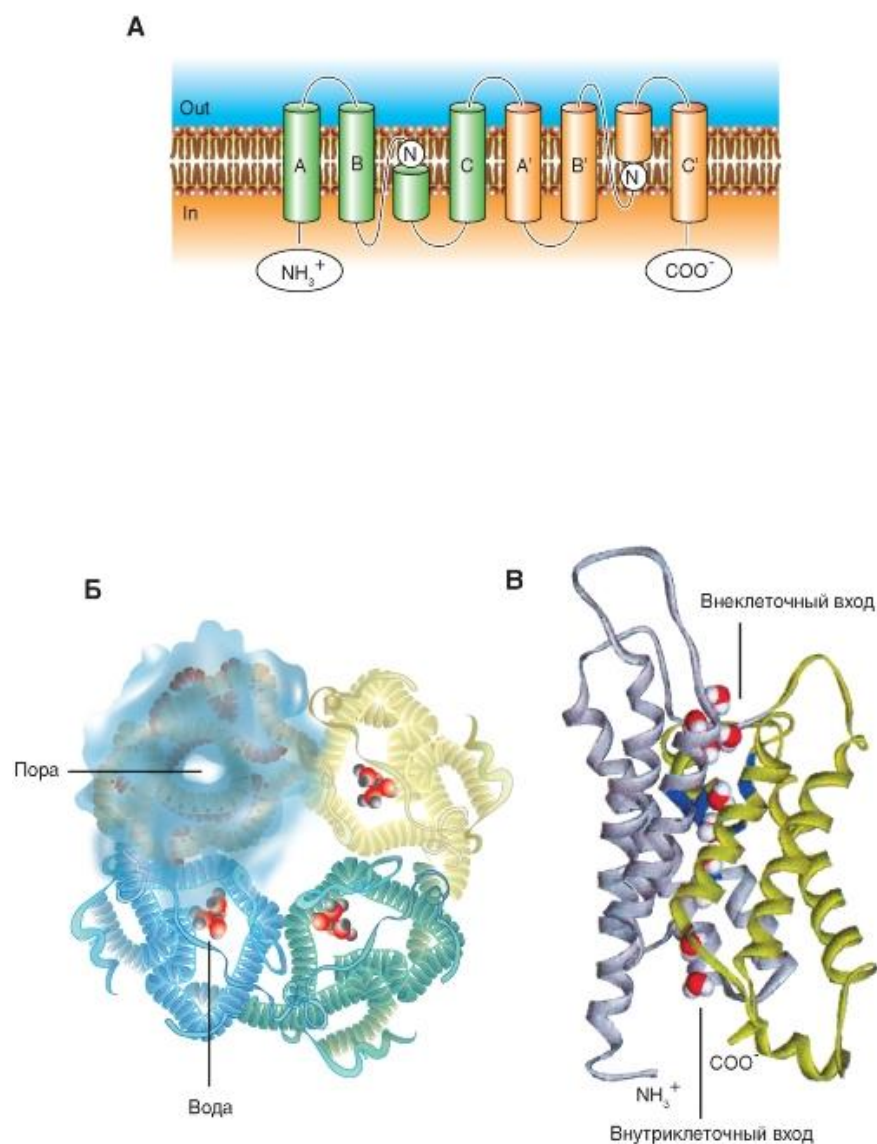


Рис. 2.40. Молекулярная организация белка водного канала (аквапорина).

А – планометрическая структура одной субъединицы аквапорина в мембране. Три пары трансмембранных гомологичных альфа-спиралей (А и А', Б и Б', С и С') ориентированы в противоположные стороны и соединяются двумя гидрофильными петлями, содержащими короткие не пересекающие мембрану спирали и аспарагиновые (N) остатки. Эти петли изгибаются, образуя пору, окруженную шестью трансмембранными спиральями, которые встре-

чаются в центре, образуя часть водно-селективных ворот.

Б – структурная модель белка-тетрамера, состоящего из четырех одинаковых субъединиц. Каждая субъединица образует водный канал, как видно в этой проекции при взгляде сверху на белок с эктоплазматической стороны. Один из мономеров показан с молекулярной поверхностью, в которой видна пора "вход" в устье канала.

В – вид поры сбоку в единичной аквапориновой единице, в которой несколько молекул воды видны в 2-нанометровых водно-селективных воротах, которые отделяют отделы водосодержащего цитозоля клетки и внеклеточной среды. (Фото с сайта vmed.org).

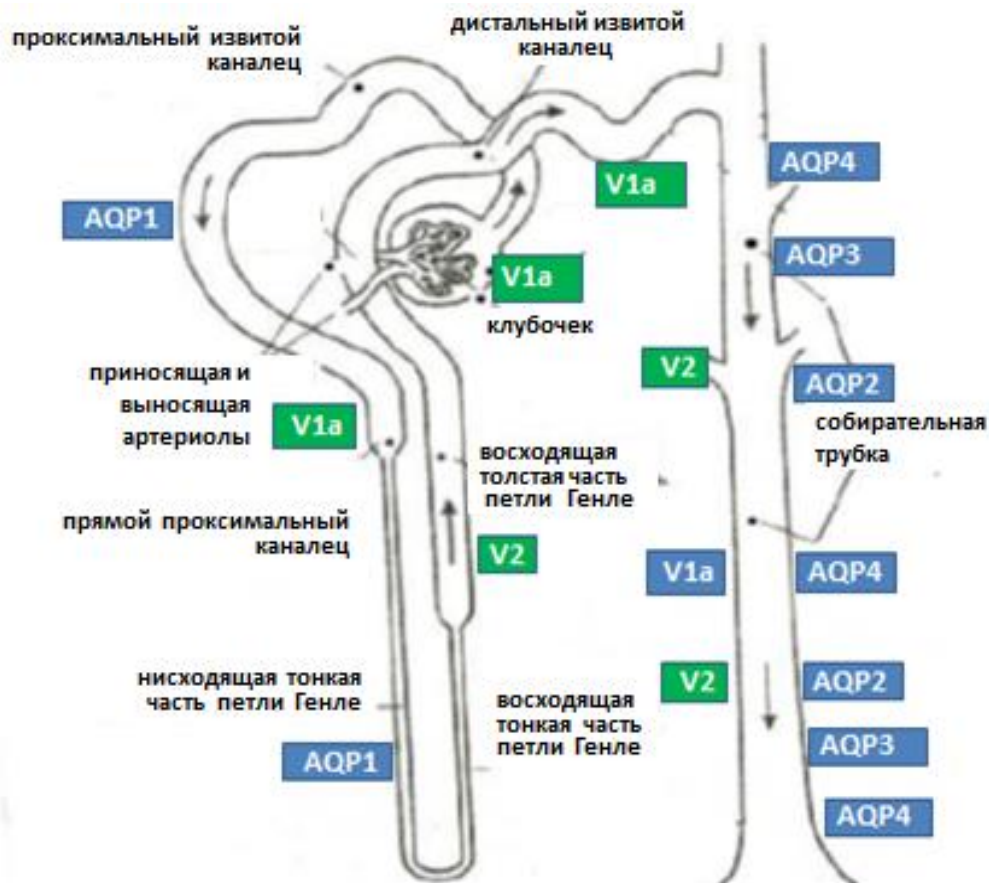


Рис. 2.41. Локализация в нефроне V_{1a} - и V_2 -рецепторов аргинин-вазопрессина (АДГ) и аквапоринов (водных каналов) разных типов (AQP 1–4). *AQP1* – водные каналы в проксимальных извитых канальцах и нисходящем отделе петли Генле. *AQP2* — вазопрессинозависимый тип аквапоринов. *AQP3* и *AQP4* – водные каналы в базолатеральных мембранах эпителия собирательных трубочек.

AQP3 и *AQP4* являются водными каналами в базолатеральных мембранах главных клеток эпителия собирательных трубочек, осуществляя удаление воды из эпителиальных клеток в интерстиций мозгового вещества. *AQP6* содержится во внутриклеточных везикулах эпителиев проксимальных канальцев и во вставочных клетках собирательных трубок. Таким образом, разнообразие аквапоринов в почке обеспечивает специфику функционирования каждого сегмента нефрона.

В обзорах литературы, помимо перечисленных почечных аквапоринов, отмечается экспрессия в проксимальных канальцах ещё *AQP7*- *8*- и- *11*. Однако более подробное обсуждение строения и функционирования аквапоринов не входит в задачи изложения. В целом, изучение аквапоринов, рецепторов вазопрессина, экспрессии генов, кодирующих главные звенья передачи сигнала вазопрессина в канальцевой системе почек расшифровало молекулярные механизмы гидроосмотического эффекта гормона нейрогипофиза.

Ещё раз следует повториться о моделирующем действии простагландинов, особенно ПГЕ₂, на осморегулирующие эффекты АВП. Действие ПГЕ₂ на водную проницаемость эпителия собирательных трубочек определяется типами его рецепторов, путями трансдукции сигнала, уровнем в крови самого АВП, местом действия в нефроне ПГЕ₂. Разнообразны механизмы диуретического и натрийуретического действий ПГЕ₂: снижение реабсорбции натрия; блокада встраивания АQP в люминальную мембрану эпителия собирательных трубок или их разрушение; ускорение кровотока в мозговом слое почки с уменьшением его осмоляльности; влияние на состояние интерстициальных клеток мозгового слоя, продуцирующих внеклеточный матрикс, представляющего барьер для движения воды. Однако воздействия ПГЕ₂ носят модифицирующий характер и при одновременном действии АВП и ПГЕ₂ преобладают эффекты гормона [138].

ПГЕ₂ синтезируются медуллярными интерстициальными клетками мозгового слоя при повышении его осмоляльности. ПГЕ₂ обнаруживаются по ходу во всех сегментах нефрона, в связи с чем они оказываются причастными ко всем типам диуреза. Действие фуросемида со стороны просвета канальца на люминальную поверхность его эпителия сопровождается повышением выделения с мочой ПГЕ₂, достоверно коррелирующего с величиной диуреза и количеством экскретуемого натрия [15], что не исключает причастность к синтезу ПГЕ₂ и канальцевого эпителия. Интерстициальным клеткам мозгового слоя приписывается способности продуцировать внеклеточный матрикс мозгового вещества почки [379, 392].

Изучение в последние десятилетия эйкозаноидов и простагландинов, рецепторов аргинин-вазопрессина и аквапоринов в основном детализировали механизмы гидрурической и антидиуретической способности почки, расширили знания о системной регуляции водно-солевого обмена, в известной мере способствовали новому пониманию ряда патологий, например, энуреза [89, 116, 171], отечных или полиурических состояний [18, 165]. Ставшие известными молекулярные события в многочисленных элементах каскада гидроосмотического эффекта АПВ позволили разработать новый класс мочегонных средств – акваретиков ("vaptans"), блокирующих V₁- и V₂-рецепторы гормона, а тем самым – и реабсорбцию осмотически свободной воды, что стало использоваться в клинике для лечения состояний, сопровождающихся синдромом неадекватной продукции АДГ – гипоосмии и гипонатриемии [443, 446], гипертензивных состояний [357], сердечной недостаточности [510, 521], цирроза печени [374, 378, 426, 470, 479] и ещё ряда других клинических состояний. Стало возмож-

ным создание аналогов аргинин-вазопрессина, например 1-дезамино-аргинин-вазотоцина (1dAVT) и 1-дезамино-1-монокарба-аргининвазотоцина (1d1mcAVT), обладающих, помимо антидиуретического, ещё и натрийуретическим действием, чьи действия по нормализации осмотического гомеостаза оказались более эффективными, чем у АДГ (АВП) [35, 37, 93, 94, 119, 120].

Появились агонисты простагландиновых рецепторов – латанопрост, унипростон, использующиеся для снижения внутриглазного давления, увеличение оттока внутриглазной жидкости через сосудистую оболочку.

Новые знания позволили не только проникнуть в молекулярные и биохимические механизмы обеспечения почечных процессов и функций. Открытие класса аутакоидов расширило представление о принципах функциональной регуляции [140, 141, 143, 144, 160, 171]. До обнаружения аутакоидов механизм регуляции представлялся двухконтурным, состоящим из нервной системы, посылающей импульсы к строго определенным группам клеток, и эндокринной системы, носящий более диффузный характер и воздействующий на большое количество клеток. Система аутакоидов оказалась локальной системой регуляции, выполняющей роль модулятора поступающих к клеткам нервных и гормональных стимулов. Таким образом, система функциональной регуляции оказалась, по Ю.В. Наточину, не двух-, а трёхкомпонентной. Как уже говорилось, простагландины своим присутствием, а тем более в повышенном количестве, приглушают действие аргинин-вазопрессина; их недостаток приводит к усилению эффектов этого гормона.

Было также показано, что выраженный водный диурез сопровождается преходящей физиологической протеинурией (альбуминурией), вызванной скорее всего перераспределением кровотока между поверхностными и глубокими нефронами [173].

По Ю.В. Наточину, изучение обновления пула вазопрессина в организме показало существование дополнительных физиологических его источников, кроме секреции нейрогипофизом [142]. Один из них оказался представленным всасыванием в тонкой кишке из пищи физиологически активного АВП в нерасщепленном виде. Другой возможностью является моделирование уровня постоянной почечной инактивации плазменного АДГ, обеспечивающейся способностью проксимальных канальцев к высокой гидролитической активности пептидов, избежавших гидролиза в тонком кишечнике.

Но новые знания не изменили кардинальных представлений эволюционной физиологии почки о принципах её функционирования, установленные в 50х – 60-х г. минувшего века. Однако игнорирование новых данных и понятий последних десятилетий, имеющих непосредственное отношение к почке, могло бы выглядеть как ретроградство или недостаток информации. Теперь же, после их схематизированного изложения, можно оставить без обсуждения, например, почечные механизмы действия натрийуретических атриопептидов, в своей почечной реализации не имеющих иных механизмов, кроме вышеизложенных [52, 179, 180].

2.4.7. Функции транспорта ($T_{H_2O}^C$) и клиренса (C_{H_2O}) осмотически свободной воды, типы диуреза и иерархия почечных функций в физиологических и клинических представлениях

После всего изложенного выглядит более аргументированным представление о транспорте осмотически свободной воды – $T_{H_2O}^C$ – не как о некоем процессе, не как о некоей способности почки, а как о функции, нуждающейся для своей реализации в идеальной морфологической и функциональной организации прежде всего в ней самой: в количестве и качестве функционирующих клубочков; в состоянии клеточных и внеклеточных компонентов интерстиция; в соотношении в мозговом слое разных популяций нефронов, характеризующихся разной длиной петель Генле; в расстоянии между функционирующими структурами нефрона; в скорости и объеме кровотока в почке в целом и различных её зонах; в скорости и объёмах потоков ультрафильтрата в разных сегментах нефронов; в содержании осмотических веществ в ультрафильтрате для создания должного кортико-медуллярного осмотического градиента; в необходимой аккумуляции осмотических веществ в мозговом слое почки; в состоянии рецепторов к аргинин-вазопрессину, к ПГЕ₂ и другим гормонам; в механизмах образования простагландинов и АQP; в балансе физиологических антагонистов, действующих на территории почки; в совершенстве механизмов обеспечения клубочково-канальцевого баланса; в способности соответствующих структур почки к динамическому изменению своей водо(не)проницаемости, и прочее, и прочее. И это, не говоря уже о состоянии механизмов системной осморегуляции. Столь многочисленные условия обеспечивают совершенство этой функции, потребовавшей продолжительной истории эволюци-

онного развития организмов. Но эта многокомпонентность построения потенциально опасна своей неустойчивостью, поскольку поломка любого элемента конструкции приводит к её обрушению.

Характеристика этой функции как концентрационной не вполне верна, поскольку при осмотическом диурезе, как было показано, она может протекать с образованием изогипостенурической мочи. Если и пользоваться этим термином как исторически устоявшимся, то не в рамках клинического понимания "концентрация мочи", а с вкладыванием в него нового содержания – экономии для организма воды, оставляя в стороне и количество образующейся при этом мочи, и показатели её плотности. Медицина полна примерами наделения старых понятий новым содержанием, и, как говорил И.В. Давыдовский, "... если бы медицинскую терминологию применяли в буквальном переводе с латинского и греческого, то это был бы подлинный прозрачный мир, "мир теней" [63, с. 6].

Выделение осмотически свободной воды, её клиренс – C_{H_2O} – этот тоже не процесс, и не способность почки, а функция, позволившая пресноводным организмам выжить в пресной воде и благополучно выбраться на сушу. Как эволюционно древняя и первая среди функций по обеспечению осмотического гомеостаза, она нуждается для своего осуществления в намного меньшем количестве условий, а потому и менее капризная, и менее прихотливая, а потому и более устойчивая, чем функция транспорта осмотически свободной воды. В основном она обеспечивается необходимым потоком ультрафильтрата, образующегося в клубочках гломерулярной почки; реабсорбцией натрия в канальцах, дистальные отделы которых по причине водонепроницаемости, обусловленной и структурными особенностями внеклеточного матрикса, и простагландинами. Эта функция характеризуется в физиологии как гидрурическая или водовыделительная, и оба понятия используются в физиологии почки как синонимы. И опять здесь имеется расхождение с клиническим понятием "водовыделительной" способности, оценивающей функциональную способность почки по величине диуреза, основным компонентом которого является вода.

Физиология, разобравшись к середине 50-х годов в принципах работы почки с помощью клиренсовых методов исследования и принципах работы противоточно-множительной системы ещё без знания молекулярных и биохимических звеньев их осуществления, стала относиться к показателям $T_{C_{H_2O}}$ и C_{H_2O} как к функциональным, отказавшись от использования показателей плотности мочи, о чем

уже говорилось ранее, и ориентироваться не на объём мочи, а долю в нём величин $T_{H_2O}^C$ или C_{H_2O} .

Несмотря на одну и ту же единицу измерения функций C_{H_2O} и $T_{H_2O}^C$ – мл/мин – и единую формулу их расчётного определения, эти функции не являются ни зеркальным отображением друг друга и не сторонами одной и той функции. Они требуют разного энергетического обеспечения; имеют совершенно разные абсолютные значения, не зависящие один от другого; обнаруживают совершенно противоположную устойчивость к воздействию возмущающих факторов и патогенных воздействий.

Медицина же, как свидетельствует история, в течение более 60 лет после появления клиренсовых методов исследования остаётся при своём мнении относительно способов оценки функциональной способности почки.

Завершая экскурс по эволюционной физиологии почки надо повторить, что он касался только собственно почечных механизмов обеспечения осмотического и водно-солевого гомеостаза как наиболее кардинальных в функционировании почки в целом. Изменения показателей осморегулирующей функции почки может происходить в результате поломки в многокомпонентной системе осморегуляции, что обязательно должно приниматься во внимание при интерпретации результатов функционального нефрологического обследования. Однако целостное восприятие состояния осморегуляции в организме предполагает адекватную оценку состояния каждого звена в системе этой регуляции и в первую очередь, конечно же, почечного. Желание высветить собственно почечное звено в системе обеспечения осмотического гомеостаза, понимание которого облегчается при обращении к сравнительной и эволюционной физиологии почки, объясняет известную фрагментарность изложения, избранную преднамеренно.

Представления о функциях C_{H_2O} и $T_{H_2O}^C$, которые могли быть точно измерены, позволили подойти к характеристике типов диурезов, обеспечивающих существование животных в естественных условиях обитания. Классическая, традиционная физиология почки "доклиренсового" периода, а тем более клиническая физиология почки этим вопросом даже не озадачивались.

Адаптация организма к пресноводной среде обеспечивалась функциональной способностью почки работать в режиме противостояния постоянному обводнению, гипергидратации организма, получившей определение как водный диурез. Приспособление организма к сухопутному, наземному существованию с постоянной угрозой его высыхания, дегидратации достигалось функцией почки к эко-

номии жидкости без нарушения при этом способности к удалению отработанных продуктов обмена и чужеродных субстанций, охарактеризованной как антидиурез. Функциональная мощность антидиуретической способности почки могла быть обнаружена при экспериментально созданной значительной нагрузке нефрона осмотическими веществами с развитием так называемого осмотического диуреза.

Представления о водном диурезе, антидиурезе и осмотическом диурезе, развивавшиеся в работах L. Wesson, W.P. Anslow, H.W. Smith, W. Brodsky, G. Zak, были окончательно сформированы в физиологии к началу второй половины минувшего века. В отечественной литературе они были представлены А.Г. Гинецинского в 1959 и 1963 гг. [47, 49].

Водный диурез является естественной формой мочеобразования у пресноводных организмов, наземных животных и человека при употреблении воды в объёме, превышающем физиологическую потребность в ней. Исторически он оказался первым из всех типов диуреза, которые были приобретены гломерулярной почкой в ходе её эволюционного развития.

Почечный механизм водного диуреза, называемого ранее гидрурезом, а в последнее время – акварезисом, представлен клиренсом (экскрецией) осмотически свободной воды – C_{H_2O} . Последняя образуется в результате безводной реабсорбции натрия в дистальных структурах нефрона в связи со стационарной водонепроницаемостью их стенки. Вторым обязательным почечным условием для экскреции осмотически свободной воды является водонепроницаемость стенки собирательных трубок, возникающая у них при отсутствии эндогенной продукции аргинин-вазопрессина (АДГ) в результате местнообразующихся простагландинов.

В экспериментальных условиях состояние водного диуреза у млекопитающих вызывается введением 5 мл $H_2O/100$ г массы тела, а у человека однократным приёмом натошак либо 1500 мл воды (проба Volhard на разведение) [38], либо в количестве из расчета 20-22 мл/кг массы тела [221], приводящих к прекращению образования аргинин-вазопрессина. Порой в эксперименте для достижения абсолютной анАДГнемии прибегают к гипофизэктомии. Отсутствие действия АДГ на почку приводит к тому, что практически весь объём мочи, поступающий в дистальные структуры нефрона и становясь в них гипотоничным, экскретируется почкой, что имеет место, к примеру, при несахарном диабете центрального генеза.

Несмотря на прекращение реабсорбции воды из собирательных трубок, реабсорбция натрия в них продолжается, что приводит к об-

разованию мочи лишь с его следами в ней. Основным осмотическим веществом мочи становится мочеви́на. Минимальные значения осмолальности мочи в почке человека могут достигать значений в 50-40 мосм/кг H_2O ; мощность гидрурической способности почки доходит до 15 мл/мин/1,73 м² пл. пов. тела, то есть примерно до 20 литров в сутки.

Теперь известно, что к образованию гидруреза причастны и аутокоиды, в основном ПГЕ₂. Свойственной им способностью вызывать водонепроницаемость объясняется стационарная водонепроницаемость дистальных отделов нефрона при реабсорбции в них натрия. В собирательных же трубках действуя на эпителий со стороны просвета протока ПГЕ₂ блокируют АДГ-индуцированное встраивание в люминальную их поверхность AQP2, а также снижают здесь и реабсорбцию натрия. В эксперименте приём избыточных количеств воды приводит почти к 10-кратному повышению секреции с мочой ПГЕ₂, количество которых достоверно коррелирует с размерами функции $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ [15].

Однако действие ПГЕ₂ и простаноидов на базолатеральную мембрану эпителия собирательных трубок при отсутствии АДГ сопровождается повышением всасывания воды, свидетельствуя о разноплановости их действия.

Таким образом, почечными проявлениями водного диуреза является полиурия; выделение мочи с плотностью, стремящейся, но не достигающей значения в 1000 (≥ 1001); низкий концентрационный индекс осмотических веществ; отсутствие транспорта (реабсорбции) осмотически свободной воды и клиренс осмотически свободной воды – $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$, величина которого определяет мощность гидрурической функции. Количество же экскретируемых органических и неорганических веществ при разных объёмах водного диуреза может оставаться относительно постоянным.

О стержневой роли транспорта натрия в обеспечении как $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$, так и сопряженности транспорта натрия с механизмами почечных манипуляций над остальными катионами (калий, кальций, магний и др.), анионами (фосфаты, хлор, сульфаты и др.), многочисленными органическими веществами, стоящими за теми или иными почечными функциями, говорилось неоднократно по ходу изложения. Низкая мощность натрийтранспортирующих систем пресноводных рыб и амфибий объясняют малый диапазон приспособительной возможности их гидрурической функции и невозможность к отдельной обработке натрия и воды. Гидрурическая функция у почек млекопитающих и человека такой возможностью уже обладает.

Характеристикой натрийсберегающей способности почки при водном диурезе или полиурии является показатель транспорта безнатриевой воды – $T_{H_2O}^{Na}$, рассчитываемый аналогично определению $T_{H_2O}^C : T_{H_2O}^{Na} = (C_{Na} - V)$, где C_{Na} – клиренс Na. После преобразования эта формула имеет вид – $V \times (U_{Na}/P_{Na} - 1)$.

Способность почки к отдельному выделению избытка натрия как осмотического вещества в как можно в меньшем объеме жидкости определяется клиренсом (экскрецией) свободной от натрия воды: $C_{H_2O}^{Na} = (V - C_{Na})$, или $= V \times (1 - U_{Na}/P_{Na})$. У животных, не имеющих в почке мозгового слоя, способность почки к отдельной экскреции натрия и воды практически отсутствует.

Понятия транспорта и клиренса безнатриевой воды – $T_{H_2O}^{Na}$ и $C_{H_2O}^{Na}$ – были введены в физиологию почки Ю.В. Наточиным (1974) и используются в физиологической литературе [167, 297]. Как и остальные клиренсовые показатели, они измеряются в мл за различные единицы времени (мин, час, сутки) и также стандартизируются тоже к разным показателям (масса или площадь поверхности тела, величина клубочковой фильтрации).

Ещё раз следует напомнить о двойственности понятия "гидрурическая" функция, использующегося в физиологической литературе, например у А.Г. Гинецинского при характеристике водного диуреза. Им же употребляется и понятие "водовыделительная" как синоним "гидрурическая", потому что почечная физиология не использовала величину диуреза как кардинальный признак почечной деятельности. Клиника же водовыделительную способность почки оценивала по величине диуреза уже задолго до появления понятия "осмотически свободная вода". Знание величин диуреза и клиренса осмотически свободной воды позволяет определить долю последней в формировании размеров диуреза.

Формой почечной деятельности, диаметрально противоположной водному диурезу, направленному на сохранение воды для организма и функционирующих в условиях естественного существования животных и человека, является антидиурез, при котором осмотически активные вещества выделяются в как можно меньшем объеме воды. Совершенствование этой способности почки определило вектор её эволюционного развития у позвоночных, ведущих наземное существование, а потому постоянно подвергающихся дегидратации и вынужденных восполнять водные потери. Исторически водосберегающая функция почки является наиболее молодым эволюционным её приобретением.

Почечным механизмом антидиуреза является функция $T_{H_2O}^C$, приводящая к уменьшению размеров диуреза, что и определило дефиницию такой формы образования мочи как антидиурез. Соответственно величине уменьшения объёма мочи в ней возрастает концентрация веществ. Функциональная способность почки к антидиурезу определяется по ответу её на действие аргинин-вазопрессина (АДГ), эндогенная продукция которого возрастает при повышении осмоляльности плазмы крови у человека более 290 мосм/кг H_2O (на 1% от верхнего значения нормы) и в меньшей степени при гиповолемии (на 10% ниже границы допустимой нормы) и ещё ряде других стимулов.

Активация АДГ V_2 -рецепторов базолатеральной мембраны эпителиальных клеток собирательных трубок стимулирует в них каскад сигнальных путей, в конечном итоге встраивающих в люминальную поверхность этого же эпителия AQP2, через которые вода по осмотическому градиенту трансклеточно устремляется в мозговое вещество почки. Антидиурез не изменяет уровня базальной секреции в почке ПГЕ₂, остающегося непричастным к размерам СКФ, величинам диуреза, экскреции осмотически активных веществ и $T_{H_2O}^C$. Но величина диуреза существенно зависит от показателя $T_{H_2O}^C$.

В связи со способностью почки млекопитающих и человека к отдельной экскреции натрия и воды, антидиурез сопровождается 8-кратным повышением натрия в моче, с повышением её осмоляльности у животных до 6400, у человека – до 1400 мосм/кг H_2O .

Как уже говорилось, весь потенциал функции почки по сбережению воды для организма – транспорт осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^C$), определившей вектор совершенствования почки на последнем этапе её эволюционного развития, может быть определен лишь в условиях осмотического диуреза.

В естественных условиях существования организма возникновение осмотического диуреза невозможно, исключая патологические состояния. Осмотический диурез создаётся экспериментально введением в сосудистое русло хорошо фильтрующихся гипертонических растворов либо совершенно нереабсорбируемых веществ (маннитол, сульфат натрия, сахароза, полиэтиленгликоль-400), либо плохо реабсорбируемых веществ (мочевина, реабсорбируемая на 50% от профильтровавшегося количества), либо так называемых пороговых веществ (глюкоза), имеющих предел реабсорбции. Вызванное этими осмотическими веществами увеличение объёма клубочковой ультрафильтрации, превышающее нормальное значение в несколько десятков, а то и в 100 раз, приводит к существенной объёмной нагрузке проксимального канальца.

Функциональные и морфологические особенности проксимального канальца позволяет ему справляться с реабсорбцией больших объемов ультрафильтра, кроме натрия и введенного нереабсорбируемого или плохо реабсорбируемого осмотического вещества. При реабсорбции натрия удерживаемая в проксимальном канальце осмотическими веществами вода приводит к возникновению в нём гипонатриемии, прекращающей удаление натрия из просвета проксимального канальца, хотя осмотическое давление в канальце сохраняется изоосмотичным плазме крови. Нарушение реабсорбции натрия в проксимальном канальце происходит при условии, что нереабсорбирующееся вещество должно составлять не менее 25% от общего количества осмотически активных веществ ультрафильтрата. Тем самым из просвета проксимальных канальцев реабсорбируется вместо должных 85% от профильтрованного количества натрия значительно меньше, порой только до 23%, что сопровождается увеличением оставшегося в проксимальном канальце объема мочи.

Возможной причиной снижения при осмотическом диурезе реабсорбции натрия в проксимальном канальце может быть также повышенная экскреция при нём ПГЕ₂, рецепторы к которому имеются на люминальной и базолатеральной мембранах эпителия проксимальных канальцев.

Большие объёмы ультрафильтрата с содержащимися в них электролитами, поступающие в петлю Генле и в следующие за ней сегменты нефрона, превышают их реабсорбционные возможности. Избежавшие реабсорбции осмотические вещества экскретируются, увлекая за собой воду, и величина их клиренса определяет в основном размер диуреза, составляющий десятки миллилитров в минуту.

Поскольку осмотический диурез дегидратирует организм, а осмотические вещества повышают осмоляльность плазмы крови и могут стимулировать, как например, глюкоза, осморорецепторы, то ему сопутствует гиперАДГнемия, а, следовательно, и активирование функции противоточно-множительного механизма $T_{H_2O}^C$. В случае сочетания осмотического диуреза с дегидратацией и/или с введением АДГ величина $T_{H_2O}^C$ достигает, как уже говорилось, максимальных значений.

$T_{H_2O}^C$, забирая воду из просвета собирательных трубок, повышает в моче концентрации ингредиентов, почему концентрационный индекс осмотических веществ при осмотическом диурезе всегда выше 1,0, но ненамного, поскольку величина $T_{H_2O}^C$ оказывается существенно меньшей, чем размер диуреза и не может значимо сказаться на осмоляльности мочи. Кроме того, интенсивный поток жидкости

через структуры мозгового вещества почки вымывает из них часть осмотических веществ, снижая осмотический кортико-медуллярный градиент противоточно-множительной системы, что также препятствует образованию мочи высокой осмоляльности.

Осмотический диурез, напоминая большими размерами объёма мочи водной диурез, значительными величинами $T_{H_2O}^C$ – антидиурез, а низкими величинами концентрационного индекса осмотических веществ и изогипостенурий – нарушение концентрационной способности почки, в действительности не является ни первым, ни вторым и не третьим. Его оценка невозможна в клинических понятиях концентрирования или разведения мочи. Такой режим функционирования почки просто называется осмотическим диурезом, манифестируя сочетанием значительного объёма мочи (полиурия), изогипостенурии с концентрационным индексом осмотических веществ, ненамного превышающим 1,0, и обязательно развитием функции $T_{H_2O}^C$. В условиях максимально выраженного осмотического диуреза функция $T_{H_2O}^C$ достигает значений в 4,5-5,5 мл/100 мл СКФ.

Перечисленные три типа диурезов возможны, по Ю.В. Наточину, только у теплокровных млекопитающих. У животных с низкой величиной СКФ развитие осмотического диуреза невозможно из-за невозможности достижения большой осмотической загрузки клубочка и проксимального нефрона. Отсутствие мозгового вещества почки у всех классов позвоночных (на генеральной последовательности развития млекопитающих), кроме теплокровных, исключает возможность развития у них антидиуреза, который является эволюционно наиболее молодым. У них возможно развитие только водного диуреза, являющегося филогенетически древним, появившимся у животных для противодействия гипергидратации.

Однако значимость закономерностей развития осмотического диуреза для почечной физиологии оказалось намного бóльшим, чем просто способом выявления максимальной способности почки по транспорту осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^C$). Дело в том, что процесс транспорта этой воды лежит в основе осмотического концентрирования мочи, определявшегося в "доклиренсовом" периоде физиологии и медицины по показателям плотности (удельного веса) мочи и не ведавших (физиология и медицина), что, собственно говоря, скрывалось в сущности за этими показателями. О концентрационном процессе свидетельствовало отношение удельного веса мочи к удельному весу плазмы более 1,0, которое, тем не менее, не говорило о том способе, которым достигалась концентрирование вещества в моче. При замене значений плотности (удельного веса) на осмоляль-

ность при концентрации ингредиента (X) в моче его концентрационный индекс как отношение U_X/P_X тоже должно быть $>1,0$.

Ещё А.Г. Гинецинский обратил внимание на двойственность термина "концентрирование". В общем значении это понятие означает пассивное повышение концентрации ингредиента в моче за счёт реабсорбции воды, которая не требует энергетических затрат в связи с тем, что концентрирующийся в моче компонент не развивает осмотического противодействия этой реабсорбции, что имеет место, к примеру, при концентрировании в моче инулина и креатинина. В специфическом, сугубо физиологическом смысле понятие "концентрирование" означает активное повышение концентрации ингредиента в растворе, когда реабсорбция воды, приводящая к его концентрированию, совершается против осмотических сил, развиваемым этим компонентом мочи и препятствующим реабсорбции воды. Такая ситуация имеет место при концентрировании мочи: осмотические вещества мочи препятствуют реабсорбции воды, которая тем не менее происходит из собирательных трубок в мозговое вещество почки, обладающее намного бóльшим осмотическим давлением, чем создаваемое осмотическими веществами мочи. А.Г. Гинецинский заметил, что с этой двойственностью понятий приходится мириться, поскольку никакого термина для обозначения концентрирования в специфическом для физиологии смысле слова не существует.

Клиренсовые методы изучения почечной деятельности сделали понятие "концентрирование" ещё более многозначительным. Как уже говорилось выше, при осмотическом диурезе создаётся ситуация сочетания максимальных величин $T_{H_2O}^C$ с полиурией и осмоляльностью мочи, лишь слегка превышающей таковую плазму крови, то есть имеющую плотность, по клиническим понятиям соответствующую понятию "изогипостенурии". Шаблонная интерпретация этой ситуации как существенного нарушения, а точнее – даже исчезновения функции осмотического концентрирования мочи, конечно ошибочна, поскольку противоточно-множительный механизм $T_{H_2O}^C$, лежащий в основе концентрационного процесса, работает на полную мощность. Для оценки этой ситуации показатели плотности мочи, её осмоляльности и даже осмотического концентрационного индекса малоинформативны по причине заложенных при рождении этих понятий ограничений в трактовке сути оцениваемых ими феноменов.

Почечная физиология, натолкнувшись на возможность экспериментального создания осмотического диуреза, тогда на примере определения при осмотическом диурезе максимальных значений открытого ею нового функционального показателя – $T_{H_2O}^C$ – упустила

возможность показать несостоятельность оценки осморегулирующей способности почки в понятиях концентрирования и разведения мочи, взятых медициной для обозначения функциональных способностей почки. Почечной физиологии, нашедшей в показателе $T_{H_2O}^C$ выражение мощности функции, противостоящей дегидратации, незачем было искать новый термин, интегрировавший бы в себе изогипостенурическое состояние с сохраненной мощностью противоточно-множительного механизма, поскольку понятие "осмотический диурез" предполагало именно такую комбинацию явлений. Почечная физиология просто отказалась от использования плотности мочи, как теперь ей стало ясно, малоинформативной характеристики функционального состояния почки по сбережению ею воды для организма.

А для клиники, зациклившись на плотности мочи как на кардинальном показателе функциональной способности почки, на умозрительной ассоциации полиурии с процессом осмотического разведения мочи, а олигурии – с нарушением образования мочи, разъяснение несостоятельности оценки функционирования почки в понятиях концентрирования и разведения мочи было настоятельной необходимостью, игнорирование которой имело негативные последствия.

Гипостенурия, трактуемая как несомненный признак ХПН, уже в середине XIX века определила выбором её патогенетической модели тотальную нефрэктомия, в последующем заменённую на субтотальную, с удалением 5/6 массы почки, её резекцию, сопровождающуюся также гипостенурией. Однако ещё в 1939 году работами J. Nauman, N. Shamway, P. Dumke и M. Miller [363] было показано, что гипостенурия вследствие субтотальной нефрэктомии может быть восстановлена, и что концентрированная моча начинает вырабатываться, если удаётся снизить кровяное давление и увеличить количество коллоидов плазмы. Однако у животных с гипостенурией, вызванной органическим поражением канальцев, ни при каких обстоятельствах не может образоваться концентрированная моча.

В 30-х годах методики определения C_{H_2O} и $T_{H_2O}^C$, да и самих этих понятий, ещё не существовало. Определение этих показателей у собак с удаленной 5/6 массы почечной ткани было выполнено J. Coburn et al. (1965) [494]. Эти исследования показали, что осмотическая нагрузка нефрона у экспериментальных животных соответствует таковой у больных при ХПН. Тем не менее, стандартизованные к 100 мл СКФ показатели $T_{H_2O}^C$ (то есть $EF T_{H_2O}^C$) что у контрольных животных, что у субнефрэктомированных были одинаковыми, что исключало функциональное нарушение нефронов при субтотальной нефрэктомии.

Работы настоящего времени (Ш.Х. Гуламова, 1998) по односторонней нефрэктомии у взрослых крыс показали, что размеры СКФ на 5-е сутки после операции составили $9,41 \pm 1,49$ при значении в контрольной группе $35,17 \pm 5,49$ мл/час/100 г массы тела [60]. При этом величины $T_{H_2O}^C$ имели значения в $0,05 \pm 0,001$ и $0,044 \pm 0,007$ соответственно, а S_{H_2O} при использовании водной нагрузки – $-0,24 \pm 0,003$ и $-0,29 \pm 0,02$ мл/час/100 г массы тела. Таким образом, после 50% нефрэктомии на фоне ещё невосстановленных размеров СКФ показатели обеих осморегулирующих функций оставались сохранными.

В исследованиях, выполненных через 30 дней после нефрэктомии с солевой нагрузкой, фоновое значение $T_{H_2O}^C$ в контрольной и экспериментальной группах составляло $0,15 \pm 0,004$ и $0,02 \pm 0,0005$, а после солевой нагрузки – $0,22 \pm 0,01$ и $0,020 \pm 0,001$ мл/час на 100 г массы тела соответственно. Солевая нагрузка, являясь в известной степени осмотической, привела к повышению функции $T_{H_2O}^C$, что свойственно осмотическому диурезу как в контрольной группе крыс, так и в экспериментальной, свидетельствуя о сохранной функции противоточно-поворотной множительной системы мозгового слоя оперированных животных.

В другой серии опытов этой же работы, проводившихся тоже через 30 дней после нефрэктомии, но только с водной нагрузкой, фоновые значения $T_{H_2O}^C$ в контрольной и экспериментальной группах составляли $0,044 \pm 0,007$ и $0,06 \pm 0,002$, а после водной нагрузки – $0,22 \pm 0,01$ и $-0,020 \pm 0,001$ мл/час на 100 г массы тела соответственно. Знак минус означает прекращение в условиях гипергидратации функции $T_{H_2O}^C$ и замену её функцией S_{H_2O} . Показатели обеих функций к группе оперированных животных тоже были нормальными.

Нормальной к 30 дням послеоперационного периода была и натрийуретическая функция почки: фоновые значения $EF S_{Na}$ (в %) в контрольной и экспериментальной группах составляли $2,90 \pm 0,90$ и $2,99 \pm 0,75$, при водной нагрузке – $1,80 \pm 0,87$ и $2,39 \pm 0,39$, и при солевой нагрузке – $6,34 \pm 1,68$ и $4,50 \pm 0,76$ соответственно.

Вполне очевидно, что и в работах J. Науман при субтотальной нефрэктомии никакой потери концентрационной способности и нарушения функции гипертонической осморегуляции почки не наступало: развивалось состояние не столько осмотического, сколько солевого диуреза, на фоне которого сниженные из-за уменьшения почечной массы абсолютные размеры $T_{H_2O}^C$, значительно меньшие, чем величина диуреза, не могли себя проявить в "формате" плотности мочи, как не проявляет себя при сохранной массе почечной ткани нормальная величина $T_{H_2O}^C$ при осмотическом диурезе из-за значи-

тельного объема мочи при нём. Но как только величина клубочковой фильтрации, а значит и фильтрационной загрузки, и диуреза в эксперименте J. Nauman были уменьшены, величина $T_{C_{H_2O}}$ стала соизмеримой с величиной диуреза и заявляла о себе исчезновением гипостенурии и продукцией мочи повышенной плотности.

Неправильно интерпретированная обратимость гипостенурии, изложенная в работах J. Nauman, в сочетании с азотемией, породила представление о якобы доброкачественности начальной, обратимой стадии азотемии при ХПН, и была одной из аргументаций теории R. Platt и N.S Bricker о существовании при ХПН интактных нефронов, адаптивно функционирующих в режиме осмотического диуреза [331, 333, 435, 449, 450, 506].

Умозрительно представлялось, что осмотический диурез при ХПН достигался повышенной загрузкой нефрона мочевиной, увлекающей за собой как осмотическое вещество увеличенный объём ультрафильтрата с содержащихся в нём ингредиентами плазмы, подвергавшихся потом экскреции. Получалось, что повышение мочевины крови имело даже компенсаторное значение, а сама азотемия, коль скоро гипостенурия при ней обратима, – не признак функционального нарушения почки, а всего лишь компенсаторная реакция.

В этой части гипотеза интактных нефронов поддерживала благодушное отношение к азотемии, имеющее свою историю. С середины 20-х годов ещё XIX века, когда нефрэктомия стала использоваться как модель ХПН, накопление продуктов азотистого обмена, в основном мочевины, считалось основной причиной её клинических синдромов. Однако к концу этого же столетия появлялось всё больше и больше доказательств несводимости клинических проявлений при ХПН к одной азотемии. Ф. Видаль (F. Widal), клиницист конца XIX – начала XX вв., полагал повышение мочевины крови "механизмом регуляции", благодаря которому улучшается функция почки [20, с. 152]. В работе R. Bradford (1899) по восстановлению функциональных характеристик почки в случаях субтотальной нефрэктомии было показано, что при ней резидуальная часть почки способна выводить мочевину в количестве, значительно превышающем её образование в организме [326]. С 1884 года мочевина стала использоваться в клинике как мочегонное средство, а L. Ambard даже полагал, что накопление в организме мочевины повышает образование в почках аммиака, тем самым противодействуя развитию ацидоза и облегчая течение почечной недостаточности [264, с. 79].

R. Platt, полагавший тождественность функционирования нефронов, оставшихся после субтотальной нефрэктомии, с таковыми при

клинической ХПН, обратимость азотемии в работах J. Nauman счёл основанием для спокойного к ней отношения, не усматривая в ней серьёзного признака патологии. R. Platt, помимо работ R. Bradford и J. Nauman, ссылаясь ещё на случаи внепочечных преходящих азотемий при "застойной почке" и нетяжелых формах острой почечной недостаточности, то есть на ситуации, патогенетически не имеющие ничего общего с ХПН. Поэтому R. Platt скептически относился к возможности развития функционального повреждения нефронов при хронических диффузных заболеваниях почек и допускал его развитие только в случаях острой почечной недостаточности. При хронических же диффузных болезнях почек нефроны могли либо склерозироваться и выключаться из работы полностью, либо оставаться здоровыми, функционируя в жанре осмотического диуреза.

Клинические последствия представлений об обратимости начальной стадии ХПН, обязанные недостаточной информативности показателей плотности мочи для оценки функционального состояния почки, иллюстрируются цитируемыми ниже извлечениями из отечественных руководств по нефрологии, целиком и безоговорочно воспринявших гипотезу R. Platt и N.S Bricker, превратившуюся на десятилетия в общепризнанную патофизиологическую концепцию ХПН.

Нефрология, словами Е.М. Тареева, допустила, что "... повышенному содержанию мочевины можно действительно придать некоторое компенсаторное значение. При этом мочевина, обеспечивающая повышенный диурез, снижающий и обратную диффузию её в канальцевых клетках, увлекает и другие мочевые вещества, выделяющиеся в небольшой концентрации и потому не способные осуществить осмотический диурез" [264, с. 86]. Или, говоря словами М.С. Вовси, начальное повышение уровня даже остаточного азота крови ещё не является "... следствием выраженного нарушения азотвыделительной функции почки. Скорее повышение азота, в частности мочевины, является приспособительным и стимулирует лучшее мочеотделение. Очевидно поэтому у подобных больных долго сохраняется состояние хорошо компенсированной почечной недостаточности. Вторым приспособительным механизмом у этих больных является увеличение количества мочи и учащение мочеотделения – полиурия, поллакиурия и никтурия" [38, с. 46].

Но если быть последовательным и считать, как постулировала медицина, основной функцией почки выделение продуктов азотистого обмена, то есть мочевины, то компенсаторное повышение мочевины созданием осмотического диуреза должно было увеличивать в первую очередь экскрецию ... самой себя. Вот уж воистину: Земля –

на китах, киты – на воде, вода – на Земле! Вряд ли можно представить, какому количеству пациентов установка на "азотемическую адаптацию" как руководство к действию поспособствовало сокращению продолжительность жизни.

Примечательно, что выдвинув положение об адаптивном характере функционирования почки при ХПН в режиме осмотического диуреза, R. Platt в конце второй Люмнеевской лекции всё же не рекомендовал больным ХПН богатую белком диету [449].

Субтотальная нефрэктомия, возникающая в одночасье, может быть моделью анефритического или олигонефритического состояния, но никак не моделью ХПН, требующей для своего развития годами существующего патологического состояния во всех структурах нефрона и во всех нефронах с развитием в них прогрессирующих качественных нарушений функций.

Сейчас как более адекватная модель ХПН у человека широко используется в экспериментальной патофизиологии одно- или двусторонняя обструктивная нефропатия, экспериментально создаваемая с 90-х годов прошлого столетия по методике J.G. Wen et al. в первые часы жизни у плодов тех животных, чьи почки ко времени рождения ещё окончательно не сформировались [364].

Таким образом, значимость для клиники осмотического диуреза состояла в демонстрации необходимости замены понятий концентрирования и разведения мочи на отвечающие сути явлениям, понятиям транспорта и клиренса осмотически свободной воды – $T_{H_2O}^C$ и C_{H_2O} , являющимися функциями, и необходимости перехода от вербального их восприятия к уровню практического использования, как это было сделано самой физиологией почки.

Кроме того, оказалось, что при ряде патологий почка может функционировать в режиме осмотического диуреза, например при сахарном диабете [178, 241]. Осмотический диурез объяснил суть функционирования почки при использовании осмотических диуретиков. Они действуют в основном внутри канальца, преимущественно за счёт физико-химических механизмов, не вмешиваясь непосредственно в клеточную систему транспорта натрия. Однако вызываемые осмотическими диуретиками увеличение внутрисосудистого объёма крови, некоторое повышение осмоляльности плазмы крови, изменение внутрипочечной гемодинамики и возникающие в ответ на эти изменения нейрогенные и эндокринные реакции систем по регуляции осмотического, объемного, водного и солевого равновесий могут в какой-то степени модифицировать эффекты осмотических диуретиков.

Оформление представлений о $T_{C_{H_2O}}$ и C_{H_2O} позволило выстроить физиологическую вертикаль естественной функциональной иерархии почечных функций. В монографии "Основы физиологии почки" (Ю.В. Наточин, 1982) почечные функций изложены в следующей последовательности – осмо- и волюмрегулирующая – ионнорегулирующая – регуляция кислотно-основного состояния – экскреторная – метаболическая – инкреторная [156]. Эта же последовательность представления почечных функций соблюдалась Ю.В. Наточиним в клиническом руководстве по нефрологии "Основы нефрологии" (1972), в котором даже кратко освещались факты эволюционной и сравнительной физиологии почки [152], да и во всех последующих нефрологических монографиях, в издании которых Ю.В. Наточин принимал участие [150, 151, 157, 235]. Примерно в такой же последовательности перечислены функции в монографии О. Шюк "Функциональное исследование почек" (1975) [297].

На вершине и осморегулирующей деятельности почки, и всей иерархической функциональной почечной пирамиды находится функция $T_{C_{H_2O}}$ с органически вплетающимися в неё функциями регуляции водного, солевого и объёмного гомеостазов. Переплетением этих функций объясняется причина разнобоя в представлении об основной функции почки – регулирование то водного, то объёмного, то солевого, то водно-солевого, то осмотического равновесия, причём порой даже у одного и того же автора или в одном и том же изложении. Это может вносить неопределенность в определение приоритетности того или иного функционального показателя и выстраивания вертикали иерархичности функций.

Тем не менее, кардинальной является всё же осморегулирующая функция: для стимулирования секреции АДГ достаточно изменения осмоляльности плазмы крови всего на 1%, тогда как уменьшение внутрисосудистого объёма, чтобы вызвать аналогичную реакцию, должно составить 10%. Из всех констант организма наиболее жестко оберегается величина осмотического давления крови [141, 291]. Достижение стабильности рН плазмы крови по отношению к осморегуляции занимает в функциональной последовательности почечных функций второе место.

Почка млекопитающих способна к отдельной обработке натрия и воды: в условиях избыточного поступления соли развивается солевой диурез, но благодаря $T_{C_{H_2O}}$ происходит концентрирование натрия в моче и размер диуреза определяется поэтому далеко не только осмотической тягой натрия. У высокоорганизованных животных при водном диурезе (гидрурезе) зависимость натрийуреза от величины

диуреза проявляется лишь в экспериментально вызванных ситуациях, приводя к появлению в моче натрия в следовых количествах, не нарушающих натриевый баланс организма. В условиях же естественного потребления воды удаление избытка воды из организма не сопровождается значимым для него натрийурезом. Однако невозможность ни при каких обстоятельствах 100% реабсорбции натрия приводит к тому, что при пролонгированных приёмах пресной воды деминерализация и гиповолемия всё же развиваются в связи с постоянной утечкой натрия. Последняя побуждает к приёму воды, ещё более усиливающей деминерализацию и гипонатриемию. В физиологии этот феномен называется дегидратацией при нахождении $<$ или потреблении $>$ пресной воды.

Функциональная иерархия существует между регуляциями объёма и ионов. Дж. Гэмбл в закономерностях нарушения осморегуляции при экспериментальных исследованиях и патологии у человека подметил приоритет регуляции объёма над регуляцией натрия [97, с. 52; 372].

Эту иерархию можно объяснить исторически – доступностью для пресноводных предков млекопитающих воды как фактора, создающего объём внутренней среды организма, в отличие от натрия, содержащегося в малых количествах в окружающей среде, что ограничивало возможность манипулирования им. Поэтому у пресноводных предков млекопитающих противодействие экспериментальной гипернатриемии, с которой они не сталкиваются в экологической обстановке, начинается с восприятия её как относительной дегидратации, с сокращениями размеров клубочковой фильтрации и диуреза. Одним из факторов снижения СКФ, обуславливающего антидиурез в почке амфибий, является аргинин-вазотонин [211, 213].

Приоритет регуляции объёма над регуляцией натрия сохраняется у млекопитающих при противостоянии дегидратации через быстро наступающее повышение секреции АВП: гиперосмоляльность воспринимается организмом как относительная дегидратация с активацией функции T_{H_2O} , снижением диуреза и развитием чувства жажды, направленным на пополнение внутрисосудистого объёма. Вазопрессин уменьшает гломерулярную фильтрацию, вызывая сокращение сосудов и мезангиальных клеток с уменьшением фильтрующей поверхности в клубочке. АД-обусловленное снижение коэффициента гломерулярной фильтрации происходит без участия ренина [141].

Ещё одним примером приоритета регуляции объёма над регуляцией ионного (электролитного) равновесия мы считаем известное в литературе смещение точки начала гиперпродукции АДГ на все

бóльшие и бóльшие значения осмоляльности плазмы крови по мере развития гиперволемии (рис. 2.42) [291].

Гиперосмоляльность воспринимается как относительная дегидратация, адекватной реализации которой противостоит гиперволемия, воспринимаемая как гипергидратация. В этих условиях повышение секреции АДГ начинается при более высоких значениях осмоляльности плазмы крови. Напротив, гиповолемия и гиперосмоляльность воспринимаются организмом в одном формате – как дегидратации, в связи с чем гиповолемия смещает точку начала гиперпродукции АДГ на мёньшие значения осмоляльности плазмы крови с экспоненциальной секрецией АДГ.

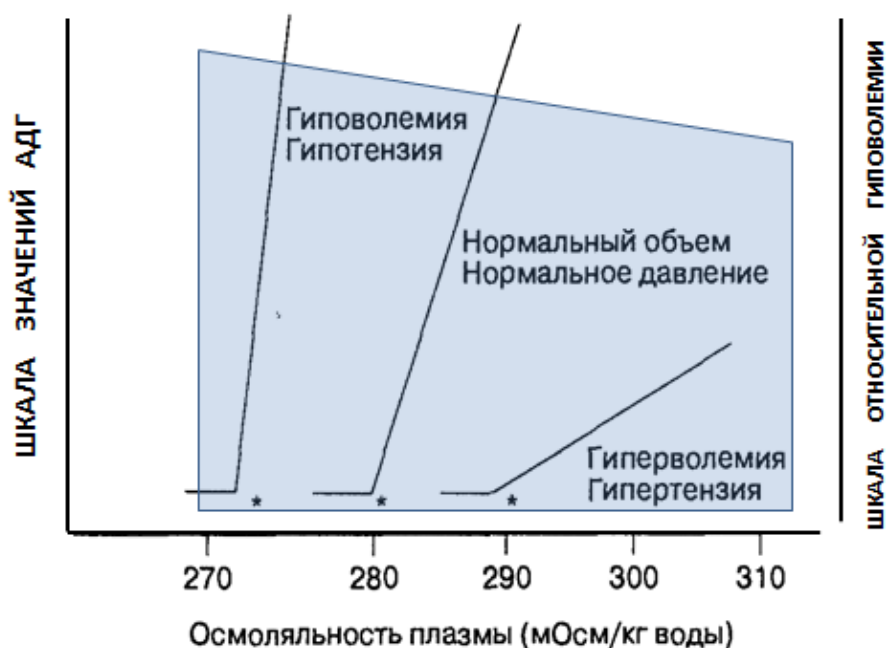


Рис. 2.42. Зависимость плазменной концентрации АДГ от осмоляльности плазмы крови и внутрисосудистого объёма. Затенённая прямоугольная трапеция – гипотетическое интегральное значение гиповолемии. (Д.А. Шейман, 1997; [291, с. 16 с дополнением]).

Приоритет регуляции объёма над регуляцией натрия в процессе обеспечения осмотического

гомеостаза проявляется, по-нашему, и в имеющем место накоплении натрия в "сухой", неионной, неосмотической форме в костях, коже и паренхиматозных органах без адекватного накопления воды во внеклеточном пространстве [122].

До последней четверти минувшего века устоявшееся убеждение связывало динамику содержания натрия в организме с обязательной динамикой объёма внеклеточной жидкости в пропорции и направлении, необходимых для "осмотической нейтрализации" последствий, связанных с изменениями в балансе этого элемента. Теперь уже доказана реальность так называемых инфрадианных (20-30-суточных) колебаний кумулятивного баланса натрия, не сопровождающихся адекватным накоплением общей воды в организме. Считается, что неуточненные механизмы (минералокортикоиды?) ритмов регуляции общего натрия в организме обладают существенной инерционностью и меньшей точностью в сравнении с подвижными механизмами во-

люм- и осморегуляции. Возможно, что корни иерархического верховенства волюмрегуляции из-за её оперативности уходят в пресноводную среду обитания предков хордовых, хордовых и первых позвоночных.

Основание осморегулирующей пирамиды почки составляет гидрурическая функция – C_{H_2O} , сопряженная у первых обладателей этой функции – пресноводных рыб и амфибий – с хрупким механизмом максимально возможной реабсорбции натрия в относительно узком диапазоне изменения размеров диуреза. На начальных этапах эволюционного развития гломерулярной почки механизм гипотонической осморегуляции хорошо приспособлен для противостояния гипергидратации, сопряженного тем не менее со значительным натрийурезом. Способностью же противостояния гипернатриемии почка с единственным, гипотоническим механизмом осморегуляции ещё не обладала.

Все почечные функции включают в себя секреторные процессы как одно из первозданных проявлений жизнедеятельности клеточных и тканевых элементов почки. Однако секреторные процессы в функциональном отношении являются остатком филогенетически древнего способа поддержания клеточного гомеостаза, из совокупности которых и складывался гомеостаз организмов, не имеющих ещё органов выделения. Секреторные процессы работают под воздействием разных условий клеточного микроокружения без непосредственного участия системных регуляторных механизмов. Даже для ПГЕ₂ системные регуляторы их образования остаются пока не известными. Поэтому считать секреторные процессы фундаментом функциональной пирамиды нет оснований.

Никакой "глобальной или тотальной функции почки как суммы всех почечных функций и процессов" [228, стр. 34], никакой "почечной функции в целом", "общей функции почек у здоровых и при заболевании", как полагают К/DOQI-2002 [431] и Национальные рекомендации по хроническим болезням почек [182], диагностируемой по величине клубочковой фильтрации, не существует.

Ю.В. Наточин называет осморегулирующую способность почки, проявляющуюся способностью к осмотическому разведению и концентрированию мочи, важнейшей интегральной функциональной характеристикой её деятельности [241]. Подобное представление может быть образным выражением необходимости наибольшего морфологического и функционального совершенства у почечных структур, обеспечивающих осморегуляцию, а потому автоматически гаранти-

рующих надлежащее выполнение почкой остальных её функциональных обязанностей.

Из ставшей уже давно очевидной кардинальной в работе почки осморегулирующей деятельности, а не выделения продуктов азотистого обмена и не обеспечения щелочно-кислотного равновесия, как полагает клиника, стало возможным создание космической физиологии почки, включавшей в себя изучение потребности почечного обеспечения водного-солевого гомеостаза, адекватного условиям космических полётов; разработку необходимых для этого оригинальных нагрузочных проб, модельных экспериментов и методов оценки почечной деятельности; выявление существенной роли почки в процессах адаптации к необычным условиям жизнедеятельности; создание специфических профилактических способов коррекции водно-солевого гомеостаза для купирования неблагоприятных изменений его на различных этапах космического полета и/или для использования в посткосмическом реадаптационном периоде восстановления исходного (земного) типа водно-солевого гомеостаза. Не из представлений клинической физиологии почки по её способности к концентрированию и разведению мочи, а из положений сравнительной, экологической, онтогенетической, эволюционной физиологии по транспорту и клиренсу осмотически свободной воды, по необходимости обеспечения в первую очередь осмотического постоянства плазмы крови как условия нормального существования клеток была разработана концепция осморегулирующего рефлекса и теория осморегулирующей системы, положенные в основу вышеперечисленным изысканиям [39, 56, 57, 58, 88]. По данным Ю.В Наточина, у 200 космонавтов и астронавтов после полётов средний уровень АВП не отличался от такового предполётных исследований, но вариабельность его увеличилась на 44% [141], что связано с возникающими дисбалансами между ионно- осмо- и волюмрегуляциями.

Привлечение клиренсовых характеристик для физиологического анализа состояния водно-солевого обмена и осморегулирующей функции почки у детей различного возраста подтвердило онтогенетическую последовательность созревания механизмов осморегуляции, в принципе тождественную таковой в филогенезе млекопитающих. В первые месяцы жизни у ребенка уже сформирована реакция почки на ПГЕ₂ как на эволюционно первоначальный механизм осморегуляции, тогда как реакция её на аргинин-вазопрессин ещё не соответствует эффективности взрослых организмов и достигает функциональной зрелости через годы [25, 112, 113, 114, 160].

Нарушение баланса взаимодействий ПГЕ₂ и АВП в пользу первого является одной из причин ночного энуреза у детей, указывая на приостановку созревания почечного механизма осморегуляции на филогенетически исходном, древнем его звене. Сочетание же онтогенетического и клинического методов, подтверждая пути эволюции как внутрпочечных, так и системных механизмов осморегуляции, обогащает и эволюционную физиологию почки, и клиническую, как это и предвидел Л.А. Орбели.

Совершенную осморегулирующую деятельность почки с обязательностью для ее осуществления безупречного состояния противоточно-поворотной множительной системы можно сравнить с двигателем автомобиля, постоянно работающим на полных оборотах на холостом ходу. Направление движения автомобиля – вперед или назад – зависит как от состояния системы регуляции, то есть уровня продукции аргинин-вазопрессина (АДГ), так и от адекватности почечного восприятия гормонального сигнала, что можно условно представить коробкой передач. При недостаточности уровня в крови АДГ (аргинин-вазопрессина), создающей водонепроницаемость стенок собирательных трубочек, существующий в мозговом слое градиент осмотического давления не находит применения, следствием чего является C_{H_2O} с образованием гипотонической мочи – "автомобиль движется назад". При повышении в крови уровня АДГ стенки собирательных трубочек приобретают водо-натрий- и мочевинопроницаемость, осмотически свободная вода из них устремляется по осмотическому градиенту в мозговое вещество, то есть происходит $T_{C_{H_2O}}$ и выделяется концентрированная моча – "автомобиль движется вперед". Эти две функции – $T_{C_{H_2O}}$ и C_{H_2O} – одновременно реализоваться не могут, но могут сменять друга в зависимости от уровня крови АДГ. Изменение плазменного уровня АДГ меняет режим работы почки в течение нескольких минут, что было показано в вышеперечисленных работах, в которых проводились экзогенные введения АДГ.

Представления сравнительной и эволюционной физиологии почки о функциональном предназначении почки и иерархии её функциональных способностей кардинально расходятся с таковыми, бытовавшими и продолжающими бытовать в нефрологии. Ни клиренсовые методы обследования, ни наработки отечественной сравнительной физиологии почки об эволюционных закономерностях функционирования почки, характеризующих её как орган по обеспечению в первую очередь осмотического и водно-солевого гомеостаза, не изменили в нефрологии взгляда на почку как на выделительной в пря-

мом смысле этого слова орган с кардинальной для неё экскреторной функцией, в первую очередь по выделению продуктов азотистого обмена.

Эта функция почки, существующая в ней в рамках экскреторной функции для удаления отбросов продуктов обмена или чужеродных для организма веществ, возникла в истории развития органов осморегуляции относительно поздно, уже после 100 миллионов лет существования гломерулярной почки как таковой, возникла к тому же в стороне от столбовой дороги её эволюционного развития как органа осморегуляции. Поднятая на щит медициной с первой трети XIX века, азотвыделительная способность в свете данных даже сравнительной физиологии почки уже давно не соответствует более чем 150-летнему приписываемому ей статусу кардинальной почечной функции.

Б.Д Кравчинский ещё в 1958 году констатировал "... относительно недостаточную эффективность работы почек млекопитающих по выделению главного продукта азотистого обмена – мочевины: через клубочки фильтруется в минуты столько мочевины, сколько содержится в 125 мл плазмы, но при дальнейшем движении фильтрата по канальцам около 40% мочевины реабсорбируется. Следовательно, в минуту очищается от мочевины только 70 мл плазмы, что соответствует всего около 7% всей крови, протекающей через почку. Такая низкая эффективность очищения характерна для фильтрационно-реабсорбционного механизма мочеотделения млекопитающих. Между тем почки млекопитающих способны выводить полностью такие чужеродные вещества, как фенолрот, диодраст, гиппуран с эффективностью, превосходящей в 20 раз выделение мочевины, хотя секреция является остатком филогенетически более древнего механизма." [104, с. 214].

Именно осморегулирующий аспект почечной деятельности, а не какой-нибудь другой, и как пример необходимости взаимопроникновения физиологии и медицины для развития каждой их наук, и как ключевой для понимания сущности почечной патологии, был избран Ю.В. Наточиным в его послесловии к научной сессии "Наука – здоровью человека" общего собрания РАН и РАМН, посвященного 100-летию со дня присуждения Нобелевской премии в номинации "Физиология или медицина" Ивану Петровичу Павлову [166].

Ещё 2011 году Ю.В. Наточин счёл необходимым напомнить врачам, что "... функциональный образ почки трансформировался от признания за ней роли только органа выделения, экскреции к пониманию ключевой роли почки в стабилизации объема и химического состава крови, поддержания постоянства физико-химических харак-

теристик крови, жидкостей внутренней среды, обеспечению гомеостаза" [160]. А эта трансформация произошла в середине XX века. Здесь же Ю.В. Наточин как актуальное на сегодня повторяет высказанное 70 лет положение Л.А. Орбели о том, " ... что в некоторых случаях в патологии мы имеем дело с отголоском эволюционного процесса, с возвращением к функциональным отношениям, характерным для более ранних периодов развития".

Ю.В. Наточин обращает внимание клиницистов на то, что помимо констатации отклонения от нормы показателя мочи важен ещё критерий его оценки, исходящий из представлений о функционировании почки. Ключевым для этой оценки он считал представления Н. Smith середины ушедших 50-х годов об осмотически свободной и осмотически связанной воде, роли почек в образовании осмотически свободной воды, определение которых стало доступным с помощью предложенных Н. Smith формул расчета клиренса осмотических веществ, реабсорбции и экскреции осмотически свободной воды [147].

К изложению в клинической литературе аспектов сравнительной и эволюционной физиологии почки по именно осморегулирующей функции почки как приёму адекватной оценки клинических проявлений Ю.В. Наточин прибегал неоднократно [147, 152].

Но эта сторона почечной деятельности, обозначенная сравнительной физиологией почки, не убедила медицину в необходимости пересмотра своих представлений о функционировании этого органа и трактовки азотвыделительной функции для неё кардинальной. Как уже говорилось, наработки отечественной эволюционной физиологии почки остались невостребованными отечественной нефрологией, взять хотя бы Национальные рекомендации по хроническим болезням почек, не говоря уже о всей нефрологической литературе предшествующего им периода.

Однако эволюционная физиология имеет ещё другую ипостась – функциональную эволюцию как более высший уровень, чем первая, – эволюция функций. Предметом функциональной эволюции является изучение имманентных свойств функционального, интегрирующих в себе сравнительные, онтогенетические, экологические и прочие аспекты почечной физиологии.

Функциональную эволюцию как более высший уровень эволюционной физиологии обозначил основоположник эволюционной физиологии Л.А. Орбели. О закономерностях эволюции функции почки и о функциональной эволюции почки как о двух формах существования эволюционной физиологии водно-солевого обмена Ю.В. Наточин писал и в 1976 [146], и говорил в докладе на IV чтениях 29 октября 1982 года, посвящённых памяти академика Л.А. Орбели [159].

Быть может, изложение закономерностей функциональной эволюции почки, освобожденное от частных вопросов экологической физиологии почки, не имеющих непосредственного отношения к существованию человека и его предков, и оценка с их позиций сущности функциональных нарушений, интегрирующих в себе не только функциональные нарушения почки, но и какие-то общепатологические закономерности нарушения функций в целом, имеющие клинические значения, пробудит интерес клиници к иной точке зрения на функциональные нарушения, чем использующиеся в настоящее время нефрологией как непосредственные руководства к действию.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ПОЧКИ И ЕЁ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ

3.1. О противоречиях между фундаментальными дисциплинами медицины

Изучение эволюции почечных функций показало осморегуляцию кардинальным функциональным предназначением гломерулярной почки, достигшей своего совершенства у млекопитающих и человека. На сегодня представления о главенствующем положении осморегуляции среди почечных функций вряд ли, казалось бы, нуждается в доказательстве.

Однако при ближайшем рассмотрении оказывается, что представления об осморегуляции, регуляции водного и электролитного обменов для почки как кардинальных для неё если и стали трюизмом так только для эволюционной физиологии, но не для нормальной физиологии как фундаментального раздела медицины, не говоря уже о самой медицине.

Нормальная физиология не может избавиться от ассоциации зрительно воспринимаемого проявления жизнедеятельности почки в виде выделения мочи с оценкой физиологической сущности этого органа. Вероятно поэтому большинство учебников по нормальной физиологии относят почку к органам выделительной системы (К.В. Судачков "Нормальная физиология", 2006 [260, с. 461]; А.А. Семенович "Физиология человека: учебн. пособие", 2009 [276, с. 466]; В.П. Дегтярев, С.М. Будылина "Нормальная физиология: учебник", 2006 [188, с. 491-516]; Н.А. Агаджанян, В.М. Смирнов "Нормальная физиология: учебник", 2009 [4, с. 369-390]; В.В. Зинчук "Нормальная физиология. Краткий курс: учебн. пособие", 2010 [80, с. 287]), описывая её в главах, называемых "Выделение", "Физиология выделения", "Выделительная система", классифицируемых по критерию выделения из организма чужеродных веществ, продуктов метаболизма и избытка веществ, необходимых для нормальной жизнедеятельности и включающих, кроме почек, желудочно-кишечный тракт, потовые и солевые железы кожи, молочные железы. Приписки о том, что среди этих органов ведущая роль в выделительной функции принадлежит почкам, является дополнительным подтверждением того факта, что зрительно-созерцательно воспринимаемый феномен проявления жизне-

деятельности трактуется как проявление сущностного, вопреки представлениям философии о доступности восприятию сущности абстрактному мышлению; о несводимости сущности к фактологии.

Вторит представлениям нормальной физиологии и патофизиологии, также описывающая нарушение функционирования почки в главах либо "Выделительная система" (В.В. Михайлов "Основы патологической физиологии", 2001 [133, с. 609]; В.А. Фролов и соавт. "Патологическая физиология", 1999 [203, с. 511] либо "Патология экскреторной функции почек" (П.Ф. Литвицкий "Патофизиология", 2003 [125, с. 291]; либо "Патологическая физиология выделительной системы" (В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков "Патофизиология", 2001 [287, с. 515-540]), трактуя выделительную функцию почки в прямом смысле этого слова, по ходу которой почка заодно, как бы мимоходом, выполняет и остальные приписываемые ей функции.

На архаичность первоначальных представлений об экскреторной деятельности почки и необходимость пересмотра их в свете достижений эволюционной физиологии указывал А.Г. Гинецинский ещё в 1963 в монографии "Физиологические механизмы водно-солевого равновесия": "... Почка, как известно, носит название экскреторного органа. Если термин "экскреция" понимать в его прямом этимологическом смысле, то есть как обозначение процесса выделения веществ из организма, то приложение его к функции почек вполне закономерно. Под экскрецией обычно понимают удаление отбросов и, как ещё нередко говорят, "шлаков" организма. Функция почки, однако, отнюдь не ограничивается удалением из организма отработанных продуктов обмена. Почка – это орган, стоящий на страже постоянства биологически важных физико-химических констант организма. От деятельности её зависит постоянство осмотического давления в жидкостях организма, кислотно-щелочное и ионное равновесие, постоянство общего количества натрия и воды, постоянство объёма крови" [49, с. 71].

Выделение, экскреция в прямом смысле этого слова, которыми в нормальной и патологической физиологии удостаивается почка наравне с сальными, потовыми и молочными железами, желудочно-кишечных трактом как наибольшим общим знаменателем, свидетельствуют о том, что наработки эволюционной физиологии почки так и не дошли до фундаментальных для медицины наук. В учебниках и руководствах по нормальной физиологии и патофизиологии почек бесполезно искать представления о транспорте ($T^C_{H_2O}$) или клиренсе (C_{H_2O}) осмотически свободной воды, и всё освещение вопросов по осморегуляции не идёт дальше описания нарушения их концентраци-

онной способности в клинических понятиях середины минувшего столетия. Кроме того, практически все патофизиологические руководства пишут о функционировании почки при ХПН в режиме осмотического диуреза, хотя Ю.В. Наточиным с 1967 неоднократно указывалось на ошибочность такой оценки работы почки при ХПН [15, 17, 143, 147, 225].

Становится понятным, почему Ю.В. Наточин в 2012 году вынужден был ещё раз вернуться к вопросу, заданному Л.А. Орбели ещё в 1939 году: "За чем же "гонится" почка: за тем, чтобы дать мочу определенного состава или за тем, чтобы сохранить плазму? Колебания состава мочи чрезвычайно велики, а плазма крови сохраняет необычное постоянство" [193] и повторил в принципе уже сказанное А.Г. Гинецинским в 1963 году [49, с. 71]: "ушло в прошлое представление о почке только как об органе выделения. Глубокий анализ значения почек в деятельности организма как целого – в воссоздании самой целостности особи. Какова же интегративная роль почек в стабилизации внутренней среды организма? На вопрос о том, как шло становление функций почек, ... даёт ответ эволюционная физиология" [155, с. 15].

Сказанное объясняет сетования Ю.В. Наточина по поводу отсутствия физиологического подхода к оценке клинической ситуации. В послесловии к научной сессии "Наука – здоровью человека" общего собрания РАН и РАМН "Физиология и медицина" (2004), о котором уже говорилось, Ю.В. Наточин, рассматривавший ключевые вопросы взаимосвязи между медициной и физиологией как теоретической основы медицины на примере именно осморегуляции, заметил как о реальности, что в процессе постановки диагноза и выработке лечения нередко забывают о физиологии: "... Недоумение вызывает сложившаяся ситуация, когда большой пласт явлений природы, подвластный только физиологическому анализу, уходит из обсуждения, физиология оказывается вне круга фундаментальных наук, призванных решать вопросы здоровья человека, медицины. Эта статья и написана в попытке объяснить мою точку зрения, найти союзников в стремлении восстановить баланс наук в нашей академии" [166].

И он же в продолжение наболевшего: "... не востребованность знаний современной фундаментальной науки в клинике резко сократила участие клиницистов в клинико-физиологических исследованиях" [158].

Однако "дисбалансировка" между фундаментальными для медицины науками, неизбежно сказывающаяся на медицине, оказывается

намного глубже, чем недопонимание между эволюционной и нормальной физиологиями.

Нет согласия между патоморфологией и патофизиологией – основными столпами общей патологии – в вопросах соотношения структуры и функции, морфологического и функционального. Представители морфологических наук – Д.С. Саркисов, В.В. Серов – настаивают на ошибочности и анахронизме представлений о "функциональных болезнях", о "функциональной патологии", о "дизрегуляторной патологии", поскольку любое проявление нормального или патологического функционирования имеет материальный, структурный субстрат, то есть, озвучивают идею морфологического детерминизма, идею примата морфологического над функциональным [237, 239].

Представители же функциональных наук – физиологии и патофизиологии, – нисколько не игнорируя и не покушаясь на обязательность структурных основ нормальных и патологических проявлений жизнедеятельности, говорят, тем не менее, о существовании функциональных систем, в которых "... в течение многих тысячелетий эволюционного развития нашли отражение лучшие кибернетические формы организации процессов жизнедеятельности различных организмов и популяций", и полагают, что будущее медицины принадлежит функциональным системам [106, 107, 261, 262].

Противостояние столпов общей патологии в борьбе за лидерство в трактовке сути той части естествознания, к которой относится медицина, связано, возможно, с отсутствием общей методологии в оценке физиологического или патологического. Д.С. Саркисов с соавт. полагают, что "... из всех философско-методологических подходов, которыми руководствовались исследователи прошлого при интерпретации фактических данных и формулировании общетеоретических представлений, единственно плодотворным и перспективным оказался подход, основанный на принципах диалектического материализма." [240].

Напротив, оценка Г.Н. Крыжановским состояния методологии в патологии выглядит крайне пессимистической: "... ни одна из обобщающих медико-биологических концепций и новых научных направлений – гуморальная и целлюлярная патология; нервизм; учение о реактивности, о конституциях, о болезни, о стрессе; современная общая патология; дизрегуляторная патология как патобиологическая категория – не могут претендовать на общую, единую теорию медицины. В своё время на роль всеобъемлющей теории претендовали диалектика и диалектический материализм, но именно вследствие

всеобщности, не говоря уже об истинности их положений, они не стали и не могли стать руководством к действию. Диалектический материализм не является инструментом для исследований и созидания ни в биологии, ни в социальной сфере" [106]. И во многом с Г.Н. Крыжановским нельзя не согласиться.

Неудивительно, что между физиологией и патофизиологией – казалось бы "родными сестрами" функциональных наук – нет единопонимания: если нормальная физиология придерживается представлений П.К. Анохина о функциональных системах как всегда полезных для организма и определяющих достижение в целом приспособительного результата [5, 256], то патофизиология признаёт существование патологических систем с дезадаптивными или прямо патогенными для организма эффектами, что позволяет наряду с органо- или клеточной патологией говорить и о дисрегуляторной патологии [106]. Более того, мировоззренческие разногласия между этими науками столь глубоки, что физиология при анализе современного состояния фундаментальных основ медицины и путей их дальнейшего развития позволяет себе вообще не замечать патофизиологии, на что обратил внимание Г.Н. Крыжановский [108] в своей реакции на вышеупомянутое послесловие Ю.В. Наточина [166].

Кризисному состоянию современной методологии фундаментальных основ отечественной медицины посвящена публикация Е.Д. Свердлова: "... В начале эры молекулярных подходов к исследованию жизнедеятельности многих крупных учёных беспокоило, что биологическая наука, фокусируясь на отдельных частях живых систем в надежде на то, что их знание позволит понять организацию и принципы существования живых организмов, рано или поздно зайдёт в тупик. Развитие фундаментальных молекулярных наук показывает, что развивая редукционистские подходы (*resp.* – понимание живых систем на основе анализа их составных частей), сегодня они действительно находятся в кризисном состоянии". И он же далее: "... завышенные ожидания радикальной революции в области фундаментальных биологических наук и в прикладных областях, в частности в практической медицине, в связи с развитием высокоэффективных технологий исследования молекулярной организации клетки, не оправдываются. Они приводят к накоплению громадного количества данных без их функциональной трактовки; ...приходит понимание того, что мы также медленно и мучительно движемся по пути прогресса в области медицины, особенно когда дело касается распространенных заболеваний; ... мы сделали ошибку, уравнив сбор информации с пониманием; ... мы втягиваемся в бесконечный лабиринт

молекулярных процессов и, в конечном итоге, не знаем, как из него выбраться к той цели, ради которой мы в лабиринт вошли; ... объём информации достиг того критического уровня, когда необходимо не просто осмысление, а необходим пересмотр философских концепций, на которые опираются попытки понять принцип организации живых систем с молекулярных позиций" [242].

Но о мировоззренческих, методологических упрощениях медицины при трактовке ею сущности нормальных и патологических проявлений жизнедеятельности более 50 лет назад писал И.В. Давыдовский [63]. Он, как и вся плеяда предшествовавших ему корифеев медицины, считал медицину наукой, органически связанной с естественными науками и биологией, но оказавшейся в кризисном состоянии по причине "... ставки на здравый смысл, на практическую выгоду мысли (*рвв – по современному – на монетизацию и коммерциализацию*); ... вращения в кругу чисто медицинских представлений о вещах, достаточно глубокое понимание которых возможно лишь в плане биологическом и естественно-историческом". По И.В. Давыдовскому парадигмой отечественной медицины того периода был отрыв её от естествознания и биологии, её антиисторизм.

И.В. Давыдовский остался, к сожалению, неслышанным. Прошедшие с тех пор более 50 лет, в большей части которых господствовал и диалектический материализм, и морфологический детерминизм, не вывели отечественную медицину из тупика, не способствовали возникновению надежных фундаментальных теоретических основ медицины и приемлемой для неё методологии. Обратной стороной философского выгорания медицины на сегодня является "... развитие в медицине техницизма и инструментальщины; инверсия врача в оператора и техника диагностических машин, считающего результаты всевозможных аппаратных исследований; фетишизация техники и пренебрежение клиническим мышлением" [1].

Но дело, вероятно, не в диалектическом материализме, а в догматическом отношении к нему, препятствующему проникновению эволюционного учения в фундаментальные для медицины науки, точнее, поиску эквивалентов принципов эволюционного развития в клинической физиологии и патофизиологии. В какой-то мере это связано, возможно, с тем, что биологии, занятой трансформацией эволюционной теории Ч. Дарвина из фактически теории развития вида в действительно теорию развития органических форм, то есть созданием синтетической теории эволюции (СТЭ), было просто не до медицины, вряд ли способной самостоятельно "угнаться" за развитием эволюционной идеи, не прекратившегося и после создания СТЭ.

3.2. Принцип 2-этапного образования мочи как частный случай антагонистической регуляции функций по автоматическому обеспечению гомеостаза

В этой ситуации представляется нелишним обращение к закономерностям эволюционной физиологии как, возможно, к методологической платформе при трактовке природы патологического процесса, к чему призывал в своё время Л.А. Орбели. Представляется, что данных этой науки применительно к почке достаточности для понимания закономерностей её функциональной дезинтеграции, имеющих немаловажное прикладное значение. Однако, предварительно необходимо определиться с положениями функциональной эволюции почки.

Ведущим принципом функциональной эволюции, по А.Г. Гинецинскому, является "... тот же самый, который Орбели положил в основу функциональной эволюции мышечной системы. Мы имеем в виду необходимость обслуживать прогрессивную эволюцию мозга" [48]. Поэтому А.Г. Гинецинский полагал, что гломерулярная почка, так же, как и внутренний скелет, могла быть таксонообразующим признаком у животных, названных позвоночными (Vertebrata) [49].

Функциональная эволюция как более фундаментальное звено эволюционного процесса консервативнее эволюции функций, меняющихся в зависимости от экологических условий эпох существования организмов. Поэтому принципы функционирования органов, раз возникнув, в дальнейшем лишь усовершенствуются в своём проявлении, либо, напротив, став ненужными, исчезают, но ни в какой другой принцип функционирования не трансформируются.

Кардинальным принципом функциональной эволюции почки как органа осморегуляции является принцип двухэтапного (двухмоментного) образования мочи, возникший у животных, достигших филогенетического уровня высших червей. В почке этих животных наметилась тенденция к функционированию по этому принципу – продукция первичной мочи из жидкой части крови в гломерулах и последующей её обработки преимущественно процессом реабсорбции в канальцах. Этот принцип мочеобразования сменил существовавший до того принцип секреторного образования мочи у низших червей.

В физиологической литературе имеется несколько точек зрения на время возникновения у животных принципа двухэтапного образования мочи и типа животных, у которых он впервые появился. Н. Smith предполагал появление принципа двухэтапного образования мочи у пресноводных организмов как инструмента для борьбы с ги-

пергидратацией, морфологическим выражением которого явилось возникновение специального фильтрующего аппарата – гломерула.

Ю.В. Наточиным же делается предположение о возникновении этого принципа образования биологических жидкостей впервые уже у морских организмов и не для целей осморегуляции, а как предпосылки функционирования ионно(зарядо)обменных механизмов секреторных систем, то есть систем, работающих по принципу секреции различных веществ в обмен на реабсорбцию ионов натрия, манифестировавшегося (принципа) у пресноводных организмов в силу специфики их экологических условий существования развитием эффективно работающего аппарата клубочковой фильтрации и реабсорбции, непрерывно совершенствующихся в ходе их эволюционного развития для обеспечения у них в первую очередь осмотического гомеостаза [146, с. 212-218].

Мы будем придерживаться наиболее распространенных пока что представлений Н. Smith о возникновении гломерулярной почки для борьбы с гипергидратацией, вызванной условиями существования организмов в опресненной среде, и работающей по принципу двухэтапного образования мочи.

Принцип двухэтапного образования мочи (вне зависимости от времени его появления и типа животных, впервые им обладавших) остался выдержанным в почке на всех последующих этапах развития животных, находящихся на генеральной последовательности развития млекопитающих и человека. Лишь у рептилий, первыми столкнувшихся с сухопутным образом жизни, наметилась некоторая тенденция к его редукции в виде уменьшения размеров клубочковой фильтрации. Тем не менее, у млекопитающих, являющихся потомками рептилий и находящихся в таких же условиях сухопутного существования, принцип двухэтапного образования мочи достиг наибольшего усовершенствования, а фильтрующая структура и нефридиальный канал стали представлять единое целое.

Двухэтапный, фильтрационно-реабсорбционный способ образования мочи на первый взгляд представляется биологически нецелесообразным: чем вначале профильтровать 100 мл первичной мочи в клубочках и тут же, в канальце этого же нефрона, реабсорбировать в кровь её 99 мл, не проще было секреторным процессом сразу образовать 1 миллилитр мочи?

Мы полагаем, что двухэтапный способ образования мочи является частным случаем широко использующегося в организме животных принципа достижения конечного результата двумя одновременно действующими, но диаметрально разнонаправленными процессами

по отношению к конечному результату, запускающимися одним и тем же фактором. Этот принцип двойственной, антагонистической регуляции функций, сформулированный М.М. Завадовским как принцип "плюс–минус взаимодействие" [70, 71, 72] накануне оформления кибернетических идей Н. Винера, был позже обобщён в кибернетике под названием отрицательной обратной связи, укрепив за М.М. Завадовским приоритет первооткрывателя биокибернетики. Обобщение М.М. Завадовского – принцип обратной связи – явилось общебиологической теорией, позволившей объяснять и понять сложные взаимоотношения, осуществляющиеся в организме, нашедшей себе применение в различных областях биологии и медицины [69, 128].

Принцип "±взаимодействие" М.М. Завадовского вышел, по Г.Н. Крыжановскому, "... за первоначальные рамки антагонистических отношений между железами внутренней секреции, на основе анализа которых он был разработан, и является одним из выражений общебиологической закономерности механизмов антагонистической регуляции" [107]. Об универсальности этого принципа в физиологии и патологии человека, об антагонистической регуляции функций как важнейшем механизме поддержания гомеостаза пишут также Д.С. Саркисов, М.А. Пальцев, Н.К. Хитров, приводя в главе "Регуляция жизнедеятельности в норме и при патологии. Принцип антагонистической регуляции функций" и вехи истории развития в медицине представлений об этом принципе, и многостраничное перечисление конкретных примеров этого принципа в физиологии и патологии человека [238, 239, с. 429-450].

Этот принцип работы систем регуляции манифестно представлен, например, в одномоментной активации свертывающей и противосвертывающей систем крови при обнажении внеклеточного матрикса, симпатической и парасимпатической нервной систем регуляции внутренних органов, хелперов и супрессоров в иммунной системе, процессов возбуждения и торможения в нервной системе. Гиперпродукция ангиотензина-II повышает внутриклубочковое давление и через возросшую величину клубочковой фильтрации способствует повышению экскреции натрия. Но она же через повышенную выработку альдостерона косвенно противодействует этой экскреции. Эпителий собирательных трубок обладает способностью, с одной стороны, секретировать кислые мукополисахариды, создающие водонепроницаемость их стенок [85], а с другой стороны, – выделять под действием АДГ гиалуронидазу, деполимеризирующей гиалуроновую кислоту

межклеточного вещества, что повышает проницаемость этих же стенок [49].

Примером антагонистической регуляции является обеспечение осмотического гомеостаза с участием АДГ и аутокоидов (ПГЕ₂). Как отметил Ю.В. Наточин, продолжительное время представление об осморегуляции только с участием АДГ (аргинин-вазопрессина), когда полагали, что только соотношение секреции гормона и его инактивации определяет объём экскреции воды из организма, выглядело односторонним [141]. С обнаружением простагландинов оказалось, что они определяют водонепроницаемость стенок канальцев почек, мочевого пузыря (амфибии), определяемую по клиренсу осмотически свободной воды. ПГЕ₂ способны либо блокировать эффект действия АВП, препятствуя индуцируемому им образованию на люминальной поверхности эпителия собирательных трубок AQP2, либо повышенной своей секрецией препятствовать реабсорбции натрия из просвета канальцев, приводит к избыточному накоплению в нём натрия и осмотически связанной с ним воды, что доказывается корреляцией с уровнем ПГЕ₂, секретироваемой с мочой, показателей клиренса осмотически свободной воды, клиренса натрия и величины диуреза [15, 143, 147]. Таким образом, аутокоиды оказались физиологическим противовесом, противодействующим антидиуретическому действию аргинин-вазопрессина. Их действием достигается не только смягчение осморегулирующего эффекта гормонального воздействия, но за счёт паракринного действия привлечение к ответной реакции значительно большего количества клеток, чем непосредственно испытывающих воздействие осмотического градиента, что в целом приводит, как полагает Ю.В. Наточин, к более адаптивной реакции организма.

В то же время ПГЕ₂, действуя со стороны базолатеральной мембраны, повышает всасывание воды в собирательных трубках [15, 362, 401, 413]. Таким образом, существует 2 различных эффекта ПГЕ₂ на транспорт воды и ионов в одном и том же сегменте нефрона.

В почках V_{1a}-рецептор аргинин-вазопрессина, активация которого приводит к снижению всасывания воды, может находиться вместе с V₂-рецептором на одной и той же плазматической мембране, моделируя тем самым выраженность водопроницаемости, вызванной активацией этим же гормоном V₂-рецептора [141, 143, 317]. Ю.В. Наточин полагает, что такая многокомпонентная молекулярная организация системы регуляции обеспечивает более совершенную, более точную регуляцию [147].

И таких примеров одновременно протекающих, но диаметрально разнонаправленных процессов от воздействия одного и того же фактора на проявление жизнедеятельности на любых уровнях организации можно привести бесчисленное множество [107, 239, с. 429-450]. Существует мнение, что если контур регуляции физиологического (функционального) феномена представлен только одним плечом и неизвестно второе, ему противодействующее, запускающееся этим же фактором, то имеется неполнота знаний или представлений о механизмах регуляции этого феномена.

Принцип двойственной регуляции двумя противоположно направленными процессами можно рассматривать как частное проявление одного из основных законов диалектики, её ядра – закона единства и борьбы противоположностей, выражающего источник самодвижения и развития природы.

Преимущества принципа двухэтапного образования биологических жидкостей перед одноактным процессом секреторного процесса проанализированы Ю.В. Наточиным [146]. Они сводятся к большей у первого гомеостатичности, достигаемой единым в организме принципом регуляции всех структур, обеспечивающих образование жидкостей и секретов организма; подавлением автономности в деятельности клеток секреторной трубки, не соотносящейся с деятельностью предшествующих её сегментов, а потому находящейся в некой оторванности от гомеостатических запросов организма; энергетической экономности ионнообменного процесса, пришедшего на смену переноса ионов против электрохимического при секреторном процессе [146, с. 217; 329].

Принципу 2-этапного образования мочи свойственна высокая гомеостатичность, в основном как результат стихийно действующих физико-химических законов по перемещению жидкостей у клубочке и канальце, лишь искусно подправляемых целенаправленно функционирующими системами регуляции, но пожинаящими все лавры процесса гомеостаза.

Количество и природа фильтрующихся ингредиентов совершенно не носят гомеостатического характера. Быть или не быть ингредиенту плазмы крови в ультрафильтрате определяется не его необходимостью или ненужностью для организма, а размерами его молекул (при прочих равных условиях). Так, необходимая для организма глюкоза фильтруется, к примеру, как осмотическое вещество, увлекая за собой часть плазмы крови с содержащимися в ней ингредиентами, увеличивая тем самым фильтрационную нагрузку нефрона. Эти же последствия возникают в результате фильтрации мочевины, наполови-

ну реабсорбируемой в канальцах, чего нельзя сказать о судьбе попавших с её помощью в клубочковый ультрафильтрат других ингредиентов плазмы крови. Фильтрационный заряд определяется не только количеством фильтрующихся осмотических веществ и величиной внутриклубочкового давления, увеличивающих фильтрационную фракцию, но и плазменной концентрацией самих ингредиентов, повышение которых автоматически нивелируется увеличивающимся поступлением их в клубочек. Помимо гидростатического, осмотического и онкотического давления, на состав ультрафильтрата влияют законы сохранения электронейтральности (мембранное равновесие Гиббса-Доннана).

Немалую роль играют физико-химические законы и в процессе реабсорбции. Изменения гидродинамических, осмотических и онкотических давлений в оттекающей от клубочка крови, вызванных ультрафильтрацией, являются одной из причин реабсорбции в проксимальных канальцах, омываемых этой кровью. Поэтому натрий-транспортирующим системам эпителия этого сегмента нефрона для развития облигатной реабсорбции, составляющей 85% от профильтрованного количества, достаточно обладать способностью преодолевать небольшой электрохимический градиент.

Хорошей иллюстрацией значимости элементарной физико-химической регуляции почечных процессов является осмотический диурез. При нём объём клубочковой фильтрации увеличивается в несколько десятков раз, порой – в 100 раз [15, 156]. Тем не менее, процесс реабсорбции в проксимальном канальце справляется с таким объёмом мочи, кроме лишь с реабсорбцией натрия, снижающейся, однако, не по причине снижения мощности натрийтранспортирующих систем канальцевого эпителия, а возникающей из-за гипонатриемии, создающейся избытком воды, удерживаемой в просвете канальца нереабсорбированными осмотическими веществами.

Повышение плазматической концентрации ингредиента в плазме крови приводит не только к автоматическому повышению его фильтрационного заряда, но к автоматическому повышению его концентрации в крови, омывающей проксимальный каналец, а тем самым – и к автоматическому снижению его реабсорбции в нём, обладающему слабой способностью противостоять повышенному электрохимическому градиенту. Если же увеличение фильтрационного заряда вызвано только возрастанием фильтрационной фракции (гиперфильтрацией), то автоматическое снижение реабсорбции происходит в результате ускоренного тока мочи. Реабсорбция также подчиняется за-

кону соблюдения электронейтральности, и повышение реабсорбции одного аниона, например Cl^- , снижает реабсорбцию другого – HCO_3^- .

Таким образом, принципом двухэтапного образования мочи автоматически, без участия регуляторных систем организма, достигается самоподдержание плазменной концентрации ингредиента на определенном уровне. И хотя эти реакции имеют в немалой степени адаптивные последствия, назвать их приспособительными реакциями самого организма нельзя, поскольку они подчиняются простым физико-химическим законам. Только наслаивающиеся на эти автоматические процессы физиологические внутрипочечные и системные механизмы регуляции клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и клубочково-канальцевого баланса, обусловленные нервными и гормональными воздействиями, придают самоподдержанию требуемую ситуацией адекватность и статус гомеостатической реакции.

Ю.В. Наточин полагает, что развитие в почке принципа двухэтапного образования мочи явилось специфическим для пресноводного обитания преобразованием молекулярных механизмов транспорта и воды, при котором больше в связи с клубочковой фильтрацией количества натрия поступают в нефридиальный канал, в клетках которого путём трансмембранного переноса натрия создаются большие возможности по обеспечению обмена различных ионов и неэлектролитов.

Но какими бы ни были истинные причины развития принципа двухэтапного образования мочи, эволюционное развитие гломерулярной почки, покоящееся на этом принципе функционирования, указывает на его высокую адаптивность, способствовавшую прогрессивной эволюции в ряду пресноводных позвоночных, приведших к развитию человека. А.Г. Гинецинский заметил, что "... принцип двухэтапного образования мочи гломерулярной почкой ... можно считать столь же основным признаком позвоночных, как и внутренний скелет" [49, с. 49].

Клиническая патология предьявляет примеры гомеостатичности и адаптивности этого принципа, не менее демонстративные, чем в естественных условиях существования (рис. 3.1).

При хронических диффузных нефропатиях вектор эффективности работы почечных процессов в клубочках и канальцах направлен в сторону снижения. О степени паритетности в этой содружественности нарушений будет сказано ниже. А пока что принципиально важно, что уменьшение размеров клубочковой фильтрации нивелируется уменьшением размеров канальцевой реабсорбции, в связи чем изменения каждого из процессов не скажутся или почти не скажутся на

величине конечного результата. Причём баланс между двумя процессами достигается автоматически.

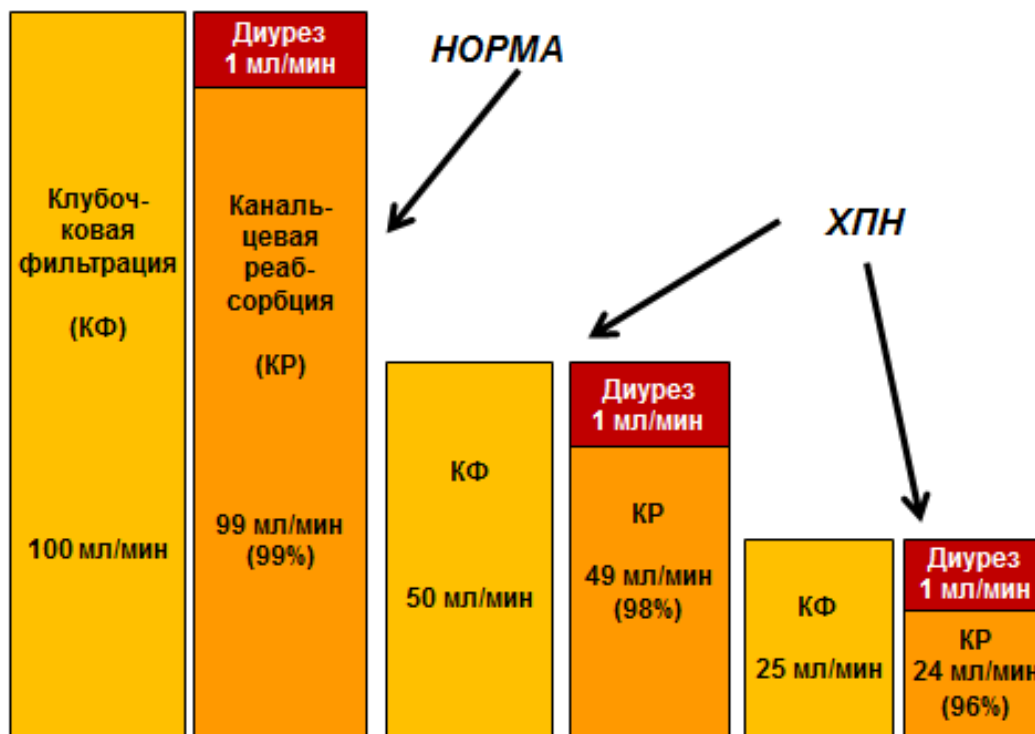


Рисунок 3.1. Величина диуреза относительно размеров клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции в норме и при ХПН в случае паритетного нарушения каждого из почечных процессов.

Если, к примеру, в норме объём клубочковой фильтрации составляет 100 мл/мин, а величина канальцевой реабсорбции (R) – 99 мл/мин (99%), то объём минутного диуреза (V) будет 1 мл/мин., составляя относительно GFR (экскретируемая фракция воды, EF) 1%. При снижении клубочковой фильтрации до 50% от исходного значения (50 мл/мин), а реабсорбции – до 98% (49 мл/мин.), величина минутного диуреза останется без изменения – 1 мл/мин., хотя в единицах EF он составляет уже 2%. При снижении клубочковой фильтрации до 25% от исходной (25 мл/мин.) и канальцевой реабсорбции – до 96% (24 мл/мин) минутный диурез в абсолютном значении остаётся равным исходному, "нормальному" – 1 мл/мин., хотя относительно величины клубочковой фильтрации он достигает уже 4%.

В связи с гомеостатичностью, заложенной в самом принципе 2-этапного образования мочи, ориентироваться на величину диуреза как на показатель функциональной способности почки нельзя. Продолжительная сохранность автоматического гомеостазирувания принципа 2-этапного образования мочи приводит к тому, что объёма

суточного диуреза, на который можно было положиться как на безусловно нормальный, вообще не существует.

Из всех показателей функционирования почки величина диуреза, как наиболее доступная для определения, является и самой малоинформативной. Поэтому повествования физиологических и патофизиологических руководств об 1-2 литрах суточной мочи у здорового человека могут ввести врача без достаточного опыта в заблуждение, если будут восприняты как непосредственное руководство к действию. Суточный диурез в 1000-2000 мл может быть действительно нормальной величиной и наблюдаться при далекозашедшей почечной недостаточности. Не так уже редки случаи неолигурической острой почечной недостаточности (ОПН), опасной запоздалой её диагностикой или остающейся нераспознанной из-за неправильной интерпретации "нормальных" величин диуреза. "Размочить" пациента с острой почечной недостаточностью, то есть добиться форсированного диуреза, можно назначением больших доз мочегонных даже при очень низких цифрах величины клубочковой фильтрации. Только знание как абсолютных, так и относительных (к величине клубочковой фильтрации) величин экскреции и реабсорбции воды позволит правильно трактовать величину диуреза.

Сказанное в равной степени относится и к другим, кроме воды, компонентам мочи, экскреция которых обеспечивается тоже принципом двухэтапного образования мочи. Хорошо известна сохранность биохимических параметров внутренней среды организма, обеспечиваемая почкой, несмотря на потерю даже более, чем $\frac{2}{3}$ её количества, давших повод к представлениям о колоссальных резервных возможностях почки и послуживших основой некогда нашумевшей гипотезы Р. Платта и Н. Брикера о компенсаторном характере работы почки при ХПН, осуществляющейся якобы интактными нефронами, функционирующими в режиме осмотического диуреза. Проведенные Ю.В. Наточиным и соавт. исследования (1967) у больных ХПН с азотемией показали, что при почти одинаковых с контрольной группой характеристиках состава мочи у больных имелось значительное возрастание экскретируемых фракций воды, натрия и осмотических веществ: 15,2 против 0,44 мл/мин; 12020 против 29,5 мэкв/мин и 4049 против 325 мосм/мин соответственно [225].

Вывод, напрашивающийся сам собой, заключается в том, что ранние признаки функциональной недостаточности почки по ингредиентам мочи, в выделении которых принимают участие диаметрально противоположные по направленности процессы фильтрации и реабсорбции, могут быть обнаружены не по абсолютным количе-

ствам их в моче, которые продолжительное время остаются практически нормальными, а по значениям их экскретируемых фракций. В первую очередь это относится к воде, определяющей размер диуреза, натрию и осмотическим веществам.

Здесь к месту сказать, что сейчас и далее речь будет идти о функциональных показателях, полученных при ремиссии хронического прогрессирующего патологического процесса, характеризующей (ремиссии) базовое функциональное состояние почки. Информация о нём важна для оценки и глубины поражения почки; и продолжительности патологического процесса; и адекватной дифференцировки почечного нарушения от функциональных изменений, вызванных отклонениями в состоянии остальных многочисленных звеньев системы осморегуляции; и адекватной оценки степени активности процесса на случай его обострения, кардинально меняющего все функциональные показатели.

Оценка с позиций принципа двухэтапного образования мочи количеств ингредиентов, выделяющихся с мочой, не оставляет места мифически-эйфорическому представлению о колоссальных, 10-15-кратных функциональных резервах почки [34, 41], покоящемуся на возможности продукции ею суточного диуреза до 15-18 литров, например при несахарном диабете, но больше – на постулатах опровергнутой теории интактных нефронов R. Platt и N.S. Bricker о компенсаторном, адаптивном режиме работы почки при развитии ХПН, способной 15-20% сохранившихся интактных нефронов обеспечивать вверенный ей фрагмент гомеостаза. Представления о больших резервных возможностях почки наиболее часто встречаются в клинической литературе. Для пущей важности иногда ссылаются на И.П. Павлова, который также придерживался этих представлений, правда в начале XX века: "... работу почки в отношении выделения веществ обмена можно увеличить раз в десять без того, чтобы развились какие-нибудь изменения в них" [264, с. 83].

Е.М. Тареев ещё в 1958 году, то есть во времена расцвета теории интактных нефронов R. Platt и N.S. Bricker, с сомнением относился к наличию в почке запасных сил на том хотя бы основании, что на следующие сутки после односторонней нефрэктомии клиренсовые показатели оказываются уменьшенными в 2 раза [264, с. 84].

Если почка и располагает сиюминутными резервными возможностями, так это в части ситуационного увеличения фильтрационной фракции, то есть в развитии гиперфльтрации. Однако чаще всего, когда говорится о гиперфльтрации, имеется в виду не увеличение её абсолютного объёма, а величина клубочковой фильтрации даже

меньше нормальной, но неадекватно увеличенной относительно массы функционирующей почечной ткани.

Паритетное, пока можно сказать так, нарушение процессов клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, автоматически сохраняющее продолжительное время примерно на нормальном уровне количество основных экскретируемых компонентов мочи, создаёт иллюзию достижения этой "нормальности" якобы включением в работу всё новых и новых резервных возможностей почки, пока, наконец, они не будут исчерпаны и не разовьётся декомпенсация. Фактически при хронических нефропатиях масса почечной ткани уменьшается день ото дня и никакими морфологическими или функциональными резервами для компенсации этой утраты почка не располагает.

Фильтрационно-реабсорбционный механизм создаёт такие условия, при которых почечные канальцы сохраняют в сутки для организма огромные количества биологически важных субстанций: около 180 литров воды, свыше 1 кг хлористого натрия, 200 грамм глюкозы. Способность продуцировать при патологии нормальный объём мочи и выделять нормальное количество основных электролитов достигается не включением в работу каких-то резервов почки, а снижением реабсорбции, расточающей эти запасы, то есть нарушением клубочково-канальцевого баланса в пользу клубочковой фильтрации. Декомпенсация наступает тогда, когда оставшейся массы почечной ткани становится физически недостаточно для проявления заложенной в принципе двухэтапного образования мочи способности автоматического гомеостатирования.

Гомеостатическая направленность так называемых "компенсаторных" полиурий и никтурий может быть иллюстрацией широты диапазона условий, в которых принцип достижения конечного результата двумя одновременно действующими разнонаправленными процессами сохраняет свою гомеостатичность в сравнении со способом достижения конечного результата только одним из этих процессов. Быть может, в этой широте диапазона как нормальных, так и экстремальных условий, в которых автоматически сохраняется гомеостатичность принципа двухэтапного образования мочи, и кроется причина универсальной его распространенности. Но она (гомеостатичность) создаёт, как показано выше и как будет показано далее, трудности для правильной интерпретации сущности функционирования органа или функциональной системы в условиях патологии, поскольку конечный результат их деятельности малоинформативен в отношении той цены, которым он был достигнут. Информативно лишь состояние "противоборствующих" механизмов.

Рекомендации же, что K/DOQI-2002, что Национальные по ХБП от 2011 года по оценке функциональной способности почки, трактуя её как сугубо выделительный орган, довольствуются лишь уровнем плазменного креатинина, тем самым игнорируют принцип двухэтапного образования мочи, который соблюдается в пробе Реберга-Тареева. Что же может быть лучшей иллюстрацией того противоречия в физиологических представлениях, которое существует между эволюционной физиологией почки и клинической физиологией?

Понятие "двухэтапности", "двухмоментности" образования мочи не следует понимать с позиции количества процессов, участвующих в мочеобразовании, поскольку в образовании мочи принимает обязательное участие и 3-й процесс – канальцевая секреция. Принцип "двухэтапности" указывает на количество процессов, составляющих кардинальную основу мочеобразования.

3.3. Значение функциональных, морфологических и клинических проявлений рекапитуляции для физиологии

Секреторный процесс был первоначальным и единственным в функционировании почки при её зарождении у низших червей, покоящимся на свойственной каждой клетке секреторной способности. Фильтрационно-реабсорбционный процесс, ставший основой мочеобразования в почках животных последующих уровней организации, лишили секреторный процесс свойства кардинальности для образования мочи, но оставили его, тем не менее, обязательным для мочеобразования. Клиренсовые методы исследования показали достаточно высокую долю вклада секреторного процесса в процессы гомеостатирования, реальная ощутимость которого служила основанием для трактовки почки как секреторно-железистого образования вплоть до первых десятилетий XX века. У человека секреторным процессом удаляются чужеродные вещества, в том числе многие медикаменты и диагностические препараты, ионы водорода, калия, аммиак, мочевины, мочевины, мочевины, мочевины. Но эволюционная физиология почки относилась и продолжает относиться к секреторному процессу как к остатку филогенетического древнего способа образования мочи, самостоятельно не в состоянии обеспечить гомеостатирование внутренней среды организма.

Принцип 2-этапного образования мочи с его сохранностью секреторного процесса примечателен почечной иллюстрацией свойственного живому свойства не отрицания морфологических и функцио-

нальных стадий предшествующего развития, а наслоения новых на сохраняющиеся филогенетически более старые, то есть иллюстрацией преемственности развития. В биологии уже давно установлено, что эволюционное развитие сопровождается возникновением новых морфологических структур и новых функциональных отношений, которые не уничтожают прежние, а наслаиваются на них и подчиняют их своей деятельности. Причем, чем к более высокой таксонометрической характеристике принадлежит организм, то есть чем он более эволюционно совершенен, тем больше в нём сохранившихся этапов предшествующего, исторического, эволюционного развития его предков.

Б.М. Пэттен – фигура, довольно известная в эмбриологии – на основании данных эмбриологических исследований полагал, что природа наделяет морфологические образования, даже потерявшие в ходе эволюционного развития своё первоначальное функциональное предназначение, новым функциональным содержанием [215].

В биологии сохранение в индивидуальном развитии признаков далёких предков определяется понятием "рекапитуляция", частым случаем которого является биогенетический закон Э. Геккеля – "... онтогенез является кратким повторением филогенеза; онтогенез является кратким повторением (рекапитуляцией) филогении" [131, 132]. Из-за образности и афористичности формулировки биогенетического закона он продолжительное время употреблялся как синоним теории рекапитуляции.

Что даёт физиологии как науке знание о формировании в эволюции новых функциональных систем на принципе рекапитуляции помимо объяснения прогрессирующей адаптивности таких систем? Это знание имеет теоретическое и прикладное последствия.

Теоретический аспект этого познания заключается в формировании эволюционной физиологией ряда функциональных доказательств теории эволюционного развития, которая пока хоть в форме дарвиновской, хоть в форме синтетической теории эволюции, обходилась и обходится без физиологических аргументаций. Эволюционная физиология лишена такого мощного исторического подспорья в сравнительной и эволюционной морфологии – краеугольных камней дарвиновской теории эволюции, – какими являются данные палеонтологии. Поэтому дополнение к данным сравнительной физиологии и эволюции почечных функций доказательств существования у индивидуума признаков функциональных отношений ушедших времён может быть весомым подкреплением физиологических аргументаций теории развития. Сохранившие в индивидууме, но приглушенные,

следы прежних функциональных отправлений и отношений – это своего рода функциональные реликты, "палеонтологические" данные, спрятанные в его организме.

Однако в нормальных, естественных условиях пребывания сохранность функциональных взаимоотношений минувших этапов развития замаскирована и проявляется в основном в период эмбрионального развития и в начальном постнатальном периоде. Вскрыть замаскированные во взрослом организме функциональные следы прошлого, сделать их явными могут только патологические условия, возникающие при заболевании или создающиеся экспериментально. Именно это и имел в виду Л.А. Орбели, причислявший клинические наблюдения к одному из методов эволюционной физиологии.

Л.А. Орбели фиксировал внимание физиологов на том факте, что "... вопросы эволюционной физиологии подняты не биологами, а врачами; что *клиника* натолкнулась на мысль, что в известных случаях некоторые симптомы болезни представляют собой отголосок того, что имело место на более ранних этапах развития; что в некоторых случаях мы имеем дело с отголоском эволюционного процесса, с возвращением к тем функциональным отношениям, которые характерны для более ранних периодов развития" [194].

Л.А. Орбели апеллировал к представлениям английского невролога конца XIX века Д.Х. Джексона (J.H. Jackson), который подошёл к оценке патологических проявлений в неврологии с точки зрения эволюционного возраста поражённых нервных структур. Д.Х. Джексон делил нервную систему по критерию её эволюционной организации на три уровня, ответственные за психические функции: низший, представленный спинным мозгом и варолиевым мостом; средний – моторную область коры головного мозга, и высший – префронтальную область. Им была сформулирована закономерность "сопротивления" психической функции её нарушению при болезни в зависимости от эволюционного возраста поражённой структуры, получившая название "закон (принцип) Джексона": ... недавно возникшие в эволюции познавательные (когнитивные) функции нарушаются и исчезают первыми; и чем эволюционно древнее функция, тем она позже утрачивается. Эта же закономерность устойчивости проявляется и для приобретенных функций: чем раньше в индивидуальной жизни нечто было выучено, тем оно более устойчиво перед лицом разрушающего фактора".

К этому же времени относится высказывание И.И. Мечникова о назревшей необходимости создания сравнительной патологии: "... в медицине до сих пор ещё упорно игнорируется все патологические

явления низших животных. А между тем эти последние, представляя условия, наиболее простые и первобытные, дают, так сказать, ключ к пониманию сложных патологических явлений, входящих в область медицины" [130]. А физиологическое (функциональное), о котором идёт речь, является одной из граней общепатологического.

Возврат к древним формам нервной деятельности Д.Х. Джексон называл "диссолюцией". В 1884 году он писал "... Я давно полагал, что рассмотрение болезней нервной системы с точки зрения возврата к предшествующим ступеням эволюции, то есть с точки зрения диссолюции, могло бы нам оказать большую помощь при исследовании нервных болезней" [95, с. 216].

О высвобождении функций древних уровней приспособлений после выключения высших уровней приспособительных механизмов писал в это же время и немецкий невролог и анатом, основоположник сравнительной анатомии нервной системы Л. Эдингер (L. Edinger).

Эволюционный подход был также использован в конце XIX века французским психологом Т. Рибо (T. Ribot) в объяснении закономерности процесса разрушения памяти, наблюдаемой при старении или при прогрессирующей амнезии в случаях заболевания. По закону регрессии, или обратного "развития памяти", разрушение её всегда протекает в одной и той же последовательности: вначале нарушаются недавние воспоминания, а потом оно распространяется на всё, что связано с умственной деятельностью; ещё позже нарушаются чувствования и привычки. Инстинктивная память, характеризующаяся самой стойкой организацией, нарушается в последнюю очередь. Восстановление памяти, если оно происходит, совершается в последовательности, обратной разрушению.

Современники увидели в Д.Х. Джексоне лишь открывателя одной из форм эпилепсии, не обратив внимания на его эволюционные идеи, пока в 20-х годах XX века они не были изданы под редакцией Г. Геда [8]. Эти идеи получили развитие в работах М.И. Аствацатурова, который проходил стажировку во время заграничной командировки у Л. Эдингера, а с 1917 по 1936 год был начальником кафедры неврологии Военно-медицинской академии в Петрограде. По признанию Л.А. Орбели, М.И. Аствацатуров "... в течение многих лет проводил эволюционный принцип в неврологии" [192].

Б.С. Дойников, сменивший М.И. Аствацатурова после его смерти на посту начальника кафедры неврологии (и под руководством которого был обобщён опыт неврологической помощи в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.) писал о нём следующее: "...Безусловно самым выдающимся в научном творчестве Михаила

Ивановича, принесшим ему славу далеко за пределами СССР, выдвинувшим русскую невропатологию после В.М. Бехтерева на еще более высокую ступень, было последовательное и систематическое внедрение метода биогенетического анализа в изучение симптоматики нервных заболеваний. В приложении к невропатологии этот метод основывается на данных эволюции нервной системы и её функций. Этот метод явился ключом к пониманию ряда явлений в патологии нервной системы, до того объяснений не имевших. Он позволил связать воедино целый ряд отдельных, разрозненных клинических фактов. Весьма многое было сделано Михаилом Ивановичем в этом направлении по отношению к двигательным расстройствам. Однако, не менее успешным оказалось применение метода биогенетического анализа в освещении проблемы расстройств чувствительности и психосоматических взаимоотношений. И здесь многим фактам даётся объяснение, как и симптомам поражения пирамидного пучка с точки зрения эволюционного учения" [66].

По А.И. Карамяну, М.И. Аствацатуров показал, что "...при повреждении коры головного мозга или пирамидной системы, возникших на самых поздних стадиях фило- и онтогенетического развития, происходит реставрация тех форм рефлексов (Бабинского, Бехтерева, сосательного, хватательного – "симптомы орального автоматизма" – и другие), которые на ранних стадиях развития у детей и у высокоорганизованных животных обнаружались при раздражении соответствующих рефлексогенных зон. М.И. Аствацатуров, рассматривая эти формы нервной деятельности с точки зрения эволюционного учения, подчеркивал, что эти симптомы "должны быть рассматриваемы как "рудиментарные функции", т. е. как остатки таких функций, которые существовали в филогенетическом прошлом, но потом были подавлены высшими отделами центральной нервной системы, а при поражении пирамидных путей восстанавливаются вновь благодаря возникшему разобщению между неоэнцефалическими и палеоэнцефалическими отделами. М.И. Аствацатуров полагал, что "... одни анатомические или патологические данные не всегда являются достаточным для освещения клинических явлений. Их истолкованию может способствовать использование данных эволюционного учения" [95, с. 216].

На эволюционных позициях при трактовке патологии стоял и невролог М.Б. Кроль (привлекавшийся к лечению В.И. Ленина, а в 1934-1938 гг. занимавший должность главного врача Кремлёвской больницы). "...При патологически измененных условиях мы и тут имеем дело с появлением других реакций, других видов функциони-

рования, отличающихся от нормальных реакций и функций своей неадекватностью данной ситуации, условиям окружающей среды", – писал он. И далее: "...Нередко мы эти реакции можем осмыслить с точки зрения онто- и филогенеза, так как они как бы соответствуют иной окружающей среде, по отношению к которой, ... в филогенезе когда-то были адекватны." [95, с. 217].

Обобщая идеи вышеперечисленных исследователей, Л.А. Орбели писал о том, что либо эксперимент с механическим удалением части морфологической структуры, либо утрата части органа в клинических условиях вызывают, оказывается, не механическое выключение тех или иных функциональных взаимоотношений и взаимодействий, вызывают не просто картину выпадения какой-то функции, а регрессивную перестройку органа, которая приводит его к возврату на какой-то значительно более ранний этап развития с видоизменением характера его деятельности. Патология, клиническая и экспериментальная, предоставляет возможность, таким образом, проследить историю развития функции, только в обратной её последовательности. А из этого следует, что многие из филогенетически и онтогенетически ранних механизмов функционирования у взрослого организма сохранены, но находятся в супрессированном до поры до времени состоянии.

Таким образом, клиника представляла физиологу доказательства угнетения, маскировки деятельности, ранее присущей органу, и подчинение его функционирования иерархически более высшему уровню регуляции, связанной в ходе эволюционного развития с усовершенствованием морфологической организации органа или системной регуляции его деятельности.

Наиболее полно закономерности эволюционного развития с привлечением всех приёмов исследования, о которых говорил Л.А. Орбели, – сравнительно-эволюционного (то есть филогенетического), онтогенетического и клинического с примыкающим к ним экспериментального (или наоборот – экспериментального с примыкающим к нему клинического) – были изучены на примерах патологии центральной нервной системы и нервно-мышечном приборе благодаря идее нервизма, зародившейся и возвращённой в отечественной физиологии и медицине С.П. Боткиным, И.М. Сеченовым, Н.Е. Введенским, А.А. Ухтомским, И.П. Павловым.

Л.А. Орбели и его учениками было показано, что денервация мышцы взрослого животного приводит к "расползанию" холинорецептивных структур по мембране мышечного волокна, в результате

чего холинорецептивное поле по своему строению становилось подобным таковому у эмбриональной мышцы [196].

Но эволюционная физиология, располагая доказательствами в пользу трактовки ряда клинических неврологических проявлений как клинического эквивалента более ранних стадий эволюционного развития нервной системы, не нашла для них должного термина, как например это было сделано Д.Х. Джексоном в форме понятия "диссолюция", означающего возвращение на более низкую ступень развития. У предшественников Л.А. Орбели и у него самого можно встретить описательные формулировки, как например, "высвобождение функций древних уровней" (Л. Эдингер), "рудиментарные функции", "остатки ранних функций" (М.И. Аствацатуров), "возвращение к более раннему этапу развития", "отголосок того, что имело место на более ранних этапах развития", "отголосок эволюционного процесса", "отражение пути, который прошел организм в процессе развития", "отражение эволюционного процесса", "возврат функциональных свойств", "старые функциональные отношения выплывают на сцену" (Л.А. Орбели).

При всей очевидности при заболеваниях феномена повторения функциональными отношениями таковых на более ранних этапах исторического развития Л.А. Орбели не воспользовался понятием "рекапитуляция" – термином, широко используемым в то время в биологии как синонимом биогенетического закона. В то же время он писал (1941), что "... мы считаем возможным подходить к вопросу с точки зрения биогенетического закона, как он впервые был сформулирован, считая, что всё, что имело место в филогенезе, должно иметь место и в онтогенезе, и что эмбриональное развитие обязательно должно во всех деталях повторять то, что имело место в истории развития вида. Конечно, в этом отношении мы должны считаться с достижениями эволюционной морфологии, учесть те поправки, которые были сделаны рядом морфологов-дарвинистов" [191].

Не вдаваясь в анализ общебиологической проблемы теории рекапитуляции и биогенетического закона, следует всё же отметить, что хотя бурная полемика вокруг них развернулась уже в конце XIX века, проблема рекапитуляции не решена и к настоящему времени, как это можно судить по отечественным публикациям Э.Н. Мирзояна и А.Г. Кнорре [99, 131, 132]. Биогенетический закон как частный феномен повторяемости истории развития поколений в истории развития индивидуума постепенно потерял первоначальное содержание, вложенное в него Э. Геккелем, и всё более сливается с теорией рекапитуляции, находящейся и по сей день на стадии формирования. Разделы

биологии – а она как теория должна охватывать все общебиологические аспекты – представлены в ней явно диспропорционально с практическим отсутствием в ней, к примеру, раздела физиологии. В монографии Э.Н. Мирзояна "Развитие учения о рекапитуляции" (1974) понятие "эволюционная физиология" встретилось один раз.

Правильнее будет всё же сказать, что эволюционная физиология просто не успела терминологически определиться с феноменом, по сути тождественным рекапитуляции в биологии развития. Скоропостижно-загадочные смерти В.М. Бехтерева, и М.И. Аствацатурова, и М.Б. Кроля, гонения на Л.А. Орбели приостановили развитие эволюционного подхода к оценке функциональных проявлений как в самой физиологии, так и в медицине.

Возрождение эволюционной физиологии и её развитие с середины 50-х годов минувшего века происходило практически только структурами физиологической науки в университетах и институтах физиологии, но уже без широкого привлечения к нему (возрождению) клинической патологии, хотя Л.А. Орбели незадолго до своей кончины в 1956 г. речь на торжественном акте в связи с 158-летием Военно-медицинской академии обозначил как "О взаимоотношениях эволюционной физиологии и медицины" [192].

Эволюционная идея в медицине сохранилась, тем не менее, в дисциплинах, соприкасающихся с эволюционной морфологией и эволюционной гистологией. Так, можно сослаться на статью М.И. Молдавского "Возможность и способы проявления рекапитуляции при патологии человека" (1976), в которой и по названию, и по содержанию понятие "рекапитуляция" использовалось автором статьи для оценки с позиций эволюционного учения ряда патологических явлений морфологического порядка: некоторые формы уродств, аномалий и пороков развития; ряд болезней накопления; неопластические состояния с выработкой эмбриоспецифических белков; появление фетального гемоглобина при гемоглобинопатиях [134].

С.И. Щелкунову развитие общей патологии в направлении, указанном И.И. Мечниковым, – к эволюционной патологии – виделось в слиянии её (общей патологии) с эволюционной гистологией [298].

Представления Л.А. Орбели о "возврате функциональных свойств" при клинической патологии были возрождены и патофизиологами. Г.Н. Крыжановский ("Растормаживание и дезинтеграция систем в патологии", 1978) видел в дезинтеграции функциональных систем с высвобождением из-под контроля и растормаживании частей системы, появления у них репрессированных ранее степеней свободы и известной автономизации феномены физиологических рекапитуля-

ций. Обнаруженное Л.А. Орбели "расползание", "растекание" по мембране мышечного волокна взрослого животного холинорецептивных структур после его денервации Г.Н. Крыжановский без всяких оговорок называл рекапитуляцией холинорецепторной зоны по эмбриональному типу и указывал на участие в этом феномене генетического аппарата, дерепрессии части структурных генов в результате биологического растормаживания в норме репрессированных процессов.

По Г.Н. Крыжановскому, "... любая физиологическая система характеризуется тем, что все её части функционально и структурно комплементарны друг другу и их деятельность направлена на достижение единого биологически полезного результата. Это означает соподчинение общей программе каждой части системы и поэтому ограничение собственной деятельности частей системы как самостоятельных образований. Объединение частей системы в виде создания морфофункциональных связей с определенной степенью жесткости, либо в виде временной комбинации функциональных отношений означает одновременное отсечение у интегрируемых частей всех других степеней свободы, ненужных для выполнения данной функции.

Такое отсечение необходимо: оно обеспечивает уменьшение биологических помех, так называемых физиологических шумов, и экономное, и адекватное выполнение функции. Данная закономерность отчетливо проявляется при становлении любой функции в филогенезе, при выработке условных и безусловных рефлексов, при обучении, воспитании навыков и т. д. Эта "потеря" степеней свободы, однако, представляет собой не морфологический дефект и не пассивную утрату функциональных возможностей структуры, а их активное торможение. Функционирование такого тормозного контроля является важнейшей частью системы" [107].

Г.Н. Крыжановский поднял морфологическую проблему "дедифференцировки" тканей как растормаживание тканевых структур. Он полагал, что биологическая дерепрессия имеет огромный диапазон проявлений, что физиологические дерепрессии относятся к одному из важнейших механизмов осуществления функций, и что в организме происходят постоянные и сопряженные процессы генетической дерепрессии. По его убеждению, в условиях патологии происходит патологическая дерепрессия, которая имеет место во всех биологических системах с образованием патологических функциональных систем, формирующих дисрегуляторную патологию с соответствующими синдромами [106].

В унисон представлениям Л.А. Орбели и Г.Н. Крыжановского о функциональных рекапитуляциях как сущности ряда патологических процессов, придающих этой рекапитуляции статус типовой общепатологической реакции, звучали идеи В.А. Неговского по патофизиологическим закономерностям угасания и восстановления жизненных функций организма, установленных реаниматологией при изучении проблемы умирания и оживления организма в эволюционном аспекте [183, 200]. По В.А. Неговскому, "... общей закономерностью при угасании функций ЦНС является последовательность выключения различных ее отделов, начиная с более молодых и сложных к более простым и древним. Здесь наиболее отчетливо выступает филогенетически обусловленная большая ранимость молодых образований; ... в процессе умирания угасание функций отдельных органов и систем происходит в строго определенной последовательности: раньше прекращается деятельность филогенетически более молодых образований и позже – более древних". В.А. Неговский полагал, что изучение распада функций в процессе умирания может помочь в понимании сущности жизни.

Рассмотрение причинности бóльшей устойчивости филогенетически более древних структур не входит в задачу изложения, хотя, конечно, эта проблема не могла не обсуждаться в литературе, например, по синергетике, коль скоро речь идёт о биологических системах. Можно, к примеру, сослаться на объяснение этой закономерности с позиций второго закона (начала) термодинамики: более организованные системы являются с термодинамической точки зрения менее устойчивыми, поскольку бóльше подвержены энтропии, то есть обладают высокой мерой необратимого рассеивания энергии (Качесов В.А.) [96].

Идея рекапитуляции в патологии встретила возражение со стороны, как это ни странно, морфологических наук, первыми приобщившихся и к историческому методу в биологии, и к эволюционной идее. "... Под дедифференциацией можно понимать лишь некоторое снижение уровня дифференцированности, но не потерю тканевой специфичности (детерминации), но не потерю тканевой специфичности и не "возврат" к первоначальному раннеэмбриональному "индифферентному состоянию"; ... развитие не может идти вспять и вернуться к уже пройденному этапу, и в этом смысле в характеристику дифференциации входит элемент необратимости; ... даже в пределах обширной, сборной группы эпителиальных тканей у позвоночных не бывает взаимопревращений кожного и кишечного эпителиев или кишечного и целомического эпителиев, то есть взаимопревращений

тканей. Тем более следует считать окончательно ушедшими в область прошлого представления о превращениях эпителиев в соединительную ткань и обратно, ведущее начало ещё от Вирхова" [100, с. 70].

Идея Г.Н. Крыжановского о дизрегуляторной патологии не встретила понимания и со стороны клинических морфологов, не увидевших в ней ничего, кроме покушения на принцип морфологического детерминизма [239, с. 68-81], на который эта концепция и не думала замахиваться.

Но к настоящему времени выяснились биохимические и молекулярные пути, посредством которых лежащие на поверхности "причины" – нозологии и различные состояния (воспаление, гипоксия, оксидативные напряжение и стресс, травмы, излучения, медиаторы межклеточных взаимодействий и проч.) – получают доступ к геному, репрессируя одни и экспрессируя другие его участки, тем самым приводя к изменению гистогенетических фенотипов клеток, путей их дифференцировки и степени специализации. Новые факты привели к кардинальному пересмотру представлений о транс- и дедифференцировке тканей и метаплазии. В настоящее время доказано, что дифференцировка является обратимым процессом, генетическая программа любой клетки любого уровня дифференцировки и специализации доступна перепрограммированию. Нобелевская премия 2012 года по физиологии или медицине была вручена Д. Гёрдону и С. Яманаке за "открытие возможности перепрограммирования дифференцированных клеток в плюрипотентные".

Таким образом, морфологическая и функциональная сложность любой функциональной системы предполагает разный эволюционный возраст её составных частей, обязательную функциональную репрессированность их, степень которой определяет иерархическое место звена в функциональной системе, а также степень устойчивости этого звена в системе при патологической декомпозиции. Явление рекапитуляции в патологии даёт эволюционной физиологии дополнительное весомое доказательство преемственности развития животных, к коим с биологической точки зрения относится и человек.

Эволюционная идея начинает всё же проникать в клиническое мышление – А.Г. Бабаева, Н.М. Геворкян ("О рекапитуляции при регенерации и заболеваниях", 2013 г.) [10], В.А Качесов ("Основы интенсивной реабилитации. Травма позвоночника и спинного мозга", 2001 г.) [96], Я.Ф. Зверев, В.М Брюханов ("Эволюционные и патофизиологические аспекты гиперурикемии, 2015 г.) [77], Я.Ю. Багров., Н.Б. Манусова ("Эволюция и болезнь", 2010 г.) [11].

3.4. Функциональные нарушения в нефрологии как функциональные рекапитуляции

Прикладное значение феномена рекапитуляции для клинической патологии заключается в освобождении нефрологии от антропоцентрических, умозрительных, спекулятивных, телеологических и прочих установок при трактовке природы патологических явлений, происхождение которых может объясняться различиями в эволюционном возрасте составляющих их морфологических и/или функциональных элементов.

В эволюционной физиологии почки можно выделить 4 функциональных события по критерию существенного асинхронизма в возникновении начального и конечного звеньев их непрерывного развития, то есть по критерию значимого различия в их эволюционном возрасте.

Одно из них – осморегулирующая деятельность гломерулярной почки, начавшаяся с филогенетически древней функции выделения осмотически свободной воды – C_{H_2O} и закончившаяся у млекопитающих эволюционно молодой функцией её транспорта – $T_{C_{H_2O}}$.

Второй феномен – сопряженность выделения воды и натрия, начавшаяся с филогенетически древней несостоятельности почки к их отдельной экскреции с натрийуретическим эффектом водного диуреза и закончившаяся у млекопитающих способностью почки к отдельной экскреции натрия и воды.

Третье событие – внутрипочечная регуляция типа мочеобразования, начавшаяся с филогенетически древнего клубочкового типа регуляции диуреза и закончившаяся у млекопитающих канальцевым типом регуляции мочеобразования.

Четвертое явление – принцип мочеобразования, начавшийся с филогенетически древнего секреторно процесса и закончившийся принципом двухэтапного образования мочи, доведенным у млекопитающих до совершенства.

3.4.1. Нарушения функций $T_{C_{H_2O}}$ и C_{H_2O} как клинические эквиваленты этапов филогенетического развития осморегулирующей функции почки

Филогенетический подход к трактовке сути хронического нарушения функционирования почки объясняет, почему при хронических диффузных приобретенных нефропатиях оно должно начинаться с

нарушения функции $T_{H_2O}^C$, составляющей суть концентрационной способности почки, – филогенетически наиболее молодой и среди функций, обеспечивающих осморегуляцию, и вообще среди всех функций почки.

Эта стереотипность начала функциональной дезорганизации почки, известная с первых десятилетий XIX столетия по косвенному, как теперь понятно, определению $T_{H_2O}^C$ через определение плотности мочи, но без понимания стоящих за её образованием процессов, ставила (стереотипность) исследователей в тупик при попытке её объяснения, поскольку не была связана с нозологической принадлежностью патологии и подталкивала к исследованиям. Е.М. Тареев ссылался на наблюдения врачей ещё середины XIX века, например Т. Frerichs (1851) – немецкого клинициста, ученика И. Шёнлейна – о сравнительно раннем нарушении концентрационной способности почки [264, с. 64]. Ю.В. Наточин цитирует высказывания С. Бартельса из монографии 1880 г. о существовании болезненных изменений почки как не допускающих образования очень плотной мочи, так и препятствующих отделению очень жидкой мочи даже при очень сильной гидремии [147].

Исследования J. Albarran (1903) – французского уролога и хирурга, первым предложившего в клинике пробу с водой, последующие работы в этом направлении F. Volhard (1910) и отечественных авторов – Ф. Яновского, С. Зимницкого, С. Рейзельмана – свидетельствовали об интересе врачей к удельному весу мочи как к сфинксу, за цифрами которого ими угадывалась некая функциональная предназначенность почки для нечто бóльшего, чем доступное элементарному созерцанию механическое удаление чужеродных субстанций и отработанных продуктов обмена. Стимулированные этой интригой появления функциональных нагрузочных проб пришлось на период отсутствия ещё канонизированной фильтрационно-реабсорбционной теории образования мочи, отсутствия понятий о гомеостазе и осморегуляции при наличии лишь урометра и мерной посуды. Однако и при таких, с позволения сказать, возможностях опыт клиницистов и мышление естествоиспытателей, трансформировавшиеся в интуицию, позволило этим исследователям с самого начала научного изучения клинической физиологии почки определиться с истинным его направлением. По С.С. Зимницкому, " ... только концентрирование есть собственно чисто ренальная работа, это и есть в полном смысле почечная функция; ... концентрация определяет нам способ и метод почечной работы".

Констатация Е.М. Тареевым того факта, что из предложенной Ф. Фольгардом водяной пробы " ... в практике стойко удержалась лишь

более рациональная часть этой пробы – пробы на концентрацию, на возможность выделения почками мочи достаточно высокого удельного веса при сухоядении" [264, с. 64], свидетельствует о том, что к первой половине XX века представление о неспособности почки эффективно концентрировать мочу как о начальном проявлении её функциональной дезорганизации при хронических прогрессирующих заболеваниях уже было трюизмом.

Казалось, клиническая медицина того времени уже была подготовлена к восприятию и данных клиренсовых методов исследования, и новых представлений о функциональных предназначениях почки с кардинальной для неё функцией по обеспечению осмотического гомеостаза и облигатно связанных с ним электролитного, водного и объёмного равновесий. Среди понятий о клиренсах инулина, эндогенного креатинина, воды, натрия, осмотических веществ, их экскретируемых фракций представления об осмотически свободной воде, $T_{C_{H_2O}}$ и C_{H_2O} были, конечно, основополагающими в оценке функционального состояния почки, как маяки этапов эволюционного развития функции осморегуляции.

Первые клинические определения функции $T_{C_{H_2O}}$ были выполнены, как говорилось выше, в работах зарубежных исследователей в самом конце 40-х – начале 50-х гг. минувшего века [334, 408, 504, 535], обозначив её максимальное значение у человека, достигаемое при осмотическом диурезе, в 4,5-5,5 мл/100 мл СКФ.

Эти и ряд других работ по определению $T_{C_{H_2O}}$ в условиях различных функциональных нагрузок показали его вариабельность, зависящую, как выяснилось, не только от уровня активности АДГ, но и от объёма осмотической работы, выполняемой дистальными отделами нефрона. Так, в исследовании J. Orloff et al. [441] у гипофизэктомированных животных с полиурией и водным диурезом назначение заместительных доз АДГ приводило к нормализации диуреза и возобновлению выделения концентрированной мочи: C_{osm} в этом случае составлял 1,1-2,2 $T_{C_{H_2O}}$, а "-0,2"- "-0,9" мл/мин. При развитии осмотического диуреза, сопровождавшегося повышением C_{osm} до 6,7-11,5 мл/мин, прежней заместительной дозы АДГ было уже недостаточно и вновь развивался водный диурез с C_{H_2O} от 0,7 до 4,1 мл/мин. Введение максимальных доз АДГ, превышающих дозы заместительной терапии в несколько раз, опять переводило работу почки в режим осмотического концентрирования мочи: C_{H_2O} сменялся $T_{C_{H_2O}}$ в размерах от -0,9 до -3,0 мл/мин на фоне C_{osm} в 8,3-12 мл/мин. Переход с одного режима работы почки на другой при инфузионном введении АДГ занимал 5-10 мин.

Принципиально нового, касающегося режима работы почек с чередующейся сменой C_{H_2O} на $T_{H_2O}^C$ и обратно, в вышеизложенной информации не было: суточные колебания плотности мочи, регистрируемые, например, пробой Зимницкого, указывают также на постоянно сменяющие друг друга режимы работы почки по образованию то гипотонической, то концентрированной мочи. Однако определение величин C_{H_2O} и $T_{H_2O}^C$ предоставляло количественные значения мощностей каждой из этих функций, намного информативнее, чем показатели плотности мочи, несущие лишь качественную характеристику процесса.

Зависимость $T_{H_2O}^C$ от функционального состояния канальцевого эпителия демонстрировало влияние гипокалиемии на его количественные показатели. Из клинических наблюдений давно известно о снижении концентрационной способности почки при гипокалиемии. G. Giebisch и R. Lozano (1959) изучали на собаках $T_{H_2O}^C$ при осмотическом диурезе и водной депривации у здоровых животных и при развитии у них гипокалиемии, вызванной 6–24-суточным введением дезоксикортикостеронацетата (ДОКСА) (табл. 3.1) [375].

В исходном состоянии у здоровых животных водная депривация приводила к повышению показателей $T_{H_2O}^C$. В начале нарастание осмотического диуреза сопровождалось увеличением $T_{H_2O}^C$, прекратившемся после достижения им максимальных значений. После этого ни дальнейшее увеличение размеров осмотического диуреза, ни введение любых доз АДГ уже не повышало величины $T_{H_2O}^C$, подтверждая данные G. Zak, C. Brun и H. Smith [535] о том, что осмотический диурез на фоне водной депривации полностью раскрывает возможности механизма по $T_{H_2O}^C$ без дополнительного введения АДГ.

Назначение ДОКСА приводило к снижению показателей $T_{H_2O}^C$, а также других характеристик концентрационного процесса – U_{osm} , C_{osm} , отношения U_{osm}/P_{osm} . Развитие у этих животных осмотического диуреза первоначально увеличило, как и здоровых животных, величину $T_{H_2O}^C$, хотя её значения были меньше, чем в группе здоровых животных и развитие его произошло при относительно небольшом размере диуреза.

Однако нарастание $T_{H_2O}^C$ оказалось кратковременным. При дальнейшем увеличении размеров осмотического диуреза способность почки транспортировать осмотически свободную воду была полностью исчерпана: $T_{H_2O}^C$ не только прекратился, но был заменён на C_{H_2O} , моча стала гипотоничнее плазмы крови, концентрационный индекс осмотических веществ опустился ниже 1,0. Причём величина C_{H_2O} нарастала вместе с увеличением размеров осмотического диуре-

за и осмотического клиренса. Введение АДГ в этом состоянии не сказывалось на показателях осморегулирующей функции почки.

Таблица 3.1. Динамика показателей $T_{C_{H_2O}}$ и C_{H_2O} при осмотическом диурезе на фоне водной депривации у здоровых животных и при гипокалиемии

N/N	Время исследования (мин)	V	C_{osm}	U_{osm}	U_{osm}/P_{osm}	C_{Cr}	$T_{C_{H_2O}}$	C_{H_2O}
Здоровые животные после 48-часовой водной депривации								
1.	0–50	0,19- 0,20	1,34- 1,41	2100- 2133	6,96- 7,03	–	1,15- 1,21	×
2.	51–120	1,41- 4,16	4,90- 8,08	1059- 610	3,47- 1,94	82,0- 80,4	3,49- 4,18	×
3.	121–160	6,50- 9,90	9,55- 11,13	486- 423	1,47- 1,24	74,8- 78,8	3,05- 3,13	×
Животные после 6–24-суточных введений ДОКСА и 48-часовой водной депривации								
4.	0–50	0,10- 0,11	0,25- 0,25	687- 684	2,29- 2,27	–	0,14- 0,15	×
5.	51–90	0,94	1,53	496	1,62	69,3	0,59	
6.	51–110	1,32- 1,92	1,76- 2,26	408- 365	1,33- 1,18	67,0	0,44- 0,34	×
7.	111–150	4,40- 11,50	4,14- 8,90	293- 257	0,94- 0,77	74,0- 66,5	×	0,26- 2,60

Примечание: N/N – порядковый номер исследования: 1 – в течение часа перед развитием осмотического диуреза; 2 – первый час осмотического диуреза; 3 – второй час осмотического диуреза; 4 – в течение часа перед развитием осмотического диуреза; 5 – первые 40 минут осмотического диуреза; 6 – последующие 20 минут осмотического диуреза; 7 – второй час осмотического диуреза. V, C_{Cr} , $T_{C_{H_2O}}$, C_{H_2O} – представлены абсолютными значениями в мл/мин; C_{osm} , U_{osm} – в мосм/кг H_2O .

Таким образом, у животных с пониженной функциональной активностью канальцевого эпителия, вызванной гипокалиемией, состояние осморегулирующей функции почки оказалось аналогичным таковому почек амфибий и рептилий. При больших размерах диуреза в почке функционировал единственный механизм гипотонической осморегуляции, выводящий даже при дегидратации осмотически свободную воду, дегидратируя и без того обезвоженный организм. $T_{C_{H_2O}}$ был возможен лишь при небольших объемах диуреза. Гипокалиемическое снижение мощности механизма $T_{C_{H_2O}}$ было преходящим, "функциональным" и купировалось K^+ -содержащей диетой.

Таким образом, к концу 50-х – началу 60-х годов данными сравнительной и эволюционной физиологии почки и первыми клиническими исследованиями непосредственно почечные физиологические механизмы, лежащие в основе концентрационного процесса и его

нарушения, были установлены. Была выявлена вариабельность функции $T_{H_2O}^C$ вплоть до её прекращения и зависимость от функционального состояния канальцевого эпителия.

Почечная физиология с появлением возможности количественного выражения мощности функции осмотического концентрирования мочи (*resp* – гипертонической осморегуляции) сразу отказалась от окольных методов её определения по показателям плотности (удельного веса) мочи и стала пользоваться величинами $T_{H_2O}^C$ и связанного с ним другими характеристиками функции осморегуляции – U_{osm} , P_{osm} , U_{osm}/P_{osm} , C_{osm} и другими клиренсовыми характеристиками, о чем уже говорилось ранее [30, 31, 32, 33, 43, 49, 65, 93, 94, 112, 120, 146].

Клиника же, напротив, теперь сдержанно отнеслась к новому для неё функциональному почечному показателю. В монографии Ж. Амбурже и соавт. "Почечная недостаточность" (1965) авторы скептически отнеслись к информативности $T_{H_2O}^C$, ссылаясь на публикацию G. Zak et al. и D. Baldwin et al. (1955) [504], в которых сами исследователи отмечали вариабельность этого показателя и отсутствие надёжных его корреляций как с величинами СКФ, так и с показателями плотности мочи [535]. В публикации D. Baldwin et al. из 10 больных хроническим гломерулонефритом только у 5, имевших размеры СКФ менее 60 мл/мин, значения $T_{H_2O}^C$ были ниже 5,0 мл/мин, тогда как у остальных 5 больных с размерами СКФ более 60 мл/мин и у больных острым гломерулонефритом эти значения оказались более 5,0 мл/мин. Однако эти исследования были проведены без исследования контрольной группы.

По О. Шюк ("Функциональное исследование почек", 1975), "... величина $T_{H_2O}^C$ в условиях проведения так называемой пробы на концентрацию с точки зрения функциональной диагностики не является удобным параметром" [297, с. 282]. Поэтому описание клиренсовых методов изучения концентрационной способности почки в этой монографии очень быстро переходило к определению плотности мочи в условиях 12–36-часовой водной депривации со ссылкой на прямую пропорциональную зависимость между плотностью мочи и содержанием в ней осмотических веществ (рис. 3.2), как будто мощность концентрационного механизма зависела от того, что в моче вместо определения количества извлеченной из неё осмотически свободной воды будет определяться её плотность!

В отличие от физиологии клиника тяготела к математической эквилибристике косвенного определения осмоляльности мочи по дан-

ным её плотности, как например: $P_{osm} = 33,3 \times d$, где d – две последние цифры удельного веса мочи [76].

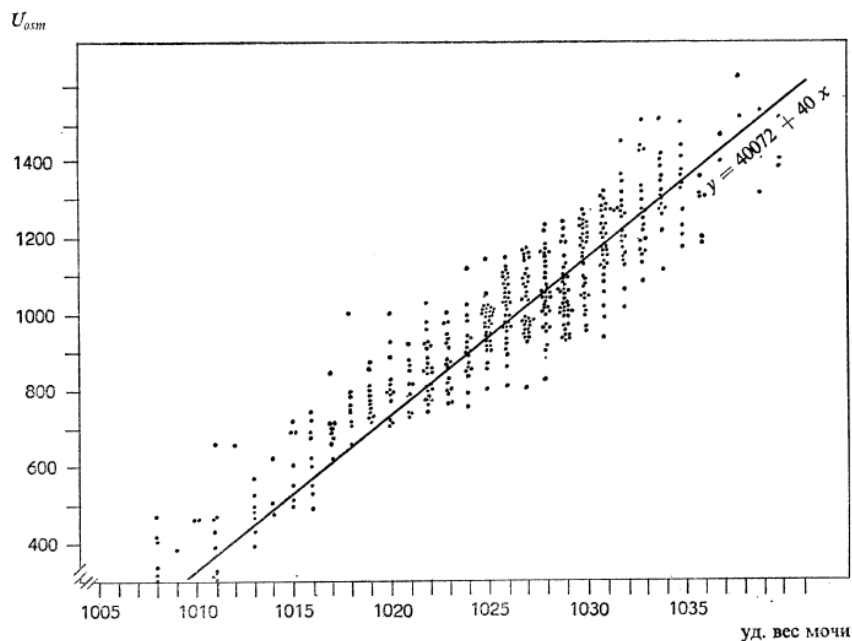


Рис 3.2. Зависимость между удельным весом мочи (ось абсцисс) и её осмотической концентрацией (ось ординат, U_{osm}). (О. Шюк, 1975; [297, с. 285]).

Возможно, причина состояла в наглядности, доходчивости восприятия столетием устоявшихся показателей плотности мочи, выраженных четырёхзначным целым числом, чем наро-

дившегося нового показателя – $T_{C_{H_2O}}$, выражающегося однозначным числом с одним или двумя десятичными знаками. Изменения удельного веса мочи с 1026 до 1020 выглядели многозначительнее, чем снижение $T_{C_{H_2O}}$ с 5,0 до 4,0 мл/мин.

Но уменьшение $T_{C_{H_2O}}$ на 1,0 мл/мин равнозначно увеличению суточного диуреза на 1440 мл, что не менее демонстративно для восприятия, ощутимо клинически и приведёт к существенному уменьшению плотности мочи. Имеются публикации, в которых величины транспорта и клиренса осмотически свободной воды стандартизированы к 24 часам исследования, представляя собой ту фракцию диуреза, которая обусловлена $T_{C_{H_2O}}$ [451, 460].

Кроме того, математическая трансформация величины удельного веса мочи в лишь приблизительное значение её осмоляльности практически ничего не даёт, поскольку оно всё равно останется качественным, а не количественным показателем, так как не позволит провести определение каких либо производных без данных об осмоляльности плазмы крови. При наличии же в моче патологического осадка, белка, глюкозы или других примесей достоверность расчётных показателей осмоляльности мочи окажется весьма низкой. А если возможно определение P_{osm} , тогда незачем заниматься математическими перерасчётами значений осмоляльности мочи, которые можно определить непосредственно.

Недостаточно аргументированный скепсис медицины к показателю $T_{C_{H_2O}}$ объясняет практическое отсутствие его определения в клинических работах и застревание клиники на изучении концентраци-

онной и водовыделительной способности почки. В руководстве по нефрологии Г. Маждракова и Н. Попова "Болезни почек" (1980) о $T_{C_{H_2O}}$ и C_{H_2O} не сказано ни слова [21].

Какими бы ни были причины сдержанного отношения клиники к основному показателю осморегулирующей функции почки, из рекомендаций K/DOQI-2002, построенных на анализе большого количества клинических работ, следует, что этот показатель в практической медицине за рубежом не прижился. Эту ситуацию можно рассматривать общим знаменателем "интереса" нефрологии к физиологическим исследованиям.

Последние же, естественно, продолжались хотя бы в связи со свойственным любой науке принципом саморазвития.

Во многих экспериментальных исследованиях было показано, что азотемия, вызванная 5/6-нефрэктомией, сопровождается снижениями реабсорбции осмотически свободной воды и натрия в дистальном сегменте нефрона [371, 462, 531], вызванными потерей чувствительности почки к вазопрессину [371], уменьшением снижения во внутреннем мозговом слое почки экспрессии рецепторов V_2 [498]. При этом уровни вазопрессина у таких животных были повышены [355]. Авторы связывали вазопрессинустойчивую изогипостенурию с изменениями в клеточных механизмах обеспечения вазопрессинрегулируемой водопроницаемости собирательных трубок.

В работе N. Vouby et al. (1990) на 5/6-нефрэктомированных крысах было показано, что у животных, имевших свободный доступ к приёму воды, но получавших пищу с различным её содержанием, обезвоженная диета приводила к двукратному увеличению самопроизвольного приёма воды. У животных обеих групп наблюдался только *клиренс осмотически свободной воды* (C_{H_2O}), достигавший у животных со значительным потреблением воды величины в $12,0 \pm 1,0$ мл/день, сопровождаясь меньшими значениями протеинурии, выраженности нефросклероза и веса оставшейся почки относительно веса тела [355].

Экспериментальная работа N.S. Bricker et al. (1959) была проведена для проверки гипотезы интактных нефронов, полагающей отсутствие при ХПН функциональных изменений в сохранившихся нефронах, работающих лишь в условиях повышенной осмотической загрузки [435]. Это исследование нельзя полностью считать объясняющим работу почки при ХПН, поскольку в работе отсутствовала азотемия, считающаяся по канонам нефрологии облигатным признаком ХПН. Следовательно, исходно осмотическая нагрузка нефронов каждой почки была нормальной. Нефропатии (пиелонефрит и аминонук-

леозидный гломерулонефрит) вызывались экспериментально в одной почке и по окончании исследования были подтверждены развитием выраженных гистологических изменений. Контрлатеральная почка, оставшаяся здоровой и служившая контролем, предохраняла, естественно, от развития азотемии. Условия эксперимента позволяли раздельно получать мочу из каждой почки.

Способность к $T_{H_2O}^C$ изучалась у 3 животных (15 исследований) в условиях осмотического диуреза, вызванного вливанием маннитола в сочетании с введением вазопрессина. В последующем повышение осмоляльности внутренней среды организма, а потому и осмотической загрузки нефрона, вызывалось вливанием 5% раствора хлористого натрия. Показатели функционирования здоровой и больной почек по материалам статьи представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Показатели функционирования здоровой и больной почек при осмотическом диурезе. (По Bricker N.S. et al., 1959 с дополнением; [435]).

Показатели	Здоровая почка	Больная почка
СКФ (мл/мин)	37,0±10,2	14,3±2,3
V (мл/мин)	4,8±1,5	2,7±1,3
C_{osm} (мл/мин)	7,0±1,7	3,4±1,1
U_{osm}/P_{osm}	1,5±0,3	1,3±0,2
$T_{H_2O}^C$ (мл/мин)	2,2±0,9	0,7±0,2
EF $T_{H_2O}^C$ %	5,7±1,5	4,9±1,7
EF H_2O (СКФ) %	14,9±7,5	19,6±7,0
EF C_{osm} %	24,5±8,8	20,4±8,8
Коэфф. корреляции V с C_{osm}	0,84	0,99
V / $T_{H_2O}^C$	1 / 0,45	1 / 0,25
C_{osm} / $T_{H_2O}^C$	1 / 0,31	1 / 0,20
V / C_{osm}	1 / 1,44	1 / 1,25

Авторы статьи констатировали, что значения $T_{H_2O}^C$ как абсолютные, так и в виде экскретируемой фракции, в моче экспериментальных почек были ниже, чем у здоровых. Снижение $T_{H_2O}^C$ в экспериментальных почках проявлялось также и в меньшей осмоляльности мочи; и в меньшем $T_{H_2O}^C$, приходящемся на единицу диуреза и осмотического клиренса. Тем не менее, авторы статьи полагали значения $T_{H_2O}^C$ для экспериментальных почек ещё нормальными и подтверждающими клинические данные D.S. Baldwin et al. [504] о нормальных показателях $T_{H_2O}^C$ у нефрологических больных. Причиной снижения $T_{H_2O}^C$ больными почками, ассоциирующиеся у авторов статьи со снижением концентрационной способности, являлось, по их мнению, функционированием почек в режиме осмотического диуреза, а не развития в них органических изменений. Однако, как известно,

осмотический диурез приводит к повышению $T_{H_2O}^C$, почему максимальная способность к $T_{H_2O}^C$ определяется физиологами в условиях осмотического диуреза. По условиям эксперимента и больные, и здоровые почки функционировали в условиях осмотического диуреза, о чем свидетельствуя довольно выраженные коэффициенты корреляции их диурезов с осмотическими клиренсами. Но эта зависимость была больше выражена при мочеобразовании больными почками, чем здоровыми (0,99 против 0,84 соответственно), свидетельствуя о большей подчиненности мочеобразования в больных почках закономерностям как будто осмотического диуреза. Но в то же время показатели $T_{H_2O}^C$ больными почками были меньше, свидетельствуя о развитии в почках функциональных изменений органической природы. Кроме того, в работе не представлено клиренсовых показателей по натрию и доли натрия в осмоляльности мочи, что не позволяет исключить возможность развития не осмотического, а солевого диуреза.

Авторы статьи исследовали у животных способность почки к разведению в условиях водного диуреза, вызванного интрагастральным введением воды из расчёта 40-70 мл/кг веса тела, содержащей алкоголь (для подавления синтеза АДГ) [435]. У части животных величина водной нагрузки была меньшей с целью изучения промежуточных диапазонов водного диуреза. Характеристики мочеобразования при экспериментальных нефропатиях и в здоровых почках представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Показатели функционирования здоровой и больной почек при водном диурезе. (Bricker N.S.et al., 1959; [435] с дополнением).

Показатели	Здоровая почка	Больная почка
СКФ (мл/мин)	37,3±7,8	14,1±10,5
V (мл/мин)	2,94±1,3	1,36±0,9
C_{osm} (мл/мин)	0,99±0,3	0,47±0,27
U_{OSM}/P_{OSM}	0,39±0,2	0,45±0,3
C_{H_2O} (мл/мин)	1,97±0,98	0,9±0,7
EF C_{H_2O} %	5,3±2,3	6,7±3,5
EF H_2O (диуреза)%	8,0±2,9	10,5±5,0
EF C_{osm} %	2,7±0,7	3,9±1,8
Коэфф. коррел. V и C_{H_2O}	0,98	0,99
V: C_{H_2O}	1 : 0,67	1 : 0,66
C_{osm} : C_{H_2O}	1 : 1,98	1 : 1,92
V : C_{osm}	1 : 0,33	1 : 0,34

Экспериментальные почки обладали более высокими показателями экскретируемой фракции C_{H_2O} , свидетельствуя отнюдь не об

ухудшении их водовыделительной (гидрурической) способности. В то же время количество C_{H_2O} , приходящееся на единицу диуреза и осмотического клиренса, в здоровых и больных почках было практически идентичным, и 1 мл мочи что здоровых, что больных почек содержал одинаковое количество осмотических веществ. На этом фоне тенденцию мочеобразования в больных почках к более высоким значениям экскретируемых осмотических веществ, воды и концентрационного индекса в сторону приближения к 1,0 можно трактовать как большее влияние на мочеобразование закономерностей водного диуреза, чем регулируемых организмом процессов транспорта осмотически свободной воды и отдельной экскреции воды и осмотических веществ.

Содержание работы N.S. Bricker et al. иллюстрирует рис. 3.3, заимствованный из статьи А. Моррисона, и показывающий снижение экскретируемой фракции $T_{H_2O}^C$ у одной из собак с хроническим односторонним поражением почки [136].

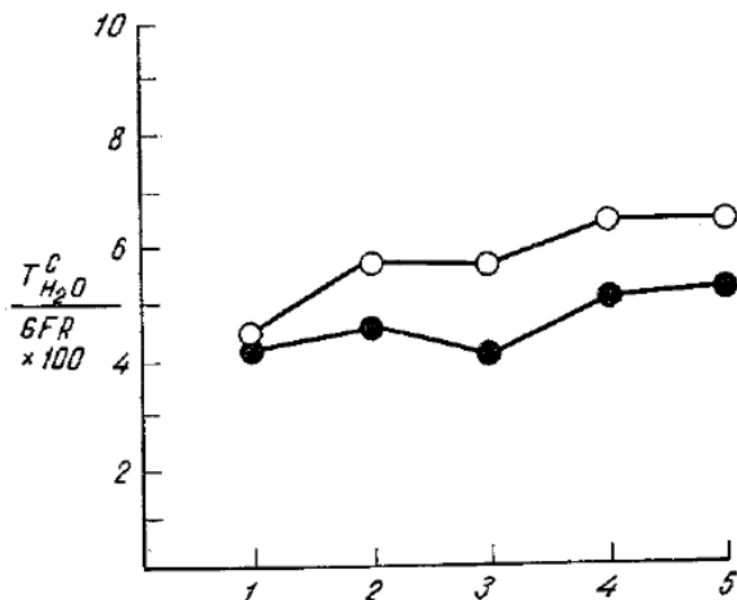


Рис. 3.3. Транспорт осмотически свободной воды (ось ординат) в нормальной (белые кружки) и пораженной (черные кружки) почке. Ось абсцисс – периоды исследования. (А. Моррисон, 1972; [136, с. 259]).

В контексте рассматриваемого вопроса упроченности процессов транспорта и экскреции осмотически свободной воды работа N.S. Bricker et al. явно демонстрирует устойчивость процесса клиренса

осмотически свободной воды и даже тенденцию к его увеличению при патологии почки.

В клинической работе М. Fukuda et al. (2006), обследовавших 27 пациентов с различными нефропатиями, находившихся на свободном пищевом и водном режиме и разделенных на 3 группы со средним значением клиренса креатинина ($\pm SEM$) в 124 ± 6 , 65 ± 6 и 12 ± 2 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ пл. пов. тела, величина транспорта осмотически свободной воды составила в 1-й группе " -459 ± 246 " мл/день. Во 2-й и 3-й группах наблюдался уже только клиренс осмотически свободной воды в 281 ± 156 и 330 ± 211 мл/день соответственно [451]. Примечательно, что в этой работе показатели транспорта и клиренса осмотически

свободной воды стандартизировались не к размерам клубочковой фильтрации, а к 24-м часам, что давало наглядное представление о состоянии осморегулирующей функции почки без обращения к оценке её функционирования в понятиях концентрации или разведения.

В. Cianciaruso et al. у лиц контрольной группы ($n = 7$) и больных гломерулонефритом без ($n = 7$) и с почечной недостаточностью ($n = 7$), имевших размеры клубочковой фильтрации по инулину в $108,3 \pm 5,9$, $121,7 \pm 4,7$ и $40,9 \pm 3,9$ мл/мин соответственно, проводили водную нагрузку [459]. При этом величины диуреза составляли $13,6 \pm 0,7$, $11,3 \pm 1,4$ и $8,0 \pm 0,8$ мл/мин, а экскретируемая фракция $C_{H_2O} - 7,05 \pm 0,69$, $8,21 \pm 1,02$ и $16,2 \pm 1,03\%$ соответственно. Вполне очевидна сохранность гидрурической функции нефронов, на фоне которой снижение размеров диуреза обусловлено уменьшающимся их количеством.

В другом исследовании В. Cianciaruso et al. у 6 пациентов контрольной группы (значение клиренса инулина (C_{in}) = 124 ± 8 мл/мин) и у 14 больных гломерулонефритом с ХПН ($C_{in} = 41 \pm 5$ мл/мин) изучали в условиях достаточного водного диуреза изменение функциональных показателей почки на низкобелковую диету [476]. Одним из показателей исследования была экскретируемая фракция осмотически свободной воды – отношение C_{H_2O} к C_{in} . Этот показатель в зависимости от характера белковых диет находился в диапазоне у лиц контрольной группы между $4,1 \pm 0,1 - 9,2 \pm 0,9\%$, тогда как у больных с ХПН – между $8,6 \pm 1,8 - 9,5 \pm 0,9\%$. Следовательно, при ХПН никакого нарушения водовыделительной (гидрурической) функции почки не наблюдалось. При ХПН она, помимо монотонности, обнаруживала ещё тенденцию к некоторому увеличению своих показателей по сравнению с контрольной группой.

У больных с ХПН дефект осмотического концентрирования мочи также сочетается с гиперАДГнемией [456], связанной, как предполагалось, с нарушением почечного клиренса гормона. Назначение при ХПН с лечебной целью сверхвысоких доз АДГ не приводило к исчезновению изогипостенурии [448, 522].

Появившаяся с конца 90-х г. методика иммуногистохимического определения AQRs выявила снижение их экспрессии на люминальной поверхности главных клеток собирательных трубок, приводившее к снижению $T^{C_{H_2O}}$, развитию полиурии и снижению осмоляльности мочи. Внимание привлекала, конечно, субтотальная нефрэктомия как модель ХПН. В исследовании Т.Н. Kwon et al. (1998) при субтотальной (5/6 массы почечной ткани) нефрэктомии, приводившей к снижению C_{Cr} до $0,54 \pm 0,09$ против исходных $2,21 \pm 0,25$ мл/мин, повыше-

нию плазменного креатинина до $135,7 \pm 15,1$ против исходных $33,9 \pm 1,1$ ммоль/л, увеличению диуреза до $111,0 \pm 3,0$ против исходных $40,0 \pm 2,0$ мл/мин/кг веса тела, наблюдались снижения $T_{H_2O}^C$ до 65 ± 12 против исходных 141 ± 13 мл/мин/кг веса тела и отношения U_{osm}/P_{osm} до $1,6 \pm 0,1$ против исходных $4,6 \pm 0,4$ на фоне падения экспрессии уровней люминальных AQP2 на $43,0 \pm 1,2\%$, а также AQP1 и -3. Назначение в течение 7 дней синтетического аналога АВП – 1-desamino-8-D-аргинин вазопрессина [DDAVP] – не сопровождалось изменением размеров диуреза, осмоляльности мочи и выраженностью снижения экспрессии уровней AQP2. Таким образом, имело место вазопрессинустойчивое подавление экспрессии люминальных AQP2 и -3 главных клеток собирательных трубочек и люминального AQP1, локализованного в проксимальном канальце и тонком нисходящем колоне петли Генле, ответственном за реабсорбцию в нём воды [455].

Состояние функции $T_{H_2O}^C$ изучено Y. Shi et al. (2004) на другой модели почечной недостаточности – обструктивной нефропатии. Как известно, врожденная обструкция мочеточников, выявляемая примерно у 1% новорожденных [360], часто приводит к почечной недостаточности у детей [319]. Подход к ведению новорождённых с обструкцией мочеточника представляет проблему в связи с неопределенностью в понимании природы этой обструкции, которая может оказаться незавершившимся этапом гисто- и органогенеза мочеточника и тогда оперативное вмешательство на ткани с признаками эмбриогенеза окажется ошибочным. Вот почему тактика хирургического лечения таких новорожденных не является общепринятой.

С целью изучения природы обструктивной нефропатии была разработана экспериментальная её модель в виде односторонней (или двусторонней) обструкции мочеточника в первые часы жизни у плодов тех животных, чьи почки ко времени рождения ещё окончательно не сформировались. Известно, что почки крысят при рождении аналогичны почкам человеческих эмбрионов среднего триместра беременности, и окончательное их созревание заканчивается через 4 недели после рождения. Экспериментальная обструкция мочеточника, выполненная у крысят в течение первых 48 часов жизни, препятствует дозреванию почки, формирует выраженный гидронефроз и обструктивную нефропатию, что расширяет представления о её патофизиологии. Разработанная J.G. Wen et al. в конце 90-х годов методика развития обструктивной нефропатии сейчас широко используется в экспериментальной патофизиологии [364].

В работе Y. Shi et al. односторонняя обструкция мочеточника у крысят в первые 48 часов после рождения приводила через 24 недели

по сравнению с контролем (ложнооперированных животных) к снижению СКФ до 172 ± 36 против 306 ± 42 микрол/мин/100 г массы тела; увеличению натрийуреза до $0,32 \pm 0,07$ против $0,11 \pm 0,02$ микро-моль/мин/100 г массы тела и снижению $T_{H_2O}^C$ до $0,47 \pm 0,16$ против $2,71 \pm 0,67$ микрол/мин/100 г веса. Одновременно с этим в почке уменьшалось количество AQP1, -2 и -3 на $53 \pm 3\%$, $69 \pm 13\%$ и $53 \pm 7\%$ соответственно, а также снижалась активность Na-K-АТФазы транспортных систем канальцевого эпителия на $62 \pm 7\%$, ответственных за формирование гиперосмоляльности внутренней зоны мозгового вещества почки [350, 432]. Выбор маркёром функционального состояния почки $T_{H_2O}^C$ говорит сам за себя. В этой работе было показано, что сохранение обструкции в течение одной недели не приводит к развитию остаточных последствий. Сохранение же обструкции в течение 4 недель вызывает необратимые изменения в почке.

В работе S.O. Torcu et al. (2007) по превентивному действию ингибитора рецепторов ангиотензина (ATR1) – кандесартана – в отношении развития обструктивной нефропатии на такой же экспериментальной модели её развития в качестве показателя функционального состояния почки также был выбран $T_{H_2O}^C$ [339].

В группе животных с обструкцией мочеточника на 10-й неделе авторы находили почечные изменения, тождественные таковым в аналогичных исследованиях других авторов: развитие гидронефроза, снижение почечного кровотока, СКФ, экспрессию уровней люминальных AQP1-3 и фракций Na,K-АТФазы при повышении экскретируемой фракции Na, а также снижение $T_{H_2O}^C$. Показатели $T_{H_2O}^C$ у ложнооперированных животных (контрольная группа), у животных с обструкциями мочеточника и получавших кандесартан и у животных с обструкцией мочеточника и не получавших кандесартан составляли соответственно $2,22 \pm 0,67$, $1,11 \pm 0,35$ и $0,3 \pm 0,12$ микрол/мин/100 грамм массы тела. Защитное действие кандесартана проявлялось также и в менее выраженных изменениях по отношению к группе контроля всех остальных перечисленных параметров. Авторы статьи заключают, что блокада АТ1R, расположенных в гладкомышечных клетках всех сосудов почек, в мезангии и в канальцевом эпителии всех сегментов нефрона, уменьшает морфогенетические, гемодинамические, фиброзирующие и активирующие NF-kB-опосредованные воздействия на провоспалительные гены эффекты АТII при формировании гидронефроза и обструктивной нефропатии. Ещё раз следует заметить, что из всех функциональных почечных показателей, инте-

грально отражающих изменения в столь многочисленных звеньях патогенеза нефропатии, использована функция $T_{H_2O}^C$.

По S.M. Baek et al. (1975) у 114 постоперационных больных с нормальными плазменными значениями мочевины и креатинина 24-48-часовой предикторностью развития ОПН обладало уменьшение $T_{H_2O}^C$ (отрицательное значение) осмотически свободной воды вплоть до нулевых значений [370]. У 15 пациентов имело место появление S_{H_2O} (положительное значение) осмотически свободной воды. У 46 выживших пациентов купирование ОПН начиналось с наращивания абсолютных значений $T_{H_2O}^C$ с последующим после этого снижением азотистых показателей плазмы крови. Авторами публикации на основании динамики показателей $T_{H_2O}^C$ были разработаны критерии ранней диагностики ОПН.

Снижения осмоляльности мочи, осмоляльного клиренса и абсолютных значений клиренса осмотически свободной воды, имеющего отрицательное значение, то есть снижение абсолютных значений $T_{H_2O}^C$, были выявлены как предвестники ОПН у 27 пациентов с тяжелой политравмой (M. Abel et W. Vogel, 1982) [305].

На динамические изменения в S_{H_2O} клиренсе осмотически свободной воды, меняющего свою знаковость и абсолютные значения, как на предиктор (изменения) развития ОПН при серьёзных травмах и больших операциях было обращено внимание в публикации R.F. Davis (1987) [345].

Более чем через 25 лет высокая предикторность динамики показателей S_{H_2O} в отношении развития ОПН ещё раз была озвучена В.И. Черний и соавт. (2008) по результатам обследования 20 оперированных нейрохирургических больных [288]. Следует отметить, что в клинической литературе, мало сталкивающейся с понятием "клиренс осмотически свободной воды", он употребляется в расплывчатом значении, смысл которого проясняется по ходу изложения – в случае, когда клиренс принимает отрицательные значения, и приведена формула его расчёта, как в цитируемой статье, речь идет о транспорте (реабсорбции) осмотически свободной воды – $T_{H_2O}^C$; когда клиренс принимает положительное значение – имеется реальное выделение осмотически свободной воды – S_{H_2O} .

В сообщении авторов нормальное функциональное состояние почек характеризовалось значением $T_{H_2O}^C \leq -1,2$ мл/мин. Значения $T_{H_2O}^C$ в диапазоне $>-1,2 - \leq -0,3$ мл/мин указывали, по мнению авторов статьи, на преренальные причины ОПН, а значения $>-0,3$ мл/мин – на собственно ренальные факторы ОПН. В публикации указывается на возможность полного прекращения $T_{H_2O}^C$, когда он принимал нуле-

вое значение. Показателям $T_{H_2O}^C$ авторы статьи придавали бóльшую информативность, чем величине экскретируемой фракции Na. Сочетание даже высокой азотемии с нормальными значениями $T_{H_2O}^C$ позволяло им исключать ОПН как таковую, что было подтверждено патоморфологически.

Функция $T_{H_2O}^C$ была использована в работе D.G. Kang et al. (2005) как показатель протективного действия водного раствора корня растения *Rehmannia glutinose* на развитие ОПН гипоксического генеза, протекающей обычно по неолигурическому типу [458].

У основной группы крыс, не получавших превентивно водного раствора *Rehmannia glutinose*, ОПН сопровождалась достоверными по отношению к контролю снижениями C_{Cr} до 1,6 против 1,8 мл/мин/кг веса тела, $T_{H_2O}^C$ до 115 против 158 микрол/мин/кг веса тела и осмоляльности мочи до 725 ± 92 против 1337 ± 165 мосм/кг H_2O . При этом экспрессии уровней AQP2 и $\alpha 1$ субъединицы Na,K-АТФазы во внутренней и наружной зонах мозгового вещества почки и в её коре была также достоверно снижены на 60, 45 и 75% и на 50, 60 и 59% относительно контроля соответственно. В группе крыс, превентивно получавших перед развитием ОПН в течение 4 дней водный настой *Rehmannia glutinose*, показатели (в прежних единицах измерения) осмоляльности мочи (1211 ± 110), C_{Cr} (1,95) и $T_{H_2O}^C$ (1,57), статистически не отличаясь от таковых группы контроля, статистически достоверно отличались от основной группы крыс. В превентивной группе крыс экспрессии уровней AQP2 и $\alpha 1$ субъединицы Na,K-АТФазы были несколько ниже таковых группы контроля, но статистически достоверно выше, чем в основной группе.

В аналогичном исследовании S. Shin et al. (2011) по нефропротективному эффекту китайского лимонника при развитии у крыс гипоксической ОПН авторы в качестве функционального почечного показателя использовали также показатели $T_{H_2O}^C$ [352]. Развитие ОПН сопровождалось нарушением этой функции, сочетавшейся со снижением экспрессии уровней AQP2, -3 и Na, K-АТФазы в мозговом слое почек. Приём китайского лимонника способствовал восстановлению AQP2, -3 и Na, K-АТФазы, улучшению показателей $T_{H_2O}^C$, а по данным гистологического исследования – и меньшей степени развития некротических изменений в собирательных трубках.

Исследования E.J. Kim et al. (2013) нефропротектирующего действия водного экстракта *Alpiniae oxyphyllae Fructus* при развитии гипоксической ОПН у крыс было выполнено в таком же объёме, что и в исследованиях D.G. Kang et al. и S. Shin et al. [461]. Авторами были получены аналогичные результаты и сделаны аналогичные выводы:

протектирующее действие водного экстракта *Alpiniae oxyphyllae* Fructus проявлялось в менее выраженных нарушениях экспрессии AQP2, -3 и Na, K-АТФазы, меньшей выраженности гистологических повреждений собирательных трубок и в меньшей степени нарушения $T_{H_2O}^C$.

Представления об осмотически свободной воде позволили уяснить патофизиологическую сущность так называемого синдрома неадекватной секреции АДГ (M. Alonso et al., 1979; R.J. Anderson, 1982; G. Garini et al., 1999) [315, 373, 400]. Под влиянием избыточных количеств гормона, неадекватных осмотическому состоянию внутренней среды организма, здоровая почка в повышенном объёме, но в пределах своих функциональных возможностей, осуществляет $T_{H_2O}^C$, тем самым увеличивая осмоляльность мочи и уменьшая диурез, почему некоторые авторы предлагают определение этого состояния ещё как "антидиуретический синдром" (M.C. Vantuyghem, 2011) [394]. Задерживаемая в организме осмотически свободная вода приводит к гипоосмии, гипонатриемии и повышению внутриклеточной воды, объясняющей клиническую симптоматику и летальные исходы из-за гипотонической энцефалопатии со смертельным отёком головного мозга. При этих состояниях даже умеренная гипонатриемия представляет серьёзную угрозу, поскольку малейший отрицательный натриевый баланс может обернуться тяжелыми неврологическими нарушениями.

Возможности определения транспорта и клиренса осмотически свободной воды, клиренсов натрия и осмотических веществ позволили дифференциальную диагностику многих состояний, характеризующихся неосмотической стимуляцией АДГ (АВП) и адекватную коррекцию водных, электролитных и осмотических нарушений.

Синдром неадекватной секреции АДГ с повышением $T_{H_2O}^C$ встречается при разных клинических ситуациях. Но при этом синдроме почечная патология как таковая отсутствует. Полностью сохранённый механизм гипертонической осморегуляции адекватно реагирует на поступающий к нему гормональный сигнал и в повышенном количестве, но относительно осмотической ситуации организма, а не относительно уровня АДГ, реабсорбирует осмотически свободную воду, приводя к олигурии, гиперосмоляльности мочи и снижению P_{Na} . Как известно, нефропатии сопровождаются снижением чувствительности к АДГ; при ХПН уровень АДГ в крови повышен, но ни это повышение, ни назначение высоких доз АДГ не в состоянии стимулировать $T_{H_2O}^C$, то есть повысить осмоляльность мочи [355, 448, 456, 522]. Ситуации, в которой повышение $T_{H_2O}^C$ явилось бы

следствием нарушения противоточно-множительного механизма мозгового вещества почки не может быть в принципе

Источником неадекватной секреции АДГ, не только осмотически необусловленной, но и негипофизарной, могут оказаться злокачественные неоплазии лёгких. М. Alonso et al. (1979) было представлено 30 случаев гистологически разных карцином и описаны некоторые лабораторно-биохимические нюансы этого синдрома у данной категории больных с использованием, естественно, клиренсовых методик определения объёмов $T_{H_2O}^C$ [400].

Одной из форм синдрома неадекватной секреции АДГ является гепаторенальный синдром при циррозе печени, ставший более понятным при анализе ещё через представления о $T_{H_2O}^C$ и S_{H_2O} [306, 374, 378, 426, 470, 479].

Асцит и гипонатриемия являются наиболее частыми осложнениями прогрессирующего цирроза печени, развиваясь у 50 и 33% пациентов соответственно. Почечная задержка жидкости осуществляется в форме избыточного $T_{H_2O}^C$, непропорционально бóльшего, чем задержка натрия, что приводит к повышению количества внеклеточной воды в организме, асциту и гипонатриемии, опасных развитием печеночной энцефалопатии, а в целом утяжеляющей состояние пациентов и прогноз. Водная депривация и использование мочегонных средств в данной ситуации оказываются малоэффективными.

Причиной повышенного $T_{H_2O}^C$ является неосмотическая нейрогипофизная гиперпродукция АДГ на фоне нормо- или гипоосмоляльности плазмы крови, стимулированная артериальной вазодилатацией через аортальные, левожелудочковые и синокаротидные рецепторы. Снижение среднего артериального давления при увеличении общего количества воды в организме обусловлено повышенным образованием у этого контингента больных различных сосудорасширяющих субстанций.

Эффективные средства купирования задержки воды при гиперпродукции аргинин-вазопрессина (АДГ) относятся к новому классу мочегонных – акваретикам, или "vaptans", блокирующих V_2 рецепторы (V_2R) АДГ на базолатеральной мембране главных клеток собирательных трубочек. Антагонисты V_2R прерывают метаболические пути встраивания AQP2 в люминальную поверхность клеток собирательных трубочек, что приводит к снижению $T_{H_2O}^C$, потенциально возможному полному его прекращению и появлением S_{H_2O} . Одновременно с этим начинает купироваться и гипонатриемия. Авторы цитированных статей получили увеличение S_{H_2O} и нормализацию плазменных значений натрия при непродолжительном пероральном ис-

пользовании Tolvaptan (Samsca). Правда, этот класс мочегонных, обладающий гепатотоксичностью, находится ещё на стадии клинической апробации.

Следует отметить, что вызванное избыточным $T_{C_{H_2O}}$ снижение выделения осмотически свободной воды авторы статей постоянно называют нарушением выделения осмотически свободной воды, хотя никаких функциональных почечных нарушений в этой ситуации нет. Этот пример демонстративен невозможностью ортодоксальной оценки сущности патологического явления, в котором патогенетические звенья могут оказаться физиологическими механизмами.

Серповидноклеточная анемия (СВКА) со времени своего первого опубликования ассоциируется со снижением концентрационной способности почки, клинически проявляющейся полиурией и энурезом, а лабораторно – снижением осмоляльности мочи, а потому и низким концентрационным индексом осмотических веществ. Проба с водной депривацией не улучшает осмотических показателей мочи, свидетельствуя о серьезности нарушения концентрационной функции почки. Одновременно у больных СВКА развивается снижение способности почки подкислять мочу (снижение способности к ацидофикации мочи), выявляемое при проведении нагрузочной пробы с хлористым аммонием или хлористым калием.

Нарушение способности почки концентрировать мочу объясняется замедлением кровотока в мозговом веществе почки из-за агрегации эритроцитов, к которой при этом заболевании предрасполагают свойственное мозговому веществу почки низкое рН, низкое парциальное давление кислорода в нём, а также его осмоляльность, всё же превышающей таковую плазмы крови. Кроме того, у пациентов отмечается повышенное образование простагландинов, приводящее к гиперфльтрации. Клубочковые и канальцевые нарушения чреватые развитием нефросклероза как одной из причин повышенной смертности этих больных [472, 475, 478].

Возрастание срока жизни пациентов с СВКА вызывает озабоченность реальной возможностью развития у них терминальной ХПН. Поэтому для СВКА остаются актуальными исследования по изучению клубочковых и канальцевых процессов через традиционные и новые почечные функциональные показатели с целью обнаружения новых сторон патофизиологии [460]. В цитируемом исследовании G.V. Silva et al. "новыми" функциональными показателями авторы считали $T_{C_{H_2O}}$ – и это через 50 лет после первых клинических, не говоря уже о физиологических, публикациях по $T_{C_{H_2O}}$, а также EF Na% и в какой-

то мере – концентрационный индекс осмотических веществ и гипер-фильтрацию, обычно отсутствующих в клинических исследованиях. Показатели же кислотно-основной функции почки, как и величина диуреза, относятся, естественно, к традиционным показателям функциональной способности почки (рис. 3.4). Примечательно, что среди функциональных показателей удельный вес мочи не упоминался.

Только у трёх больных СКФ имела значения менее 60 мл/мин/1,73 м² пл. пов. тела. В целом среднее значение СКФ у больных СВКА было нормальным, статистически не отличаясь от значений группы контроля. В то же время, у всех больных показатели концентрационной способности почки, исследованные после 12-часовой водной депривации, были снижены по сравнению контингентом контрольной группы: $U_{osm} - 355 \pm 60$ против 818 ± 202 мосм/кг H₂O ($p = 0,0001$) и $U_{osm}/P_{osm} - 1,1 \pm 0,2$ против $2,8 \pm 0,7$ ($p = 0,0001$).

Table 2. Comparison of renal function parameters between patients with SCD and controls

Parameters	SCD (N=26)	Control (N=15)	<i>P</i>
$P_{Ur}, mg/dL$	19 ± 8.4	24 ± 6.6	0.09
$P_{Cr}, mg/dL$	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.1	0.22
$GFR, mL/min/1.73m^2$	114 ± 53	102 ± 17	0.40
Microalbuminuria, <i>mg/day</i>	66 ± 121	6.5 ± 6	0.0001
$FE_{Na}, \%$	0.75 ± 0.3	0.55 ± 0.2	0.02
$S_{Na}, mEq/L$	137 ± 2.3	139 ± 1.3	0.003
$S_K, mEq/L$	4.3 ± 0.5	4.2 ± 0.2	0.46
$U_{Na}, mEq/L$	127 ± 46	122 ± 26	0.70
$U_K, mEq/L$	31 ± 15	31 ± 9	1.0
$P_{Osm}, mOsm/KgH_2O$	285 ± 6.4	284 ± 5.0	0.60
TTKG	5.5 ± 2.5	3.0 ± 1.5	0.001
$T_{CH_2O}, L/day$	0.22 ± 0.3	1.1 ± 0.3	0.0001
Diuresis (mL/day)	1819 ± 704	1028 ± 273	0.0002

P_{Cr} - plasma creatinine, P_{Ur} - plasma urea, U_{Prot} - 24h-urinary protein, GFR – glomerular filtration rate, FE_{Na} - sodium excretion fraction, S_{Na} – serum sodium, S_K – serum potassium, P_{Osm} ,- plasma osmolality, TTKG- transtubular potassium gradient, T_{CH_2O} -solute free water reabsorption. Data are shown as mean±SD. Significant $P < 0.05$

Рис. 3.4. Осмотические параметры у больных СВКА (SCD) и пациентов контрольной группы после 12-часовой водной депривации; [460].

Наибольшей предикторностью в развитии первоначального нарушения функциональной способности почки обладали характеристики концентрационного процесса. Повышение FE Na% как следствие снижения реабсорбции натрия, указывает на один из конкретных механизмов снижения осмоляльности мозгового вещества почки, приводящего к снижению $T_{C_{H_2O}}$ ($0,22 \pm 0,3$ у больных против $1,1 \pm 0,3$ л/сутки в контрольной группе), в свою очередь вызывающего и падение осмоляльности мочи, и низкий концентрационный индекс осмотических веществ, и увеличение диуреза. Примечательным в этой работе является использование для измерения $T_{C_{H_2O}}$ параметра "литр/день", дающего наглядное представление о дефекте концентрационной способности.

Нагрузочная проба с $CaCl_2$ у больных СВКА выявила снижение ацидофикационной способности почки только у 38% больных, свидетельствуя о её меньшей чувствительности как функционального показателя.

Понятие об осмотически свободной воде проникло и в кардиологию, способствуя углубленному пониманию механизмов нарушения водного обмена при острой и хронической сердечной недостаточности и выбору патофизиологически более обоснованных мер её коррекции.

Негативной стороной традиционной терапии петлевыми диуретиками является активация ими ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной систем, обе из которых играют, как известно, основополагающую роль в развитии сердечной недостаточности. Tolvaptan – пероральный селективный антагонист V_2 -рецепторов аргинин-вазопрессина, увеличивающий клиренс осмотически свободной воды (C_{H_2O}), активирующим действием на указанные системы не обладает [510, 521].

К настоящему времени имеются положительные отзывы по использованию tolvaptan как при хронической левожелудочковой недостаточности (J.E. Udelson et al., 2007, 2008; T. Miyazaki et al., 2007) [307, 429, 514], так и при острой (G.M. Felker et al., 2011; M.A. Konstam et al., 2007; M. Gheorghide et al., 2004) [347, 358, 359].

Кроме того оказалось, что назначение tolvaptan у этой категории больных обладает и нефропротектирующим действием, поскольку сердечная недостаточность относится к группе риска развития острого повреждения почек, будучи скомпрометированной наличием у неё (категории) и/или сахарного диабета, и/или артериальной гипертонии, и/или повышения уровня креатинина крови, и/или снижением диуреза, и/или повышением мозгового натрийуретического пептида,

а также других нефропатогенных факторов по стратификациям риска ухудшения почечной функции, предложенной D.E. Forman et al. (2004) и другими авторами (G.M. Felker et al., 2009; W.H.Tang et al., 2010) [366, 396, 497]. Петлевые же диуретики повышением системного сосудистого сопротивления и снижением почечного кровотока снижают эффективность и безопасность своего использования. В то же время, ухудшение почечных функций является одним из серьезных факторов утяжеления по разным причинам прогноза самой сердечной недостаточности.

Y. Matsue et al. (2013), A. Shirakabe et al. (2014) сообщили, что раннее назначение tolvaptan у пациентов с острой сердечной недостаточностью профилактировало развитие у них острого повреждения почки, и что лечение толваптаном было независимым фактором сокращения риска ухудшения почечной функции [395, 513].

С понятием об осмотически свободной воде ассоциируются новые патофизиологические представления об аутосомно-доминантном поликистозе почек у человека (АДППЧ), позволившие разработать мероприятия по снижению темпов его прогрессии. Аргинин-вазопрессин через воздействие на V_1 - и V_2 -рецепторы, активирует внутриклеточный циклический АМФ, активирующий каскад сигнальных путей, приводящих к разным эффектам. Помимо встраивания в люминальную поверхность основных клеток собирательных трубок AQP2, через которые осмотически свободная вода устремляется трансэпителиально в мозговой слой почки, в канальцевом эпителии активируется пролиферативная активность и оживает секреторный процесс, особенно выраженные при АДППЧ. При генетическом дефекте в дистальном сегменте нефрона при воздействии АВП в нём осуществляется кистогенез, кисты постепенно увеличивающиеся в размерах, что приводит к увеличению массы и объёма почек, вытеснению нормальной почечной ткани и развитию прогрессирующей ХПН [338, 344]. На моделях почек крыс, генетически ортологичных АДППЧ, назначением антагонистов V_2 -рецепторов и/или tolvaptan удалось замедлить прогрессирование болезни [356, 399, 512, 515].

В несколько обобщенном изложении блокада АВП-опосредованных эффектов при этом лечении проявлялась в увеличении диуреза, снижении осмоляльности мочи, уменьшении размеров кист и объёма почек, а также в снижении веса почек, но относительно бóльшем, чем снижение веса тела. Специфическими исследованиями были выявлены снижения содержания внутриклеточного цАМФ и экспрессии AQP2, уменьшение экскретируемого с мочой нейтрофильного желатинозно-ассоциированного липокаина (NGAL) – маркера деструк-

тивных изменений клетки при поликистозе, а также снижение в клетках содержания ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA). Продолжительность жизни животных, леченных Tolvaptan или антагонистами V₂R, оказалось бóльшей, хотя кардинального влияния на азотистые показатели, особенно при краткосрочном лечении, не было получено.

Окончательные протоколы клинического использования Tolvaptan для этого контингента больных ещё не разработаны. В клиническом исследовании M.V. Irazabal et al. (2011) по оценке эффективности приема Tolvaptan в течение 7 дней у пациентов с АППЧ без азотемии с СКФ в диапазоне 23-137 (в среднем 69,3) мл/мин/1,73 м² произошло увеличение EF C_{H2O} с 5,6±2,7 до 9,1±2,2 мл/100 СКФ, уменьшение по данным МРТ-исследования общего объёма почек на 3,1% и индивидуального объёма кист на 1,6% [470]. Некоторыми авторами обсуждается возможность лечения АДППЧ равномерным в течение суток приёмом пресной воды как способа уменьшения плазменного уровня АВП и тем самым – и митогенного действия цАМФ на почку [515].

Нефропротективный эффект акваретиков в группе риска развития острого повреждения почки связан с блокадой ими действия АДГ как митогенного, пролиферативного, морфогенетического агента, способствующего гипертрофии почки. Дело, конечно, не в водном диурезе как таковом и не в снижении концентрационной способности почки, а в развитии гипоАДГнемии при приеме воды. Солевой диурез, несмотря на изогипостенурию и полиурию, вряд ли будет обладать нефропротекцией, которая приписывается водному диурезу. В ранее проанализированной публикации N. Vouby et al. (1990) свободный доступ к воде 5/6-нефрэктомированных животных приводил к меньшей выраженности развития нефросклероза, чем у аналогичных животных, находившихся на водной депривации [355].

Имеется несколько публикаций по целенаправленному определению C_{H2O} как показателя функциональной способности. По А. Моррисону (1972): "... нет никаких данных, говорящих бы о том, что действительно существует в настоящее время нарушение системы разведения в остающихся нефронах у больных с хронической почечной недостаточностью [136]. Об этом же пишут Ф. Гоффстен, С. Клар (1987): "... хотя способность к разведению, то есть к снижению осмоляльности мочи до 60 мосм/л и ниже, сохраняется хорошо при хронической почечной недостаточности, и образование свободной воды на 100 мл СКФ находится в пределах нормы при уремии или даже несколько превышает её, общее количество свободной воды,

которое может экскретироваться, снижается по мере уменьшения популяции нефронов и СКФ" [54].

Приведенные примеры свидетельствуют о необоснованности игнорирования $T^{C_{H_2O}}$ в К/ДОQI-2002 как раннего функционального показателя, обнаруживающего легкую ранимость и меньшую, чем C_{H_2O} , устойчивость к воздействию патогенных факторов.

Отношение отечественной нефрологии, как и зарубежной, к осморегулирующей функции почки оказалось тоже сдержанным, несмотря на успешно развивающуюся в отечественной эволюционной физиологии почки в направлении, намеченном Л.А. Орбели.

По причине скорее всего методической, можно пока сказать так, недооснащённости медицины, нефрологические руководства начала второй половины прошлого века, знакомившие клиницистов с клиренсовыми методами физиологических исследований, – "Нефриты и нефрозы" (М.С. Вовси и Г.Ф. Благман (1955), "Нефриты" (Е.М. Тареев (1958) [25], "Руководство по внутренним болезням. Болезни системы мочевыделения" (М.С. Вовси (1959) [38], "Руководство по внутренним болезням. Болезни почек" (Под ред. Е.М. Тареева (1963) [222], – подробно описывая методику клиренсовых исследований, определения клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции, почечного крово- и плазматока, максимального транспорта глюкозы, фильтрационной фракции, может быть излишне подробно для клинических (а не физиологических) задач, тщательно обходили стороной освещение почечных процессов и функций, причастных к осморегуляции. Акцент на появившейся теперь возможности количественного определения ранее недоступных для клиники почечных процессов и физиологических параметров; приводившиеся нормативы максимальной минутной секреции диодраста, парааминогиппуровой кислоты, фенолрота, коэффициента экстракции многочисленных веществ, то есть показателей, мало что говорящих практическому врачу того времени, да пожалуй, и настоящему, контрастировал с замалчиванием представлений почечной физиологии об осмотически свободной воде, её транспорте ($T^{C_{H_2O}}$) и клиренсе (C_{H_2O}). Клиренсовые методы определения $T^{C_{H_2O}}$ и C_{H_2O} как будто и не имели отношения к осмотическому концентрированию и разведению мочи – самой актуальной для практической медицины стороне почечной деятельности, – продолжающей в этих руководствах рассматриваться как и прежде обратными гранями одной и той же некой парциальной функциональной способности почки, паритетной с другими парциальными функциями, нарушение которой стояло в стороне от столбовой дороги развития ХПН.

Попутно делалось замечание, говорящее само за себя, что определение осмоляльности мочи криоскопическим методом практически не имеет преимуществ перед определением плотности мочи урометром. Функциональная способность почек в этих руководствах оценивалась по показателям плазменных значений мочевины и креатинина крови, свидетельству о том, что определение почечных процессов и частных, парциальных функций почки не имело отношения к оценке функциональной способности почки как экскреторного органа.

Таким образом, изложение клиренсовых методов исследования характеризовалось фрагментарным описательно-констатирующим, но не конструктивным отношением к ним как к приёмам исследования, позволившим почечной физиологии обнаружить причастность почки к обеспечению осмотического гомеостаза, доминирующую её роль среди других органов в его обеспечении и главенствующее положение функции осморегуляции среди почечных функций.

Первая из клинических отечественных монографий, познакомивших нефрологов с понятиями осмотически свободной воды и реабсорбируемой её фракции в форме $T^C_{H_2O}$, была работа А.Я. Ярошевского "Клиническая нефрология" (1971) [304]. Это знакомство произошло почти через 12 лет после публикации по клинической физиологии почки А.Г. Гинецинского "Методы количественной оценки функции почек" (1959) [47] и через 10 лет после издания отечественной капитальной физиологической монографии А.Г. Гинецинского "Физиологические механизмы водно-солевого равновесия" (1963) [49], освещающей аспекты сравнительной и эволюционной физиологии почки, а также ряда публикаций учеников школы Л.А. Орбели и его соратников – "Эволюция физиологических функций" (1960), "Эволюция функций" (1964) [300, 301].

Такое позднее проникновение азов почечной физиологии в клиническую литературу ещё раз оправдывает возражение к замечанию Ю.В. Наточина о, якобы, тесном содружестве развития клинической физиологии почки и физиологических научных представлений.

В монографии А.Я. Ярошевского была приведена таблица многочисленных изменений парциальных функций почки по их клиренсовым показателям при разных формах и стадиях острых и хронических диффузных гломерулонефритов, хроническом пиелонефрите и гипертонической болезни, отражающая (таблица) в основном информацию зарубежных публикаций. Во-всяком случае, первая в отечественной нефрологии публикация о состоянии функции $T^C_{H_2O}$ у больных с гломерулонефритом на разных стадиях его развития (Ю.В. Наточин и соавт., 1967) [225] не была цитирована.

Эпически-повествовательное перечисление более десятка показателей, в котором не делалось различий между характеристиками почечной гемодинамики и функциональными показателями, между почечными процессами и функциями, между процессами фильтрации, реабсорбции и секреции, не говоря уже о замалчивании функциональной иерархии между этими проявлениями жизнедеятельности почки, вряд ли могло привлечь внимание к $T_{H_2O}^C$ как к действительно новому методу функционального исследования почки, особенно информативному при стандартизации его показателей к величине клубочковой фильтрации, тем более, что практическая медицина не имела тогда ни малейших представлений о показателях $T_{H_2O}^C$ и C_{H_2O} .

В приводимой в монографии таблице как абсолютные, так и стандартизованные к 100 мл СКФ показатели $T_{H_2O}^C$ были снижены при хронических гломерулонефритах и при ХПН любого генеза, и с позиций эволюционной физиологии почки понятно почему. Острые же гломерулонефриты характеризовались нормальными или даже повышенными значениями. Это состояние перекликалось с известным ещё со времён Bright и Rayer "гиперстеническим" типом деятельности почки при остром гломерулонефрите, проявляющемся выделением мочи высокого удельного веса – 1025-1034 [264, с. 266].

Однако с позиций закономерностей эволюционного развития почки повышения функции $T_{H_2O}^C$ как признака собственно почечного нарушения функции осморегуляции не может быть в принципе. Дело в том, что мощность этой функции при естественных условиях мочеобразования проявить себя полностью не может и раскрывается, как уже говорилось, в условиях осмотического диуреза и в меньшей степени – при водной депривации. Кроме того, человек в естественных условиях принимает в сутки 1000 мл воды "зря" не из-за императивного чувства жажды и настоятельных запросов системы осморегуляции по сохранению осмотического гомеостаза, а по устоявшемуся образу жизни, по привычке, предохраняющей его от развития состояния, при котором нутритивные инстинкты станут вытеснять целевые установки высшей нервной деятельности. Поэтому в обычных условиях жизни механизм осмотического концентрирования мочи функционирует, естественно, не на полную мощность и выделяет относительно мало концентрированную мочу.

На фоне же быстрого при остром гломерулонефрите снижения СКФ оставшаяся пока сохранной функция противоточно-множительного механизма по $T_{H_2O}^C$ получает возможность проявить на полную мощность, что приводит, естественно, к концентрированию мочи. Однако значения плотности мочи в 1025-1034 являются,

по-существу, показателями нормальной концентрационной способности почки, проявляющейся при пробе с сухоедением у здоровых лиц. Но на фоне примелькавшихся в повседневной практике значений плотности мочи обычно не выше 1020 они производят впечатление "стенического" типа деятельности почки. Так можно объяснить сочетание "стенического" типа деятельности почки с не столько острым (активным) периодом заболевания, сколько, что самое главное, с начальным периодом гломерулонефрита. Последующие рецидивы болезни протекают по сценарию хронического нефрита с нарушением концентрационной способности почки, то есть со снижением функции $T_{H_2O}^C$.

Примечательно, что по приводимой А.Я. Ярошевским информации при пиелонефритах экскретируемая фракция $T_{H_2O}^C$ снижается с ранних стадий заболевания, объясняя давно известный факт раннего снижения концентрационной способности почки у этого контингента больных в противоположность продолжительное время остающейся нормальной функции разведения мочи. Ещё Я. Брод (1960), подытоживая и свои наблюдения, и данные литературы, отмечал, что хроническому пиелонефриту всегда свойственны более низкие показатели удельного веса мочи, чем для других нозологических форм с идентичными размерами клубочковой фильтрации, и выделял инсипидарную, имитирующую несахарный диабет, его форму [23, с. 89-94].

Первоначальное вовлечение при пиелонефритах и интерстициальных заболеваниях почек дистальных сегментов канальцев и собирательных трубок как филогенетически более молодых образований объясняет и более раннее, и более выраженное при них снижение функции концентрирования мочи, за которыми стоит снижение $T_{H_2O}^C$ как филогенетически молодого функционального приобретения почки. На филогенетическую (историческую, эволюционную) подоплёку связи процесса концентрирования мочи со степенью зрелости дистальных структур нефрона, манифестно проявляющуюся как в сравнительной физиологии почки, так и в её онтогенезе, которая (подоплёка) может быть использована и при оценке функциональных нарушений почки, "эволюционные" физиологи обратили внимание уже во второй половине минувшего века [75].

Монография А.Я. Ярошевского, освещающая инновационные представления о физиологии почки и методам её обследования, тем не менее постоянными обращениями к показателям плотности мочи, к изо- и гипостенурии, когда значения U_{osm} и P_{osm} позволяли определять непосредственно величину $T_{H_2O}^C$, невольно подводила к мысли о нём (транспорте) как о функционально второстепенном феномене,

нужном только для объяснения механизма концентрирования. Но, как уже говорилось, представления о $T_{H_2O}^C$ указывали на ограниченность и несостоятельность клинических понятий "концентрирование" и "разведение" мочи для оценки осморегулирующей функции почки: ведь высокие значения $T_{H_2O}^C$ при осмотическом диурезе сочетались с изогипостенурией. Таким образом, представления о действительно наиболее информативной функции почки потонули в прежних клинических рассуждениях по концентрированию и разведению мочи, рассматривающихся к тому же оборотными сторонами одной и той же функциональной способности. Изменение концептуальных положений почечной физиологии не вызвали попыток изменить укоренившуюся систему клинических взглядов ни на функциональное предназначение почки, ни на методы оценки её функциональной способности.

Поэтому хотя после монографии А.Я. Ярошевского во всех последующих руководствах по нефрологии изложения представлений об осмотически свободной воде, её $T_{H_2O}^C$ и C_{H_2O} стали обязательными, эти изложения оставались "вещью в себе", не имели никакого отношения к освещавшимся в других разделах другими авторами методам функционального исследования почки, также не имевшим связи с физиологическим разделом. Например, в руководстве по нефрологии под ред. Е.М. Тареева (1972) Ю.В. Наточиним были написаны страницы по филогенетическим и онтогенетическим аспектам почечной физиологии [199, с. 45-50], так и оставшиеся втуне.

В этом же руководстве, в разделе по водно-солевому гомеостазу, написанному клиницистами, первое упоминание об осмотически свободной воде сделано мимоходом, без каких-либо разъяснений этого понятия и поясняющих формул [220, с. 50-72]. Методы функционального исследования почки написаны в главе, обозначенной, естественно, как "экскреторные" функции почки, освещавшей и почечные функции, и клубочковую фильтрацию с канальцевой реабсорбцией, тоже преподносимые как функции [221, с. 111-150]. Функции по осмотическому концентрированию и разведению мочи были изложены после функции обеспечения кислотно-основного равновесия, а определение функции $T_{H_2O}^C$, составляющей её основу, было представлено как обременительное и для пациента, и для персонала, исходя из определения её в условиях осмотического диуреза. Поэтому М.Я. Ратнер рекомендовала изучать способность почки к осмотическому концентрированию мочи по показателям плотности мочи в условиях сухоедения, как будто в этих же условиях нельзя было определить U_{osm} , P_{osm} и, зная размер диуреза, рассчитать величину

$T_{C_{H_2O}}$, если, конечно, не исходить из представлений о заурядности этого показателя. Приводимое в разделе значение $T_{C_{H_2O}}$ в 5,7 мл/мин было заимствовано из зарубежного источника.

Как это было принято и ранее, как это было повторено и в этом руководстве, и как это продолжилось и после, осмотическое концентрирование и разведение мочи описывались всегда совместно, как сиамские близнецы, недвусмысленно указывая на клиническое толкование этих двух способностей почки как на проявление разных граней некой единой осмотической функции, без понимания функциональной иерархии между ними и конкретных процессов, их обеспечивающих.

В определении способности почки к осмотическому разведению, равно как и концентрированию мочи, приоритет отдавался показателям плотности мочи, полученным разными функциональными пробами (по Фольгарду, по Зимницкому), с упоминанием информативности и таких показателей, как минимальный осмотический концентрационный индекс и клиренс осмотически свободной воды (C_{H_2O}). М.Я. Ратнер приводила полученные собственными исследованиями значения C_{H_2O} в 6,8-16,9 мл/мин, которые трудно интерпретировать, поскольку при их расчёте была использована авторская методика, включающая должные значения P_{osm} в 300 и минимальной U_{osm} в 100 мосм/л. В сопоставлении значений плотности мочи, осмотических концентрационных индексов и значений C_{H_2O} не чувствовалось попытки определиться с показателем, имевшим бы наибольшую информативность относительно изучаемой функции. Тем более, такой попытки не было сделано относительно поиска наибольшей информативности среди новых "концентрационных" или "разводящих" осмотических показателей.

Изложенные в "Основах нефрологии" (1972) [199] подходы к оценке функциональной способности почки явились кредо отечественной нефрологии, объясняющее отсутствие в нефрологических исследованиях последующих десятилетий определения функциональной способности почки в понятиях сравнительной и эволюционной физиологии.

В материал I-го Всероссийского съезда нефрологов (1974) содержится несколько публикаций по определению клиренса осмотически свободной воды (В.В. Аббакумов; Г.Г. Седой; М.Я. Ратнер и В.В. Серов; О.Т. Титаренко и соавт.; Л.И. Цукерман и соавт.), ни в одной из которых функциональная информативность этого показателя по сравнению с другими не оценена [2, 227, 244, 267, 285]. Скорее всего, это было связано с отношением к клиренсу осмотически свободной

воды по большей части как некому сборному понятию, как к показателю некой единой функции без дифференцировки этого клиренса на собственно клиренс осмотически свободной воды – C_{H_2O} – и на транспорт осмотически свободной воды – $T_{H_2O}^C$. Об этом свидетельствует простая констатация разброса показателей клиренса осмотической воды между, например, значениями от -0,071 до 0,034. В лучшем случае делались выводы об информативности плазменных и мочевых осмотических показателей, которые не уступают показателям кислотно-щелочной функции почки и соответствуют выраженности способности почки по осмотическим концентрированию и разведению мочи.

Монография "Хроническая почечная недостаточность" (1976), вышедшая 11 годами позже работы Ж. Амбурже и соавт., разделяла с зарубежными исследователями скепсис относительно $T_{H_2O}^C$ как надежного функционального почечного показателя со ссылкой на те же, к тому времени уже 25-летней давности, исследования D. Baldwin и соавт. [504] и на те же замечания о трудности объяснения нарушения экскреции осмотически свободной воды одним ухудшением функции канальцев [59, 282]. Однако последнего упрека почему-то не бросали в адрес снижения показателей плотности мочи, связывая его тоже с состоянием канальцев, хотя и не располагали ясными представлениями о патофизиологии нарушения концентрационной способности почки. Отсутствие за 25-летний промежуток времени, отсчитываемый с первых публикаций о $T_{H_2O}^C$ клинических работ о состоянии этой функции при хронических нефропатиях, однозначно свидетельствовало об отсутствии и у отечественной клиники интереса к этому показателю. А вряд ли единичных клинических исследований, к тому же без контрольных групп, было достаточно для такого безжалостного вердикта.

Тут же приводились литературные ссылки на математические формулы пересчёта значений плотности мочи в показатели её осмоляльности. Клиника упорно продолжала тяготеть не к определению реальных значений осмоляльности мочи и плазмы крови, позволявших бы количественно определять мощности механизмов, лежащих в основе концентрационного или разводящего процессов, а к математическим манипуляциям её (осмоляльности) определения, само по себе ничего не дающего без определения осмоляльности плазмы крови, о чём уже говорилось выше. А если имелась возможность определять осмоляльность плазмы крови, что тогда мешало определять и осмоляльность мочи?

Но первой в отечественной нефрология публикацией о показателях осморегулирующей функции почки – $T_{H_2O}^C$ и C_{H_2O} , которые использовались как наиболее информативные характеристики функциональной способности почки, была статья, вышедшая под научным патронажем Ю.В. Наточина в 1967 году [225]. Публикация упоминается не в хронологической последовательности, а несколько с запозданием потому что к этой статье, как и ко всем последующим, вышедшим с участием Ю.В. Наточина, нефрология не имеет никакого отношения. Но озвучиваемые в них положения имеют непосредственное отношение к теме изложения, для ознакомления с которыми нужна не только хронологическая последовательность их опубликования.

Ю.В. Наточин, М.Я. Ратнер и И.П. Ермакова [225] одними из первых, и не только в отечественной нефрологии, исчезновение функции $T_{H_2O}^C$ у больных ХПН с развитием у них даже в антидиурезе C_{H_2O} считали аргументом против представлений об осмотическом диурезе как способе функционирования почки при этом состоянии. При исследовании больных гломерулонефритом с созданием у них лишь умеренного антидиуреза в случаях с сохранной функцией почки (считавшихся по условиям исследования контрольной группой) величина экскретируемой фракции $T_{H_2O}^C$ составляла 1,17%, а в случаях терминальной ХПН наблюдался уже только C_{H_2O} , экскретируемая фракция которого составляла 0,15%. Можно допустить, что если бы в качестве контроля исследовались действительно здоровые лица, различия в показателях этих функций были бы более демонстративными.

Цитированная работа Ю.В. Наточина с соавт. в течение почти 10 лет была единственной в отечественной литературе, на которую делались ссылки о полном прекращении при ХПН функции $T_{H_2O}^C$, заменяемой функцией C_{H_2O} [59, с. 335; 221, с. 115]. Сообщение М.Я. Ратнер и И.П. Ермаковой (1971) [224] по изучению концентрационной способности почки, показателей $T_{H_2O}^C$ и C_{H_2O} у больных с компенсированными формами гломерулонефритов и пиелонефритов, а также больных с ХПН производит впечатление повторения содержания их публикации вместе с Ю.В. Наточиным от 1967 года [225]. Только на этот раз функциональный метаморфоз осмотически свободной воды интерпретировался, но только уже клиницистами, "глубоким извращением" механизма дистального $T_{H_2O}^C$, неся лишь эмоциональную, но не сущностную оценку явления. Авторы публикации категорически настаивали, в чём с ними нельзя не согласиться, на органической природе нарушений реабсорбции в канальцах, заключа-

ющихся в повреждении процессов клеточного метаболизма с ухудшением энергетического обеспечения канальцевого эпителия.

Нарушение концентрационной способности почки в преазотемическом периоде заболевания, то есть до развития ХПН, авторы публикации не рассматривали её прелюдией, поскольку не считали её свойством, специфичным для ХПН.

В монографии М.Я. Ратнер и соавт. "Ренальные дисфункции" (1977) приводятся результаты авторских исследований функции $T_{C_{H_2O}}$, трактуемой тоже "извращенной", то есть трансформировавшейся в функцию C_{H_2O} со средним его значением в "-0,37" мл/100 мл СКФ [228, с. 201-220]. Однако сравнивать эти данные с таковыми в клинических публикациях других авторов или из области сравнительной физиологии было, как уже говорилось, невозможно, поскольку при расчёте показателей осмотически свободной воды М.Я. Ратнер и соавт. продолжительное время пользовались собственной методикой, включая в формулы как должные фиксированные значение осмоляльности плазмы крови в 300 и минимального значения осмоляльности мочи в 100 мосм/кг H_2O [208, 228, с. 32-34; 229].

С последних десятилетий XX века клинический интерес к патофизиологическим аспектам функционирования почки при хронических нефропатиях угас. Оказавшейся несостоятельной гипотезе R. Platt N.S. Bricker о сохранности в почке при ХПН интактных нефронов, функционирующих в режиме осмотического диуреза, не было найдено замены. Фактически патофизиологические представления зашли в тупик, о чём свидетельствует в современных руководствах по нормальной и патологической физиологии оценка способа функционирования почки при ХПН как осмотического диуреза, о чём и говорилось в начале главы. Появившаяся в начале 80-х годов гемодинамическая теория В.М. Brennera патогенеза нефропатий и прогрессирования ХПН [32, 328, 329, 330, 393, 509] переключила внимание клиницистов с патофизиологических на патоморфологические аспекты нефропатий.

Нефрология вошла в XXI век с таким же представлением о ХПН, с каким она вошла и в век XX – с пониманием её как в первую очередь азотемии. И хотя ко времени развития ХПН концентрационная и водовыделительная способности почки оказывались уже серьезно нарушенными, нефрология так и не решилась трактовать эти же самые нарушения в доазотемическом периоде нефропатий как проявления ХПН, относясь к ним как к несостоятельности некой единой парциальной функции почки по концентрации и разведению мочи. Клиническому мышлению XX века, загнанному, как зверю на охоте с

окладами, в окостеневшие убеждения конца XIX века о ХПН как об азотемии, так и не удалось перемахнуть через эти отпугивающие от реальности представления.

Однако Я. Брод уже в 1960 году, исходя из манифестно меньшей чувствительности к различным патогенным воздействиям способности почки к разведению, сохраняющейся до самых поздних стадий почечного заболевания, считал необоснованным общераспространенное представление о том, что концентрирование и разведение мочи являются сторонами одного и того же почечного процесса [23]. На приводимом в его монографии рисунке любой способности почки концентрировать мочу соответствовала сохранённая её способность разводить мочу (рис. 3.5).

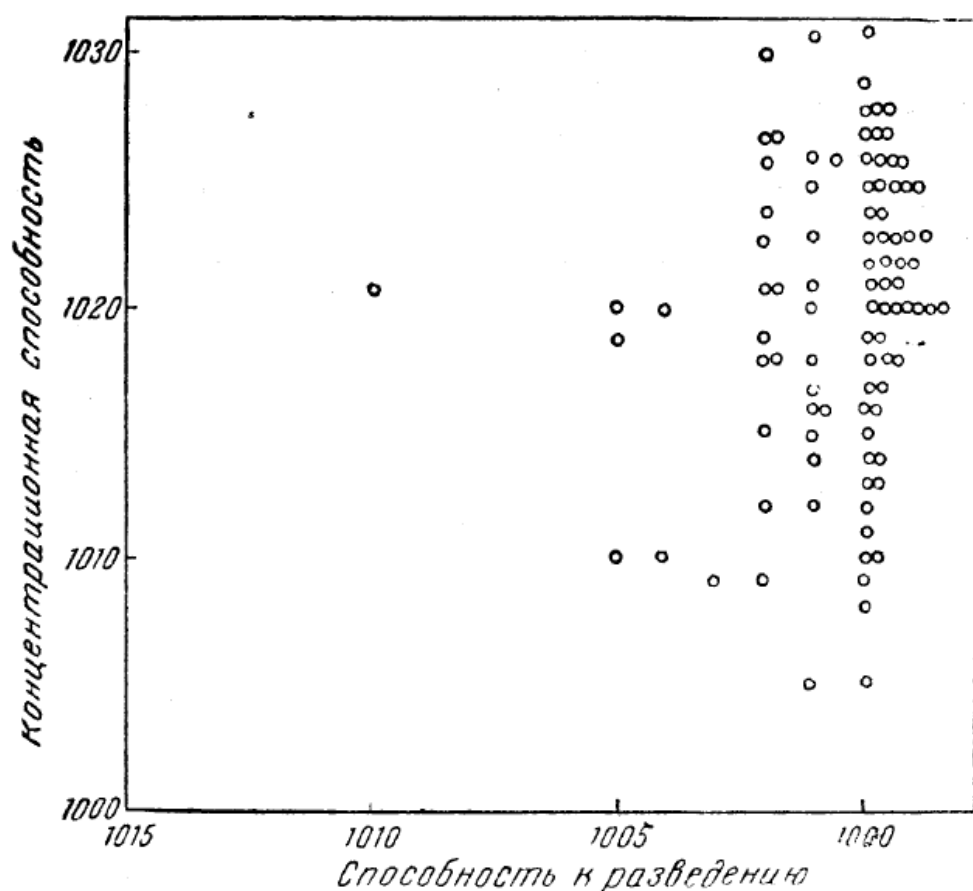


Рис. 3.5. Взаимоотношения между способностью почки к концентрации и разведению (из Я. Брода, 1960; [23, с. 97]).

Но нефрология оставила без внимания замечания Я. Брода, как и бросающееся в глаза явное различие в чувствительности концентриционной и водоразводящей способностей почек к патологическому воздействию, не говоря

уже о давно открытых сравнительной и эволюционной физиологией почек двух разных функций – $T_{H_2O}^C$ и C_{H_2O} .

$T_{H_2O}^C$ как функциональный показатель не то, что не прижился в отечественной нефрологии. Он не был даже опробован ею из-за пренебрежения нефрологии клиренсовыми методами исследования, следствием чего было практическое отсутствие клинических публикаций с использованием функций $T_{H_2O}^C$ и C_{H_2O} . В Национальных рекомендациях по ХБП, вышедших более чем через 10 лет после K/DOQI-2002, о них тоже не сказано ни слова.

По другому не могло и быть, если к началу 80-х г. даже определение C_{cr} не рассматривалось обязательным для районных больниц, как об этом уже говорилось ранее; остаточный азот крови упоминался как метод функционального исследования почки ещё в руководстве по нефрологии по 2000 год; а значения $T^{C_{H_2O}}$ и C_{H_2O} воспринимались и продолжают восприниматься как зеркальные отображения одной и той же функции, имеющие лишь разную полярность [185, с. 94; 186, с. 182; 187, с. 64-65].

Тем не менее, понимание несостоятельности официального, азотемического критерия хронической почечной недостаточности, попытки проникнуть в её сущность и приблизиться к диагностике её начала всё же существовало в отечественной нефрологии с последней четверти минувшего столетия. Об этом свидетельствует классификация хронической почечной недостаточности С.И. Рябова и Б.Б. Бондаренко от 1976 года, выделивших I-ю, доазотемическую её степень [234]. Но авторы классификации не детализировали способы диагностики этой степени.

Кроме того, авторы классификации признавали существование обратимой формы ХПН, что очень сомнительно относительно ХПН как клинического состояния и перекликается с представлениями R. Platt N.S. Bricker об обратимости ХПН. Хроническая почечная недостаточность как процесс необратимый, заслуживала определения не степени, а стадии. Степень как характеристика выраженности активности процесса подходит к определению острой почечной недостаточности как циклического состояния.

К способу выявления I-й А, доазотемической стадии ХПН с уменьшением почечных резервов по этой классификации можно отнести изобретение С.Г. Борового и соавт (1996) [22]. Предложенный исследователями способ диагностики начальных стадий хронической почечной недостаточности основан на оценке динамики показателей осмоляльности мочи и осмотического клиренса, изученных до и при комбинированном нагрузочном велоэргометрическом тесте, выполненным после 18-часовой водной депривации. Авторы исходили из представлений о том, что "... состояние именно осморегулирующей функции почек является наилучшим показателем совокупной работы всех составляющих почку элементов и что основы нарушения осморегулирующей деятельности почек закладываются еще в ранней стадии заболевания". Раннее нарушение осморегулирующей функции почки проявляется, по мнению авторов, либо посленагрузочным увеличением осмотического клиренса, но без нарастания осмотической концентрации мочи по отношению к базовым показателям, либо от-

сутствием постнагрузочного увеличения осмотического клиренса, также без динамики показателей осмоляльности мочи.

Авторы назвали предлагаемый ими тест "водноэргометрическим", хотя правильнее было бы назвать его "воднодепривационно-эргометрическим", поскольку "водное" в клинике ассоциируется с водной пробой и приёмом жидкости, а не с сухоедением, которое было условием предложенного ими обследования. Несмотря на то, что в работе определялась величина $T_{H_2O}^C$, уменьшение значений которой приводило к снижению осмоляльности мочи, авторы не использовали его как функциональный показатель, а ограничились полуколичественной характеристикой осморегулирующей функции почки. Замена показателей плотности мочи на показатели её осмоляльности не намного прибавила информативности в этом исследовании. Сами же авторы отмечали, что "... на фоне нагрузки не произошло ожидаемого концентрирования мочи, что свидетельствует о снижении концентриционной способности почек".

Однако осмотический диурез являет пример ситуации, при которой увеличение осмотического клиренса сочетается с увеличением мощности функции $T_{H_2O}^C$ с изогипостенурией и, естественно, со снижением осмоляльности мочи. Клиническое понятие концентриционной способности почки не подходит для всесторонней оценки почечного функционирования.

Тем не менее, обращение С.Г. Борового и соавт. к показателям осморегулирующей функции почки и трактовка их начальных ухудшений как показателей начальной стадии хронической почечной недостаточности при отсутствии азотемии свидетельствовало несомненно о тенденциях в отечественной нефрологии ещё задолго до рекомендаций К/ДОКИ-2002 отказаться от азотистых показателей как критерия ХПН и искать их среди показателей, соответствующих естественной физиологии почки.

Однако ещё в 2000 году нефрологическое руководство утверждало, что при оценке функционального состояния почек "... показателями первостепенной значимости являются концентрация креатинина крови и относительная плотность мочи в однократном анализе или в пробе Зимницкого" [185, с. 88].

Однако работы, аналогичные вышеприведённой, целенаправленно ищущие признаки раннего нарушения функциональной способности почки среди показателей, характеризующих гомеостаз, отсутствуют среди отечественных нефрологических публикаций. Поэтому эволюционной физиологии, придерживаясь советов своего основателя Л.А. Орбели, пришлось в одиночку в лице Ю.В. Наточина и его

соратников, без содействия медицины, искать среди клинических данных подтверждение эволюционным закономерностям развития почечных функций, быть может не бесполезных и для самой медицины.

Как уже было сказано, Ю.В. Наточин и соавт. публикацией от 1967 г. уже пытался привлечь внимание клиницистов к пониманию нарушения концентрационной способности почки и сущности самой ХПН через уменьшение и полное исчезновение при ней функции $T_{H_2O}^C$. Во всех своих последующих публикациях клинического содержания, освещающих многочисленные аспекты клинической физиологии почки, Ю.В. Наточин и соавт. исходили из наибольшей диагностической информативности количественного показателя функции осморегуляции – $T_{H_2O}^C$, неустанно повторяя, что функциональная способность почки может быть изучена по ответу её на АДГ (АВП).

Олигурические состояния, в клинической практике обычно не верифицирующиеся информацией об осмоляльности плазмы и мочи и трактуемые как обезвоживания, побуждающие к гидратационной терапии, при оценке с использованием показателя $T_{H_2O}^C$ и остальных осмотических характеристик оказались патогенетически неоднородными.

В публикации А.А. Кузнецовой и соавт. при изучении целиакий у детей со значительными энтеральными потерями соли и воды были обнаружены гиповолемия, гипонатриемия и снижение диуреза [117]. Однако величина $T_{H_2O}^C$ у больных в сравнении с контрольной группой была повышена: $0,98 \pm 0,13$ против $0,59 \pm 0,06$ мл/мин/1,73 м² пл. пов. тела, что имело адаптивное значение, поскольку сберегала в сутки более 0,5 литра жидкости; $(0,98 - 0,59)$ мл/мин \times 1440 мин. Повышение функции $T_{H_2O}^C$, происходящее под влиянием повышенной выработки АВП и свидетельствовавшее о сохранной функциональной способности почки, приводило к снижению диуреза. Реабсорбирующаяся без натрия вода, компенсируя у больных гиповолемию, приводила у них к гипонатриемии и гипоосмии разведения по сравнению с детьми контрольной группы: $135 \pm 2,7$ и $282 \pm 1,5$ против $140 \pm 0,4$ и $286 \pm 0,5$ мосм/кг H₂O соответственно. Следствием повышенного $T_{H_2O}^C$ у больных детей было повышение концентрационного индекса осмотических веществ относительно контрольной группы: $3,2 \pm 0,34$ и $2,4 \pm 0,13$ соответственно.

Энтеропатическое нарушение водно-солевого обмена гиповолемией, гипонатриемией, гипоосмией, антидиурезом и повышением $T_{H_2O}^C$ формально напоминало синдром неадекватной секреции АДГ.

Однако секреция АДГ, равно как и повышенная функция $T_{H_2O}^C$, в данном случае были адекватны ситуации. Тем не менее, гидратационная терапия введением физиологических растворов была нежелательна. Восполнение же недостающего количества натрия возможно было даже перорально.

Однако встречаются и более трудные в диагностическом отношении ситуации, характеризующиеся олигурией с такими же, как и в предыдущей публикации, осмотическими показателями плазмы, мочи и повышенным концентрационным индексом осмотических веществ. Они были описаны А.А. Кузнецовой и Ю.В. Наточиным (2002) при пневмониях у детей и взрослых [115]. Пневмонии сопровождались антидиурезом, отсутствием жажды, высокой осмоляльностью мочи, гипонатриемией, гипоосмией и, как оказалось, повышенными значениями $T_{H_2O}^C$ (табл.3.4).

Табл. 3.4. Параметры осморегулирующей функции почки у взрослых и детей контрольной группы и больных пневмонией (по материалам публикации А.А. Кузнецовой, Ю.В. Наточина "Физиологический анализ гипоосмоляльности плазмы крови при пневмониях" (2002); [115]).

Параметры	Взрослые		Дети	
	здоровые (n = 8)	больные (n = 8)	здоровые (n = 18)	больные (n = 18)
Диурез (мл/мин)	0,68±0,09	0,58±0,06	0,84±0,1	0,6±0,06
P_{osm} мосм/ кг H ₂ O	287±2,1	277±1,7	-	-
U_{osm} мосм/ кг H ₂ O	576±72	721±45	611±68	722±48
P_{Na} ммоль/л	140±1,1	132±2,7	-	-
$T_{H_2O}^C$ мл/мин	0,57±0,15	0,88±0,1	0,59±0,07	0,92±0,10

Сочетание олигурии с высокой осмоляльностью мочи и повышенным $T_{H_2O}^C$ свидетельствовало об эффективной работе почки, активированной эндокринной стимуляцией АВП. Признаки нормального функционального состояния почки при выраженной диссоциации между осмоляльностями плазмы и мочи и в сочетании с гипоосмоляльностью плазмы крови с низким диурезом и гипонатриемией суживали круг дифференциальной диагностики до синдрома неадекватной секреции АДГ, в данном случае – внегипофизарной, клетками лёгочной ткани, находящейся в состоянии воспаления.

Авторы анализируемой статьи допускают возможность повышения эффективности действия гипофизарного гормона от снижения локальной секреции аутокоидов, являющихся физиологическими ингибиторами АВП. Однако обсуждение вопросов дифференциальной диагностики гипонатриемических состояний не является целью ана-

лиза этой публикации. Важно то, что повышенная функция $T^C_{H_2O}$ при высокой осмоляльности мочи и низкой осмоляльности плазмы крови являлась доказательством полной функциональной сохранности противоточно-множительной поворотной системы мозгового слоя почки, адекватно отвечающего на АДГ или АДГ-подобные субстанции любого происхождения, что не только направляло диагностику на поиск нарушений в механизмах системы осморегуляции, но и диктовало адекватную лечебную тактику.

Выше уже приводились литературные ссылки на развитие синдрома неадекватной секреции АДГ при пульмональных неоплазиях [315, 373, 394, 400], а также при циррозе печени и застойной сердечной недостаточности. Избыточная секреция АДГ (АВП), неадекватная осмотическому статусу организма, гипофизарная или эктопическая по своему происхождению, сопровождалась увеличением $T^C_{H_2O}$, являющегося физиологическим для деятельности почки и доказывающим её функциональную состоятельность.

Лечение таких ситуаций гипотоническими и физиологическими растворами, продиктованное олигурией, является опасным. Опасным является и назначение салуретиков, повышающих выделение натрия. Физиологически обоснованным будет назначение так называемых акваретиков, блокирующих $T^C_{H_2O}$, но не вмешивающихся в выделение электролитов.

Полиурии тоже оказались той патофизиологической ситуацией, понимание сущности которых оказалось возможным при использовании клиренсовых показателей осморегуляции, и в первую очередь – $T^C_{H_2O}$. В клинической практике, не пользующейся, как правило, определением осмоляльности плазмы и мочи, полиурии дают основание подозревать нарушение почечной функции, поскольку умозрительно ассоциируются с процессом осмотического разведения мочи.

Полиурия при сахарном диабете (СД), оказавшись в зоне интереса физиологов [178, 231, 241], также обнаружила новые грани, ускользавшие при клинической оценке её только через призму плотности мочи. И.И Дедовым, Ю.В. Наточиным с соавт. (2010) было обследовано 22 больных СД с гипергликемией без доказанного повреждения почек и с нормальными размерами СКФ. Эти обстоятельства предопределяли развитие у них осмотического диуреза в связи с повышенным содержанием глюкозы в ультрафильтрате. При этом полиурия у них характеризовалась некоторой гиперосмоляльностью мочи относительно плазмы крови: более 400 и не выше 295 мосм/кг H_2O соответственно. Повышение осмоляльности мочи было вызвано

повышением $T_{H_2O}^C$, причём тем бóльшим, чем больше была величина диуреза.

Гиперосмоляльность мочи и повышенные значения $T_{H_2O}^C$ – основных характеристик осморегулирующей функции почки – свидетельствовали о наличии у больных и гиперАДГнемии, и полностью сохранной функции противоточно-множительной системы: хотя значения $T_{H_2O}^C$ в цитируемой работе не достигали максимально должных величин в 5,0-5,5 мл/мин/100 мл СКФ, получаемых в условиях введения нереабсорбируемых осмотических веществ [49, 59, 504, 535], тем не менее они оказались соизмеримы с размерами диуреза. Кроме того, величина диуреза, как и $T_{H_2O}^C$, обнаруживала выраженную прямую пропорциональную зависимость от количества экскретируемых осмотических веществ, в основном натрия. Однако диурез называется осмотическим потому, что основной причиной повышенной загрузки дистальных отделов нефрона натрием является нарушение его проксимальной реабсорбции.

Перечисленные особенности мочеобразования имели все специфические признаки осмотического диуреза, создаваемого повышенной осмотической нагрузкой нефрона с нормально протекающими в нём процессами и функциями – сочетание повышенных значений $T_{H_2O}^C$ и полиурии с относительно невысоким преобладанием осмоляльности мочи над осмоляльностью плазмы крови.

Другой контингент больных с пролонгированным течением сахарного диабета, с уменьшенными размерами СКФ и признаками начинающейся диабетической нефропатии обнаруживал уже снижение функции $T_{H_2O}^C$.

В контексте основного содержания главы заслуживают внимание, во-первых, выбор у больных СД функции $T_{H_2O}^C$ как наиболее чувствительной к развитию в почке диабетической нефропатии. Во-вторых, по мнению Ю.В. Наточина, возникновение и прогрессирование диабетической нефропатии сопровождается снижением показателей $T_{H_2O}^C$ и, естественно, осмоляльности мочи.

В-третьих, в статье снижение функции $T_{H_2O}^C$, осмотического концентрационного индекса и снижение концентрационной способности почки называется, вольно или случайно, авторами *развивающейся почечной недостаточностью*, предполагая пропущенный в классификации диабетической нефропатии этап, предшествующий наступлению азотемии. Можно думать, что к снижению $T_{H_2O}^C$ авторы относились как к доазотемическому признаку ХПН.

В анализируемой статье, написанной, естественно, под эгидой Ю.В. Наточина, констатируется характерная, как он полагает, только

для изучения сахарного диабета ситуация, при которой "... к сожалению, при огромном количестве работ, посвященных удивительно широкому спектру проблем, касающихся сахарного диабета, мало исследований, в которых дана оценка состояния осморегулирующей функции почек на разных стадиях развития этого заболевания; ... в перечне стадий диабетической нефропатии – микроальбуминурии, протеинурии с сохраненной азотовыделительной функцией почек, стадии ХПН – не рассматриваются иные стороны работы почки, в частности связанные с изменением водно-солевого обмена. В признаках диабетической нефропатии не было оценки той области функции почек, которая касается осмотического концентрирования, состояния мозгового вещества почек; в литературе нам не удалось найти сведений о состоянии мозгового вещества почки при СД; большинство исследований касается только ее клубочкового аппарата".

Однако не только эндокринологи, но и нефрологи занимаются изучением осморегулирующей функции почки по-прежнему с помощью урометра; трактуют изогипостенурию по-прежнему с позиций представлений доклиренсового периода клинической физиологии и по-прежнему не определяют ни $T_{H_2O}^C$, ни C_{H_2O} . Поэтому замечания Ю.В. Наточина об отношении к показателям осмотических функций почки как к второстепенным, об отсутствии в стадиях диабетической нефропатии промежуточного этапа между с признаками только почечного повреждения и уже ХПН относятся ко всей нефрологии в целом, когда она занимается хроническими прогрессирующими нефропатиями.

Если бы это было не так, вряд ли в журнальной статье стоило уделять так много места освещению клиренсовых методов исследования почечной физиологии, подробно излагаемых в течение уже нескольких десятков лет в физиологических и клинических руководствах – Ю.В. Наточин, "Физиология почки: формулы и расчеты", 1972 [167]; "Физиология почки. В серии: руководства по физиологии", 1972 [275]; О. Шюк, "Функциональное исследование почек", 1975 [297] и все отечественные руководства по нефрологии с 1972 года с освещением в них физиологических аспектов Ю.В. Наточиным.

Одной из клинических ситуаций с полиурией оказался ночной энурез у детей, резистентный к лечению десмопрессином, – синтетическим аналогом АДГ, что свидетельствовало о патогенезе полиурии, не связанном с недостаточной выработкой гипофизарного гормона [15, 141, 143, 148, 171]. В то же время $T_{H_2O}^C$ был у детей с этой формой ночного энуреза повышен по сравнению с детьми здоровой

группы: 0,95 и 0,60 мл/мин/1,73 м² пл. пов. тела соответственно. Это исключало, естественно, ареактивность почки к АДГ. Осмоляльность мочи поэтому у таких детей была выше таковой плазмы крови, а концентрационный индекс осмотических веществ был > 1,0. При этом величина диуреза зависела от количества экскретируемых осмотических веществ, представленных более чем наполовину натрием, то есть от величины клиренса натрия – C_{Na} , свидетельствуя о развитии солевого диуреза. Натрийурия сочеталась с Ca^{2+} - Mg^{2+} - и K^+ -уриями, которые указывали на место нарушения реабсорбции натрия. Им оказался толстый восходящий отдел петли Генле, в котором в норме совершается 75% реабсорбции профильтрованного в клубочках магния. Часть натрия, поступающего в повышенном количестве в извитые дистальные каналы, подвергается ионообмену на калий, обеспечивая нормальную его экскрецию; оставшийся избыток натрия экскретируется, увлекая за собой осмотически связанную с ним воду.

Оказалось, что у таких детей, доля которых среди всех детей с ночным энурезом составляет около 30%, натрийурия ассоциировалась с повышенной экскрецией с мочой ПГЕ₂, обладающих, как известно, натрийуретическим и диуретическим эффектами. Причастность к солевому диурезу при ночном энурезе повышенной продукции в почках ПГЕ₂, локализованной в области толстого восходящего отдела петли Генле, доказывалась в исследованиях как Ю.В. Наточина и соавт., так и других авторов, купированием частоты случаев "влажных ночей" приёмом диклофенака, блокирующего циклооксигеназу, а тем самым – образование ПГЕ₂ и натрийурию [116, 129, 143, 171, 311, 340, 423]

Таким образом, причиной ночного диуреза оказался дисбаланс между секрецией АВП и локальной гиперпродукцией ПГЕ₂ в области толстого восходящего отдела петли Генле, препятствующей в этом сегменте нефрона реабсорбции натрия, регулируемой АВП. Избыточные количества ПГЕ₂ не мешали, тем не менее, АВП-индуцируемому повышению $T_{C_{H_2O}}$, что указывает на многочисленность в почке мест локализации повышенной активности ПГЕ₂. Таким образом, суть патологии при ночном энурезе заключается, если говорить иными словами, в функциональной рекапитуляции филогенетически древнего механизма образования мочи, в нормальных условиях перекрывающегося, завуалированного действием АВП.

Поскольку простагландины относятся к классу аутокоидов, тип диуреза, обусловленный эффектом их повышенной продукции в почке первоначально был определен Ю.В. Наточиним и соавт. как аута-

коидоз [141, 143, 160, 171, 290]. Их статус как локальных физиологических механизмов осморегуляции, прослеживаемых на всех этапах эволюционного развития почки, дал основания к предположению о возможном существовании целого пласта патологии, некоей группе нозологий с общим для них патогенезом – повышенной продукцией в почке ПГЕ₂, – купируемой назначением ингибиторов циклооксигеназы, приостанавливающих в конечном итоге образование простагландинов. И это предположение подтвердилось.

Ситуацией с клинической манифестацией влияния простагландинов на мочеобразование является изменение циркадианного его ритма у пожилых, когда образование повышенного объема мочи смещается на ночное время [62].

При одной его форме физиологические механизмы и клинические проявления оказываются тождественны таковым у детей с ночным энурезом, обусловленным гиперпродукцией ПГЕ₂: никтурия и полиурия, сочетающиеся с повышенным $T_{H_2O}^C$ и с повышенным содержанием в моче ПГЕ₂; корреляция значений последних с величинами диуреза, натрийуреза и осмотического очищения; положительный клинический эффект приема нестероидных препаратов, ингибирующих циклооксигеназу. Как и при ночном энурезе, у детей местом избыточной продукции ПГЕ₂ оказалась толстая восходящая часть петли Генле.

Таким образом, наиболее древний, локальный механизм осморегуляции, будучи замаскированным и физиологически репрессированным на протяжении многих лет в условиях нормального функционирования почки, ощутимо дал знать о себе в период развития в ней инволютивных изменений.

Аутакоидоз как гиперПГЕ₂немии может быть, по-нашему, примером к представлениям Л.А. Орбели о патологии как повторении пройденных предками ныне живущих организмов этапов эволюционного развития или, иными словами, примером функциональной рекапитуляции.

Однако эта рекапитуляция может не только модифицировать действие АВП, но и инактивировать его антидиуретический эффект. У некоторой части пожилых мужчин никтурия сочеталась с выделением гипотоничной (гипоосмоляльной) мочи в результате исчезновения $T_{H_2O}^C$ и появления S_{H_2O} [62].

Такая полиурия соответствует водному диурезу, развивающемуся либо при недостатке АВП, либо при блокаде его действия ПГЕ₂, являющегося физиологическим его антагонистом. Назначение ингибиторов циклооксигеназы перед сном сопровождалось устранением

ночной полиурии и повышением осмоляльности мочи, что было вызвано, как оказалось, прекращением C_{H_2O} и возобновлением $T_{H_2O}^C$.

В этом случае местом образования повышенных количеств ПГЕ₂ оказались собирательные трубки, из просвета которых он препятствовал встраиванию аквапоринов в люминальную поверхность их эпителия. Блокада циклооксигеназы, уменьшив образование ПГЕ₂, повысила чувствительность собирательных трубок к АВП, привела к увеличению их водопроницаемости и к уменьшению диуреза.

Ю.В. Наточиным и соавт. теми же методологическими приёмами был проанализирован способ функционирования почки при физиологически протекающей беременности и гестозе [290]. Одним из признаков изменения работы почки при физиологической беременности, усиливающихся при развитии гестоза (нефропатии беременных), является никтурия. По данным авторов публикации, соотношение ночного диуреза к дневному (в%) у небеременных женщин (n = 15), у женщин с физиологически протекающей беременностью (n=18), с отеками беременных (n = 20) и с 1-й (n = 14) и 2-й (n = 7) стадиями гестоза составляло 23±7, 29±2, 33±4, 41±3 и 55±5% соответственно.

$T_{H_2O}^C$ у женщин этих же групп имел значения 1,17±0,07, 1,31±0,12, 1,22±0,15, 1,19±0,12 и 1,31±0,15 мл/мин, которые свидетельствовали о полностью сохранной способности почки адекватно реагировать на АДГ при всех формах течения беременности. Более того, утяжеление патологии беременных сопровождалось более высокими показателями $T_{H_2O}^C$. Мочеобразование при патологической беременности характеризовалось увеличением значений экскретируемых фракций натрия, магния и калия, которые авторами статьи объяснялись нарушением реабсорбции натрия в толстой восходящей части петли Генле, поскольку размеры клубочковой фильтрации во всех группах были тождественными друг другу. Кроме того, именно в этом отделе нефрона происходит реабсорбция 75% количества магния от профильтрованного в клубочках. Авторы полагали, что снижение реабсорбции натрия приводит к возрастанию его количеств, поступающих в дистальные извитые канальцы, в которых натрий обменивается на калий, вызывая калиурию. Избыточные количества натрия экскретируются с мочой, увлекая за собой воду, то есть вызывают солевой диурез – салурез.

Причиной одновременного существования никтурии, натрийурии и сохранённой функции $T_{H_2O}^C$ при некоторых вариантах ночного энуреза у детей, нарушений циркадианности образования мочи у пожилых и при ХПН (о которой будет сказано далее) авторы статьи видели в повышенной локальной продукции ПГЕ₂ в толстом восходя-

щем отделе петли Генле, которая уменьшает или полностью блокирует на этом уровне натрийреабсорбирующий эффект АДГ. Однако антидиуретический эффект АДГ, реализующийся на уровне собирательных трубок, сохраняется. Но в ряде случаев избыточная активность ПГЕ₂ обнаруживается и в зоне собирательных трубок.

Заключение авторов о том, что при гестозе концентрационная способность почки не нарушается, раз сохраняется гидроосмотический эффект АДГ, а нарушения касаются *системы осморегуляции*, позволяют усомниться в бытующих представлениях о гестозе как о нефропатии, граничащей с гломерулонефритом, как о факторе риска последующих нефропатий. Мы тоже писали, только по результатам пункционных биопсий почек у женщин с нефропатией беременных, что она относится к первично нарушенной регуляции сосудистого тонуса и системного артериального давления крови с вторичными почечными изменениями [217, 219]. Однако, исходя из представления о врожденных состояниях аутокоидоза нельзя исключить, что беременность у ряда женщин вскрывает врожденный дефект нарушения реабсорбции в толстом восходящем отделе петли Генле, который будет сохраняться и после окончания беременности.

3.4.2. Аутокоидозы как механизм функционирования почки при ХПН и при ряде других патологических состояний

К одной из форм аутокоидоза Ю.В. Наточин в последнее время относит тип мочеобразования, то есть тип диуреза, при ХПН. Представления о характере функционирования почки при ХПН претерпели в представлениях отечественной физиологии за последние десятилетия известную трансформацию, обусловленную расшифровкой молекулярных и биохимических механизмов почечных процессов.

Как уже говорилось, в 1967 году Ю.В. Наточин и соавт. по результатам клинического обследования представили ряд доказательств [225], не согласующихся с представлением о функционировании почки при ХПН в режиме осмотического диуреза, высказанных в гипотезе интактных нефронов R. Platt N.S. Bricker [332, 435, 449, 450, 506] в середине 50-х годов минувшего века. Представления этой гипотезы о характере функционирования почки при ХПН остались господствующими в патогенетических концепциях патофизиологов и по сей день, о чём говорилось в начале настоящей главы.

В 1967 году Ю.В. Наточин и соавт. представили несколько аргументаций в пользу не осмотической, а салуретической природы ди-

уреза у больных ХПН [225]. Одной из них было исчезновение у обследованных ими больных функции $T_{H_2O}^C$ с заменой её на функцию C_{H_2O} . Осмоляльность мочи у больных ХПН в связи с C_{H_2O} обнаруживала меньшие значения, чем в случаях контрольной группы, у которых условиями обследования создавалась осмотическая нагрузка нефронов, тождественная таковой у больных ХПН. Осмотический диурез, как уже неоднократно говорилось, сопровождается возрастанием $T_{H_2O}^C$, и в экспериментальных условиях он используется для перевода этой функции в режим максимальной работоспособности. Ю.В. Наточин и соавт. ссылались на работу J.W. Soburn et al. (1965) [494], не нашедших нарушения экскретируемой фракции $T_{H_2O}^C$ у 5/6-нефрэктомизированных крыс, считающихся моделью ХПН.

В рассматриваемой работе Ю.В. Наточина и соавт. у больных ХПН не было найдено корреляции значений диуреза, калий- и натрийуреза с величиной экскреции осмотических веществ. Данные, полученные авторами статьи, согласовывались с наблюдениями C.D. West et al. (1957) и H.C. Gonick et al. (1964) о непропорционально большой экскреции натрия относительно осмотической нагрузки нефрона [354, 528]. По данным цитированных авторов, осмотическая нагрузка нефрона, чтобы в вызванном ею осмотическим диурезом наблюдалась свойственная ХПН натрийурия, должна составлять не менее 25% от всей осмоляльности плазмы крови, чего не наблюдается ни при какой выраженности азотемии.

Однако ещё ранее, в пионерской работе по экспериментальному изучению осмотического диуреза L. Wesson, W. Anslow, H. Smith (1948), выполненной до появления гипотезы интактных нефронов, было показано, что при нём у собак увеличение размера диуреза до 65% от размера клубочковой фильтрации (за счёт экскреции маннитола) приводило к повышению экскретируемой фракции натрия лишь до 27% (рис. 3.6) [524].

Таким образом, осмотическая нагрузка нефрона и осмотический диурез, которые в эксперименте увеличивались во много раз больше, чем у больных при ХПН, не приводили к существенному увеличению экскреции натрия. Иными словами, пропорциональности между осмотической нагрузкой нефронов и снижением реабсорбции натрия, постулируемой последующей после этих исследований гипотезой интактных нефронов R. Platt и N.S. Bricker, не существует и, следовательно, никакой компенсаторной способностью в отношении увеличения клиренса экскретируемого почкой натрия осмотическая полиурия не обладала.

Таким образом, Ю.В. Наточиным и соавт. было установлено, что при ХПН происходит нарушение $T_{H_2O}^C$ и повышенная реабсорбция натрия в дистальном сегменте нефрона, сопровождающаяся ионообменным повышением секреции калия.

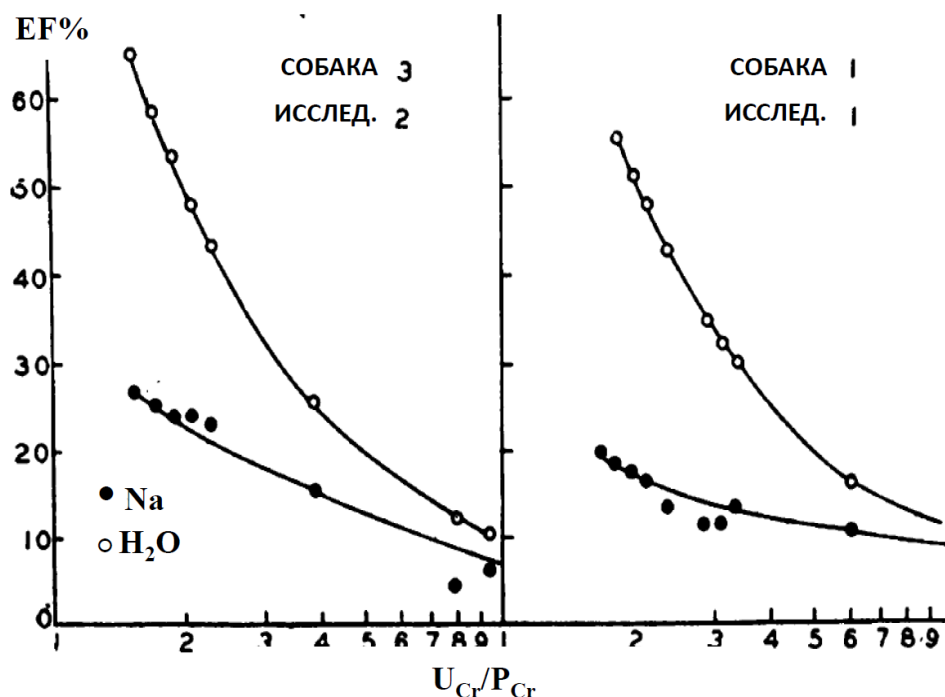


Рис. 3.6. Экскретируемые фракции натрия и воды в течение прогрессивного осмотического диуреза, вызванного у собак внутривенным введением маннитола. Периоды последовательного сбора мочи начинаются справа и движутся влево к наименьшему значению отношения U/P креатинина как показателя возрастающей величины диуреза. Преимущественная экскреция воды вызвана маннитолом, тогда как активная реабсорбция натрия лишь слегка изменилась под влиянием условий эксперимента. Абсцисса – экскретируемая фракция. Ордината – концентрационный индекс креатинина. (L. Wesson et al., 1948; [524] с дополнением).

Причиной дистальной загрузки нефрона натрием первоначально предполагалось нарушение его реабсорбции в проксимальном канальце, что характерно для осмотического диуреза [146, 220]. Поскольку тогда характер мочеобразования при ХПН не был терминологически определен, он какое-то время продолжал обозначаться, скорее по инерции, как осмотический [146, с. 145; 165].

Понимание характера типа диуреза при ХПН пришло после уяснения физиологической функции простагландинов как функциональных антагонистов АДГ и совершенствования методики их определения в биологических средах.

С 2000 года во всех публикациях Ю.В. Наточина и соавт. диурез при ХПН трактуется уже как аутокоидоз или, что тоже самое, как салурез I типа или вообще как салурез [15, 89, 129, 141]. Их исследованиями было показано, что при ХПН наблюдается повышенное в моче

содержание ПГЕ₂, с уровнем которых коррелируют величины и диуреза, и натрийуреза. Натрий в моче больных ХПН создаёт до 50% осмоляльности мочи, и именно с содержанием в моче натрия, а не осмотических веществ, коррелирует величина диуреза. Магнийурия указывает на нарушение реабсорбции натрия в толстом восходящем отделе петли Генле, поскольку именно только в этом отделе нефрона реабсорбируется 75% профильтровавшегося магния и между магний- и натрийуриями существует достоверная корреляция.

Причиной снижения реабсорбции в указанном отделе нефрона как магния, так и натрия, является избыточная продукция здесь ПГЕ₂, ингибирующего эффект АВП (АДГ), в норме заключающийся в повышении реабсорбции этих ионов.

Повышенная реабсорбция натрия совершается в вышележащем сегменте нефрона, объясняя обменнозависимое повышение калия в моче. Тем не менее, дефект реабсорбции натрия в толстом восходящем отделе петли Генле не может быть полностью компенсирован, что приводит к салурезу. В публикациях Ю.В. Наточина и соавт. был подтвержден факт независимости экскреции натрия в широком диапазоне от осмотической загрузки нефрона мочевиной, что является ещё одним доказательством салуретической, а не осмотической природы полиурии при ХПН.

Итак, по мнению В.Ю. Наточина и его коллег, почка при ХПН функционирует в режиме не осмотического диуреза, а салуреза (аутакоидоза). Однако отличие аутакоидоза при ХПН от описанных выше других его форм заключается в сочетании его при ХПН с потерей функции $T^C_{H_2O}$, тогда как остальные формы сопровождаются, напротив, активацией этой функции.

Нефрология, тем не менее, не замечая этих высказываний или не желая их замечать, продолжает настаивать на осмотическом диурезе как способе функционирования почки при ХПН [185, с. 98].

Гиперпродукция ПГЕ₂ свойственна, по Ю.В. Наточину, ещё синдрому Бартера I типа с наследственным дефектом Na, K, 2CL-котранспортёров на люминальной поверхности канальцевого эпителия толстого восходящего отдела петли Генле и действию петлевого диуретика фуросемида. При синдроме Бартера гиперпростагландинемия обусловлена гипокалиемией, возникающей в результате повышенного Na-K-обмена в извитом дистальном канальце, в который в повышенном количестве поступает натрий, избежавший реабсорбции в толстом восходящем отделе петли Генле. Мочегонный эффект фуросемида сопровождается повышенной секрецией с мочой ПГЕ₂, определяющей размер диуреза и натрийуреза [15].

Однако в классификации типов диуреза в последние годы аутокоидоз как отдельная их форма с локальной повышенной продукцией ПГЕ₂ Ю.В. Наточиным уже не выделяется [15, 147], а он включается в салурез I типа. Тип мочеобразования при ХПН, первоначально называемый аутокоидозом, в последующем стал называться типом мочеобразования с признаками аутокоидоза, а после вообще салурезом I типа.

Перенесение акцента с понятия "аутокоидоз" на "салурез" как способа функционирования почки при различных клинических ситуациях с гиперПГЕ₂немиями вызвано, возможно, существенными вариациями в мочеобразовании при них: ночной энурез может сопровождается увеличением как T^c_{H₂O}, так и C_{H₂O}. Последнее свойственно и ХПН. Отсутствует строгая специфичность действия ПГЕ₂ относительно типов диуреза и локализации их в нефроне при этом: гиперПГЕ₂немия сопутствует и осмотическому диурезу [15], и водному [15, 16, 353, 362, 377, 401], и салурезу I типа [15]. Водонепроницаемость структур в зоне локализации ПГЕ₂, снижение реабсорбции натрия, натрийурия и полиурия, ингибирование эффектов АВП как наиболее специфические эффекты ПГЕ₂ относительно водно-солевого обмена, не свойственны в такой же степени другим многочисленным представителям класса аутокоидов – норадреналину, ангиотензину, нейротензину, оксиду азота, кининам, гистамину, серотонину, семейству цитокинов и др., – чтобы быть визитной карточкой всей группы аутокоидозов.

Кроме того, эффект ПГЕ₂ зависит от типов их рецепторов, насчитывающихся не менее 4-х и определяющих различия в ими активируемых внутриклеточных мессенджерах; имеется специфичность для каждого сегмента нефрона скоростей секреции и разрушения ПГЕ₂, а также соотношений их с уровнями АДГ; неоднозначна степень включения ПГЕ₂ как медиатора межклеточных взаимодействий в орбиту про- и противовоспалительных реакций и в различных амплуа многочисленных стромально-паренхиматозных взаимодействий [12].

С самого начала обнаружения гиперПГЕ₂немии как механизма развития некоторых клинических состояний предполагалась их безусловная патогенность, доказываемая лечебным эффектом фармакологической блокады гиперпродукции простагландинов [143]. Однако Ю.В. Наточин полагает, что при описываемых вариантах ночного диуреза с дисбалансом действия АВП и локально образующихся в повышенном количестве ПГЕ₂ никакого нарушения функции самой почки нет и даваемая им оценка этого феномена как патологического касается только нарушений в *системе* осморегуляции: "Дисфункция

при ночном энурезе состоит не в нарушении способности почки к разведению или концентрированию, а в периодически наступающем функциональном дефекте системы регуляции" [160, 171]. Не только ночной энурез, но и все случаи аутакоидоза рассматриваются Ю.В. Наточиним как "... лишь частный случай более общей картины физиологических регуляций ... с избыточной или недостаточной секрецией эндогенно образующихся веществ, действующих локально и участвующих в процессах регуляции с помощью аутокринных или паракринных механизмов".

Но в доказательство сказанному Ю.В. Наточин ссылается на ситуации изменения мочеобразования, зависящие от изменения осморегуляции *системного* характера, например, от повышенной выработки натрийуретического атриопептида при гиперволемии, вызванной вливанием физиологического раствора или другими обстоятельствами.

Однако модулирующий эффект локальных механизмов осморегуляции, перекрывающий порой эффект нейрогуморальных команд системы осморегуляции, не является областью надзора системных механизмов регуляции целостного организма, о чём пишет сам же Ю.В. Наточин [147]. Поэтому вряд ли в случае гиперПГЕ₂немии дело ограничивается нарушением регуляции, не связанной с изменением состояния самой почки.

Можно допустить, что гиперПГЕ₂-обусловленный ночной энурез представляет задержку онтогенетического созревания почечных структур, а потому и недоразвитие нормальных соотношений между эффектом АДГ и ПГЕ₂, с пролонгированным функциональным доминированием филогенетически древнего локального, аутакоидного механизма осморегуляции над эволюционно более молодым механизмом нейрогормональной его регуляции, что по существу является функциональной рекапитуляцией. В пользу такого предположения свидетельствует свойственность ночного энуреза преимущественно детскому возрасту и характерное для него естественное излечение обычно после периода полового созревания. С таким пониманием анализируемой формы ночного энуреза согласуется существование случаев генетического дефекта в продукции повышенных количеств ПГЕ₂, например уже упоминавшийся синдром Бартера I типа с наследственным дефектом Na⁺, K⁺, 2Cl⁻-котранспортёров. Таким образом, в ночном энурезе можно увидеть дань эволюционной последовательности развития механизмов осморегуляции.

Возможность трактовки ночного энуреза как несколько задержавшейся рекапитуляции, свойственной естественному онтогенезу,

подтверждается, по нашему, другой клинической ситуацией – персистирующим артериальным протоком (ПАП), зарастающим при использовании тоже нестероидной противовоспалительной терапии.

Поскольку Боталлов проток является компонентом фетального кровообращения, его персистирование как у доношенных, так и недоношенных детей можно рассматривать признаком сохраняющейся морфофункциональной незрелости со свойственной ей гиперПГЕ₂немией. Последняя в фетальном периоде вызвана активной продукцией ПГЕ₂ плацентой, синтезом ПГЕ₂ структурами самого артериального протока, обладающими к тому же повышенной чувствительностью к нему (относительная гиперПГЕ₂немия), низким катаболизмом простагландинов в связи с практически ещё нефункционирующими у плода лёгкими. Именно этот биохимический механизм, препятствующий нормальной констрикции стенок протока после родов при многочисленных условиях развития ПАП – недоношенность и низкий вес плода, незрелость структур стенок протока, сохраняющаяся повышенная чувствительность к действию ПГЕ₂ и оксиду азота, острый респираторный дистресс, искусственная вентиляция лёгких – открыл возможность терапевтического лечения ПАП назначением нестероидных противовоспалительных средств, ставших альтернативой хирургическому способу лечения ПАП [98, 110, 210]. О персистирующем артериальном протоке как затянувшейся онтогенетической рекапитуляции естественного развития свидетельствует спонтанное его закрытие у некоторой категории относительно зрелых детей, растягивающееся порой до 11 месяцев при считающемся нормальным сроком его закрытия в течение первых 3-х дней после родов [488].

Пожилой возраст пациентов с гиперПГЕ₂-обусловленной никтурией в случаях нарушения циркадианного ритма мочеобразования даёт основания связывать рекапитуляцию ПГЕ₂-обусловленного механизма мочеобразования с инволютивными изменениями в почке.

Тем более очевидно, что при ХПН имеются все основания объяснять гиперПГЕ₂немию, вызывающей салурез и полиурию, выраженными органическими изменениями в почке, также раскрепощающими филогенетически древний механизм регуляции мочеобразования.

Первоначальные представления об аутакоидозах как патологических состояниях, нуждающихся в безусловной их коррекции, стали менее категоричными после отнесения к ним способа образования мочи при ХПН. При ХПН, полагает Ю.В. Наточин, "... секреция аутакоидов играет компенсаторную роль и помогает дольше сохранять функциональную эффективность почки, ... способствует увели-

чению диуреза, выделению конечных продуктов обмена, позволяет дольше сохранить жизнь пациентов без подключения к искусственной почке" [141]. Назначение в этой ситуации ингибиторов циклооксигеназы будет оказывать и действительно оказывает нефротоксический эффект, снижает диурез и способствует прогрессированию ХПН.

Однако в представленных здесь положениях фактические данные переплетаются уже с их рефлексией в понятиях адаптивности, биологической целесообразности и компенсаторности, уводящей от феноменологии явления к трактовке его сущности. Речь идёт о проблеме соотношения в болезни физиологического и патологического, причём физиологического не только настоящего, но и прошлого, к проблеме, поднятой ещё К. Бернардом и Р. Вирховым, и оставшейся проблемой по настоящее время. При очень многих клинических ситуациях физиологические звенья регуляции включаются в патогенез, что создаёт проблемы для их лечения, взять хотя бы, к примеру, нефрогенные артериальную гипертензию и анемию. Углубление в этот аспект проблемы общей патологии и ХПН отвлёт бы от основной нити изложения – сопоставления времени возникновения признаков заболевания в истории его развития с эволюционным возрастом процессов и функций, формирующих признаки болезни.

Привлечение клиренсовых характеристик для физиологического анализа состояния водно-солевого обмена и осморегулирующей функции почки у детей различного возраста подтвердило онтогенетическую последовательность созревания механизмов осморегуляции, в принципе тождественную таковой в филогенезе млекопитающих. В первые месяцы жизни у ребенка уже сформирована реакция почки на ПГЕ₂ как на эволюционно первоначальный механизм осморегуляции, тогда как реакция её на аргинин-вазопрессин ещё не соответствует эффективности взрослых организмов и достигает функциональной зрелости через годы [112].

Нарушение баланса взаимодействий ПГЕ₂ и АВП в пользу первого является одной из причин ночного энуреза у детей, указывая на "застревание" созревания почечного механизма осморегуляции на филогенетически исходном, древнем его звене. Сочетание же онтогенетического и клинического методов, подтверждая пути эволюции как внутрпочечных, так и системных механизмов осморегуляции, обогащает эволюционную физиологию почки, как это и предвидел Л.А. Орбели.

Примером плодотворности использования положений эволюционной физиологии почки по осморегуляции для оценки функцио-

нальных признаков хронических нефропатий могут быть классификации типов диурезов, которые встречаются в клинических ситуациях. Ранее уже говорилось, что этот подход позволил сравнительной и эволюционной физиологии почки выделить 3 типа диуреза – дегидратационный (антидиурез, диурез) и водный (гидрурез), – наблюдающихся у животных и человека при естественных условиях существования и нормально протекающих в организме физиологических процессах, а также осмотический диурез, развивающийся в экспериментальных условиях [49, с. 109].

По Ю.В. Наточину и соавт. (2009), оказалось, что всё многообразие форм диурезов в клинических условиях, проанализированных с тех же позиций кардинальности для оценки функциональной способности почки состояния функций осморегуляции – $T_{C_{H_2O}}$, а в случае её прекращения или исчезновения – C_{H_2O} , может быть сведено к тем же 3-м видам диурезов, дополненным ещё салурезом: водному диурезу, антидиурезу, осмотическому диурезу и салурезу [15, 118, 172].

Предварительно надо отметить, что взгляды физиологов о целесообразности выделения многочисленных видов салуреза по критерию места действия мочегонных средств претерпели известную эволюцию. Ранее, по Ю.В. Наточину (1982), диурез при использовании ингибиторов карбоангидразы (ацетозоламид, диакарб, фонурит, диамокс), вызывающих в проксимальных канальцах снижение реабсорбции хлора и натрия, относился к осмотическому диурезу [156].

В классификации типов диуреза от 2005 года осмотическая форма салуреза уже не упоминалась, а салуретики были разбиты на типы – салурез I типа при использовании петлевых диуретиков, классическим представителем которых является фуросемид, и салурез II типа при воздействии ингибиторов альдостерона и сульфамидных (тиазидовых и нетиазидовых) диуретиков преимущественно на дистальные извитые канальцы и начальные отделы собирательных трубок [15].

В классификации типов диуреза, по Ю.В. Наточину от 2009 года, салурезы сведены в единую группу, характеризующуюся петлевым диуретиком фуросемидом, обладающим наиболее выраженным салуретическим эффектом, при котором натрийурия составляет 25% от всего количества иона, профильтровавшегося в клубочках [172]. Кроме того, при нём манифестно представлена гиперПГЕ₂немия. Собственно осмотические диуретики (мочевина, маннитол, этиленгликоль 400) и акваретики, полиурические эффекты которых связаны с иным, чем натрийурия, факторами, не относятся к группе салуретиков.

Хотя салурезы представляют собой экспериментально создаваемые ситуации, нельзя исключить, что клеточные механизмы транспорта ионов, оказывающиеся мишенью для грубого вмешательства в их работу того или иного класса мочегонных, в нормальных условиях тоже являются объектами тонкого воздействия физиологических регуляторных механизмов – активности простагландинов, натрийуретических атриопептидов, альдостерона, вызывая те или иные салуретические гомеостатические нюансы.

Ю.В. Наточин полагает, что показатели $T_{H_2O}^C$ или C_{H_2O} , интегрирующие состояние многочисленных факторов обеспечения этих функций, не раскрывают взаимодействие этих факторов. Для оценки процессов, происходящих в корковом и мозговом веществе почки при движении мочи по собирательным трубкам, Ю.В. Наточиным был предложен новый подход: сопоставление $T_{H_2O}^C$ или C_{H_2O} с осмоляльным очищением, то есть отношение $T_{H_2O}^C/C_{OSM}$ [172]. Показатели осморегулирующей функции почки были получены при экспериментальных (на крысах) водном, осмотическом и фуросемидвызванном диурезах, а также при антидиурезе (при использовании синтетического аналога АВП).

По данным исследования на пике диуреза в первые 30 мин опыта величины осмоляльного очищения при всех типах диурезов имели близкие отношения, что с позиции представления об "эксреторной" функции почки как основной, укрепившейся в клинической физиологии, свидетельствовало бы об однотипности функционального состояния почки. Различия в отношении исследуемых показателей было обусловлено различиями в степени функции $T_{H_2O}^C$, указывающими на качественно различные состояния почки, обусловленные, скорее всего, совокупными эффектами АВП, повышенном при осмотическом диурезе и антидиурезе, и приглушенными – при действии фуросемида с его гиперПГЕ₂немией.

Примечательно, что многие *клинические* статьи, написанные Ю.В. Наточиним и его коллегами по вопросам мочеобразования, либо начинаются [147], либо заканчиваются [15] экскурсом в сравнительную и эволюционную физиологию почки, объясняющим возможность или невозможность развития того или иного типа диуреза у нижестоящих, чем млекопитающие и человек, организмов. Это – нелишнее напоминание клиницистам той истины, что понимание природы медицинских явлений не сводится к их феноменологии, а применительно к почке, к информации о механизмах и процессах мочеобразования в норме и при патологии, а возможно лишь в плане историческом. К такому пониманию призывал медицину в своё время

И.В. Давыдовский, а еще ранее – "заблудившийся", как называл сам себя И.И. Мечников, "в медицине зоолог": "... нет надобности приводить специальные доказательства в подтверждение того, что болезнь и патологические процессы следуют тем же законам эволюции, как сам человек и высшие животные" [130].

Клинических отечественных работ по целенаправленному определению функции C_{H_2O} как функционального показателя мы не нашли, хотя проба на разведение (водная проба, водяная проба) предложена более 100 лет назад, и до недавнего времени с показателями этой пробы вместе с данными пробы на концентрацию начинался раздел по оценке функциональной способности почки. Исследования по изучению этой функции в условиях ХПН не проводились. По объёмно-временным параметрам мочеотделения, изучающихся в клинике при водной пробе, судить о состоянии гидрурической функции при физиологической трактовке этого понятия невозможно, поскольку на величину диуреза влияют, помимо массы функционирующей почечной ткани (то есть *морфологического* параметра), состояние других систем организма, в том числе и регуляторных. Водной пробой (водной нагрузкой), оцениваемой соотношением размеров диуреза с поступившим в организм объёмом воды, определяется объёмрегулирующая функция почки, отражающая функциональное состояние не столько почки, сколько системы по регуляции водного баланса организма.

Как показано в работах Ю.В. Наточина, образование гипотоничной мочи при ХПН, при восстановлении диуреза в случаях ОПН или после трансплантации почки обусловлено не осмотическим диурезом, несмотря на азотемию, а большой долей в диурезе осмотически свободной воды.

Публикаций с информацией о значениях $T_{C_{H_2O}}$ или C_{H_2O} при почечной аллотрансплантации нет. По данным В.В. Шумакова (1996), восстановление способности почки к осмотическому разведению мочи после почечной аллотрансплантации затягивалось на несколько месяцев [295]: "Осмотическое концентрирование мочи в течение первого месяца было пониженным, а способность к осмотическому разведению почти отсутствовала. На протяжении следующего месяца происходило статистически достоверное повышение осмотического концентрирования, улучшалась способность к осмотическому разведению, которая оставалась тем не менее незначительной. На протяжении третьего и четвертого месяцев отмечается дальнейшее восстановление функции осмотического разведения мочи, хотя она и остается резко сниженной. В последующие месяцы, вплоть до года после

аллотрансплантации, сохраняется то же состояние изученных функций. Через год восстанавливается, хотя и не полностью, способность аллотрансплантата к осмотическому разведению мочи". Поскольку, однако, в этой ситуации развивается и салурез из-за нарушения реабсорбции натрия, сделать заключение о типе диуреза после аллотрансплантации почки возможно лишь при знании показателей C_{H_2O} , $C_{NA_{H_2O}}$, соотношения их с величиной диуреза и другими осмотическими показателями, исследованными конечно же в условиях функциональных нагрузок. В более ранних сообщениях на эту же тему Томилиной [269, 270] эти показатели также не изучались.

В публикации А.В. Траилина и соавт. (2010) по проблеме морфологических предикторов функции почечного аллотрансплантата в первый год после операции из функциональных показателей приведены лишь значения сывороточного креатинина и стандартизованные к площади поверхности тела размеры клубочковой фильтрации [137].

В сообщении М.М. Каабак и соавт. по оценке эффективности превентивных мер последствий реперфузионной травмы при пересадке почки по результатам 1,5-годичного динамического наблюдения из функциональных показателей почки упоминалась только динамика величины плазменного креатинина [90].

Из-за отсутствия отечественных публикаций по целенаправленному состоянию функции C_{H_2O} при развитии функциональной несостоятельности почек не остаётся ничего другого, как ещё раз сослаться на зарубежные источники [54, 136, 459, 476], согласно которым гидрурическая функция почки даже при терминальной ХПН остается ненарушенной, поскольку $EF_{C_{H_2O}}$, то есть значение C_{H_2O} в перерасчете на 100 мл клубочкового фильтрата, имеет нормальные значения – 14-16 мл/мин, а олигурия вызвана существенным снижением количества функционирующих нефронов. Противоречия здесь нет, поскольку величина диуреза не является показателем осморегулирующей функции почки.

При терминальной ХПН цифры удельного веса мочи, более низкие, чем удельный вес плазмы крови даже без ХПН (1010-1012), а уже тем более при ХПН, свидетельствуют о продолжающейся работе в почке механизма гипотонической осморегуляции, то есть C_{H_2O} . Однако Г. Маждраков и Н. Попов (1980) полагали, что "...при общей почечной недостаточности почка представляет собой в биологическом смысле индифферентную мембрану. В функциональном отношении эта индифферентная мембрана едва ли отличается значительно от целлофановой трубки искусственной почки" [20, с. 160]. Как разительно эти представления отличаются от положений гипотезы

интактных нефронов R. Platt и N.S. Bricker, постулирующей полную функциональную сохранность резидуальных (сохранившихся) нефронов при ХПН, работающих в режиме осмотического диуреза примерно с 40% перегрузкой.

Но если это было бы так, как полагали Г. Маждраков и Н. Попов, то показатели максимального и минимального удельных весов мочи в терминальной стадии заболевания должны были бы сойтись на уровне значения удельного веса плазмы крови, и гипотетическая динамика значений плотности мочи в этой ситуации, соответствующая представлениям Г. Маждракова и Н. Попова, отражена на рис. 3.7.

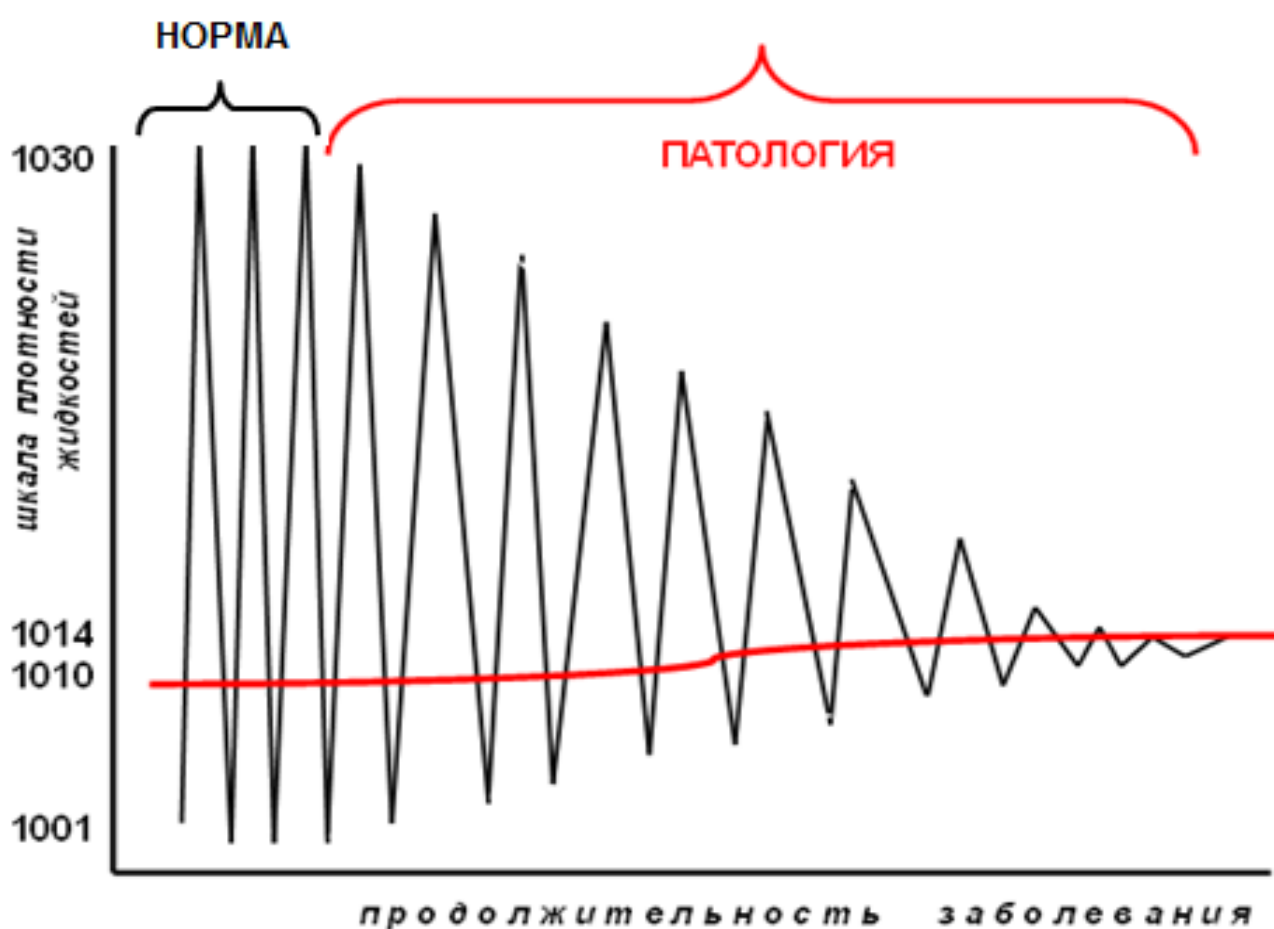


Рис. 3.7. Гипотетическая динамика крайних значений плотности мочи при прогрессировании ХПН в случае трансформации нефронов в непроницаемые структуры, экскретирующие мочу, идентичную по плотности плазме крови. Красная линия — удельный вес плазмы крови.

В действительности наблюдается иная динамика крайних значений плотности мочи: при относительно быстром в ходе заболевания снижении максимальных значений удельного веса мочи цифры минимального удельного веса не "подтягиваются" к значениям плотности плазмы крови, а остаются ниже их, вплоть до финиша терми-

нальной ХПН, свидетельствуя об образовании гипотоничной мочи, то есть о продолжающейся работе механизма гипотонической осморегуляции (рис. 3.8).

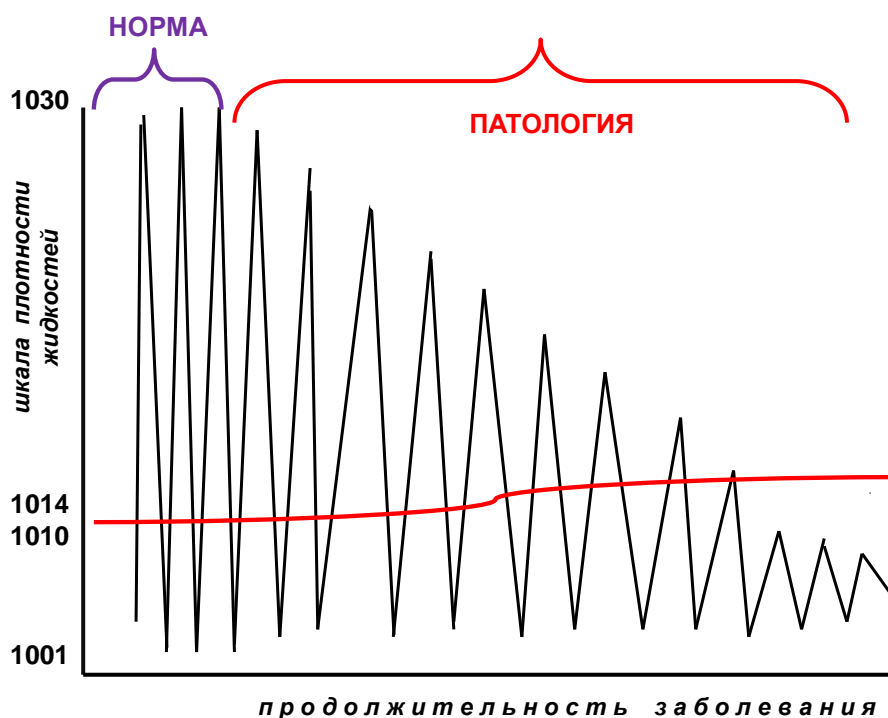


Рис 3.8. Фактическая динамика крайних значений плотности мочи при прогрессировании ХПН, свидетельствующая о сохранности почечного механизма гипотонической осморегуляции, проявляющегося в низких цифрах плотности мочи. Красная линия – удельный вес плазмы крови.

Можно даже сказать, что функция образования осмотически свободной воды сохраняется до конца жизни больного. Только относительно этой функции гипотеза интактных нефронов оказалась права.

Образование гипотонической мочи при ХПН было настолько очевидным фактом, не укладывающимся в представление об осмотической природе диуреза при ней, что на него не мог не обратить внимание сам основатель гипотезы интактных нефронов R. Platt, чтобы не дать ему какое-то объяснение. Ведь при осмотическом диурезе осмоляльность мочи всегда несколько выше таковой плазмы крови в связи с активацией им функции $T_{H_2O}^C$.

Излишняя вода, приводящая к разведению мочи, могла, по R. Platt, секретироваться почечными канальцами, коль скоро процесс секреции принимает участие в выведении, к примеру, ионов калия. Для аргументации высказанного предположения об активной секреции воды канальцами почки R. Platt сослался ещё на образование мочи агломерулярными почками костистых морских рыб. У этих рыб, кровь которых имеет осмотическое давление, равное осмоляльности

окружающей среды (≈ 1000 мосм/кг H_2O), проблемы гипергидратации не существует, а потому нет потребности в клубочковой фильтрации, а, значит, и в гломерулах. Моча у этих рыб образуется только процессом секреции в почечных канальцах, естественно в виде раствора. R. Platt полагал возможность такого же способа образования дополнительной воды в почке у больных ХПН.

Фактически это было возвращением к теории С. Боумена о том, что некоторое количество воды может секретироваться канальцами, объясняя способ образования гипотонической мочи. Однако, по замечанию W. Brodsky [335], после создания фильтрационно-реабсорбционной теории мочеобразования А. Кешни и экспериментальных микропункционных работ А. Ричардса о связи диуреза с величиной артериального давления в изолированном нефроне [467] физиология почки стала придерживаться представлений о пассивном перемещении воды в почке, по градиенту осмотических сил, а не наоборот, тем более, что механизма активного перемещения воды в организме против сил осмотического давления не было открыто. Как уже говорилось, L Wesson и W. Anslow описали иной, чем секреторный, способ образования в почке осмотически свободной воды, создающей её гипотоничность.

Тем не менее, не понятые до конца процессы осмотического концентрирования и разведения мочи оставлял предположение о возможности внутрипочечного перемещения воды против осмотических сил путём секреторного процесса, приводя в одних случаях в образованию концентрированной мочи, в других – к гипотонической.

Лишь после работ Н. Wirz et al. (1951) стало ясно, что и в этом случае вода из мочи перемещается по осмотическому градиенту, создаваемому высокой осмоляльностью мозгового слоя почки. Однако эти представления стали общепризнанными далеко не сразу. С. West et al. ещё в 1952 придерживались представлений о секреции воды в почечных канальцах [529]. Н.Е. de Wardener et al. ещё в 1954 году продолжали считать, что при образовании гипертонической мочи реабсорбция воды из канальцев совершается под влиянием АДГ против осмотического градиента [424].

Примечательно, что R. Platt во вступлении к первой Люмлеевской лекции, в которой излагались положения гипотезы интактных нефронов при ХПН, оставил за собой право очень свободной интерпретации выдвигаемых им положений, допуская возможность телеологической трактовки ряда физиологических процессов, то есть трактовки, противопоставленной объяснению естественными причинами.

В двух Люмлеевских лекциях понятие телеологического было использовано им 8 раз.

Итак. Приведенные клинические примеры свидетельствуют о начале функциональной дезорганизации в почке с функции, имеющей относительно молодой эволюционный возраст – $T_{H_2O}^C$. Несмотря на малочисленность клинических публикаций по определению $T_{H_2O}^C$ при функциональной почечной декомпозиции, эволюционная физиология почки позволяет клинические данные о прогрессирующем снижении концентрационной способности почки при хронических диффузных нефропатиях интерпретировать как постепенное необратимое угасание функции $T_{H_2O}^C$.

Характер хронической нефропатии может влиять лишь на время начала нарушения этой функции, на её выраженность и на скорость угасания, но не на первоочередность её нарушения относительно функции S_{H_2O} и остальных функций почки. Нозологически обусловленное, например при пиелонефритах или интерстициальных нефритах, первоначальное поражение канальцев и интерстиция мозгового слоя, в которых локализована противоточно-множительная система и функциональное состояние которой определяет, как теперь понятно, мощность функции $T_{H_2O}^C$, приводит и к более раннему, и к более выраженному её нарушению, в клинических условиях косвенно определяемой по снижению концентрационной способности почки. Диапазон вариации функциональных осмотических показателей почки по мере угасания функции $T_{H_2O}^C$ снижается.

Полная потеря функции $T_{H_2O}^C$ приводит к несостоятельности почки продуцировать мочу с осмоляльностью выше таковой плазмы крови, при которой отношение U_{osm}/P_{osm} становятся $\leq 1,0$. ХПН сопровождается гиперАДГемией в результате и нарушения его клиренса почкой, и реакции организма на повышающуюся осмоляльность плазмы крови в связи с ретенцией мочевины. Но почка остается резистентной в АВП (АДГ) в связи с органическим нарушением в механизме гипертонической осморегуляции – развитием склероза интерстиция, снижения осмоляльности мозгового слоя, органическими изменениями в канальцевом эпителии [448, 456, 522].

Про полной утрате функции $T_{H_2O}^C$ функция S_{H_2O} остаётся единственной, осуществляющей осморегуляцию, а потому способной, теперь и к месту и не к месту, не сообразуясь с показателями осмоляльности мочи и запросами системы осморегуляции, лишь продуцировать только гипотоническую мочу, постоянно дегидратируя организм, аналогично естественному функционированию почек у пресноводных субмаммальных животных, располагающих единственным,

гипотоничным механизмом осморегуляции, способным выводить осмотически свободную воду вне зависимости от осмоляльности плазмы крови. Фактически речь идет о функциональной рекапитуляции способа мочеобразования предков млекопитающих, к которой можно отнести и способ образования мочи, обозначенный Ю.В. Наточиним как аутакоидоз.

Аутакоидоз при ХПН как филогенетически древний почечный механизм осморегуляции объясняет почечный патогенез потери соли, хорошо известный клинике по развитию при хронических диффузных нефропатиях так называемой сольтеряющей почки.

Но гиперПГЕ₂обусловленный салурез не раскрывает гидрурической в целом сущности аутакоидоза как механизма противостояния гипергидратации у пресноводных субмаммальных животных, предполагающего повышенный C_{H_2O} . В приводимых же выше работах о характере диуреза при ХПН обнаруживалась его зависимость от содержания в моче ПГЕ₂ и выраженности натрийурии, но ничего не говорилось о доле в моче осмотически свободной воды и её экскретируемой фракции. Снижение реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона, протекающее на фоне водонепроницаемости этих структур, обусловленных ПГЕ₂, приводит к уменьшению образования осмотически свободной воды, что придаёт диурезу черты солевого диуреза. Но при этом уменьшается поступление натрия в мозговое вещество почки и снижается его осмоляльность, что увеличивает количество осмотически свободной воды, избежавшей реабсорбции из собирательных трубок, придавая тем самым мочеобразованию черты водного диуреза. Кроме того, при ХПН на уровне собирательных трубок возникает ареактивность к АДГ со снижением величины $T_{H_2O}^C$, характерная для водного диуреза.

Развитие при хронических диффузных нефропатиях так называемых гидрурических нефритов, описываемых и Я. Бродом [23, с. 94] и Е.М. Тареевым [264, с. 393], имитирующих несахарный диабет, обильная полиурия в период восстановления диуреза при ОПН дают основание предполагать значительную долю осмотически свободной воды в диурезе при этих ситуациях, то есть развитие при них водного диуреза. Поэтому окончательная характеристика типа диуреза возможна лишь при сопоставлении величин диуреза, C_{H_2O} , $C_{Na}^{NaH_2O}$, C_{Na} , C_{osm} и экскретируемых фракций каждого из этих показателей.

Тем не менее, даже без знания соотношений натрийсвязанной и безнатриевой воды в диурезе при ХПН можно говорить о том, что натрийуретическая способность почки при ней также претерпевает функциональную рекапитуляцию, становясь аналогичной таковой

почкам нижестоящих, чем млекопитающие животные. Солевой диурез, в котором осмотическим фактором является натрий, как разновидность осмотического диуреза должен вызывать повышение $T_{C_{H_2O}}$, свидетельствуя о сохранной способности почки к отдельной экскреции натрия и воды. При ХПН этого не наблюдается, функция $T_{C_{H_2O}}$ исчезает, замещаясь функцией S_{H_2O} , возникает полиурия, свидетельствуя о потере почкой способности к отдельному выделению натрия и воды.

3.4.3. Место секреторного процесса в функциональной рекапитуляции при ХПН

Еще одним примером и преимущественности в истории развития, и сопряженной с ней бóльшей устойчивости в патологии тех структурных элементов функциональной системы, которые обладают бóльшим эволюционным возрастом, является продолжительная сохранность при функциональной почечной декомпозиции мощности секреторного процесса. В почке млекопитающих и человека он считается остатком филогенетического древнего способа образования мочи, свойственного пронефросу низших червей, который начиная с филогенетического уровня высших червей был заменён на принцип двухэтапного образования мочи.

Ранее уже приводилась аргументация Ю.В. Наточина гомеостатических преимуществ двухэтапного процесса образования мочи по сравнению с одноактным, которым является процесс секреции. Но роднят эти способы мочеобразования, по Ю.В. Наточину, единые молекулярные основы транспорта натрия в клетке, на основе которых в одной ситуации, оказывающейся менее совершенной, возникает секреторный процесс с его энергетически затратным переносом ионов против электрохимического градиента, а в другой, более совершенной ситуации, – принцип двухэтапного образования биологических жидкостей с перемещением ионов энергетически выгодными механизмами ионного обмена [146, с. 212]. Но в любом случае системы активного транспорта секреторирующих клеток нуждаются в наличии определенных концентраций натрия как со стороны базолатеральной и апикальной (люминальной) мембран нефротелия, так и внутриклеточного его содержания [161].

Наиболее демонстративно устойчивость секреторного процесса при развитии патологии проявляется по способности почки при ХПН сохранять кислотно-щелочное (основное) равновесие. Порой эту

функциональную способность почки по значимости для организма приравнивают к обеспечению осмотического гомеостаза, поддержания объёмов жидкостей тела или водно-солевого равновесия на том основании, что смещение значений рН крови на несколько десятых долей в кислую или основную сторону от крайних значений нормы – 7,36-7,44 – угрожает жизни человека. Но при этом нельзя забывать, что речь идёт о десятых долях десятичной логарифмической шкалы значений показателей состояния, а не абсолютных их значениях. Наиболее жестко охраняемой константой является всё же осмоляльность плазмы крови.

Изучение способности почки по выделению кислот и оснований началось, в отличие от осморегуляции, после первого десятилетия XX века. Уже давно установлено, что при ХПН секреция ионов водорода имеет нулевой баланс, и только с приближением уремии он становится положительным, что приводит к уремическому метаболическому ацидозу в связи со снижением способности почки экскретировать ионы H^+ . Ацидоз при ХПН развивается при снижении СКФ до 25 мл/мин [283]. В клинических публикациях определение плазменных и мочевых исходных показателей кислотно-основного состояния и после нагрузочных проб проводится обычно у пациентов уже с азотемией [223, 226].

Я. Брод (1960), изучавший у больных пиелонефритом соотношение нарушений способностей почки по концентрированию мочи и сохранению кислотно-щелочного равновесия, пришёл к заключению, что хотя обе эти способности локализованы в дистальном сегменте нефрона, " ... между нарушениями обеих функций нет непосредственной связи; ... способность к антиосмотической реабсорбции воды нарушается раньше, чем способность обменивать натрий на аммиак и водород" [23, стр. 100].

К такому же выводу – о сохранности ещё функции по обеспечению кислотно-щелочного равновесия (КЩР) при уже нарушении функции осмотического концентрирования мочи при хроническом компенсированном гломерулонефрите пришла М.Я. Ратнер и соавт. [223]. В другой публикации этого автора отмечено, что при хронических гломеруло- или пиелонефритах более выраженные нарушения показателей КЩР наблюдались при нарушении концентрационной способности почки, чем без таковой [226].

По обзорам литературы, дебаты и споры во второй половине минувшего столетия вокруг роли почечного фактора в обеспечении КЩР касались не столько факта относительно позднего при ХПН нарушения способности почки по ацидификации мочи, сколько кон-

кретных механизмов этого нарушения, что может объясняться нозологическими особенностями нефропатии и степенью их активности [209, 283]. Чаще пишется, что при ХПН больше страдает секреция NH_4^+ , чем образование и экскреция титруемых кислот и реабсорбция бикарбоната. У больных ХПН ацидоз по ряду характеристик соответствует проксимальному ацидозу с увеличенным анионным промежутком. Нефропатии с выраженными тубулопатиями и нарушением реабсорбции бикарбоната сопровождаются развитием ацидоза на более ранних стадиях ХПН, при более высоких значениях СКФ. Ацидоз в таком случае развивается при сниженном анионном промежутке и носит метаболический гиперхлоремический характер.

Приведенные факты позволяют говорить о том, что в иерархической лестнице почечных функций регуляция КЩР находится ниже функции осмотического гомеостаза с входящими в неё функциями гомеостаза натрия, воды и внутрисосудистого объёма. Такой последовательности описания функций почек придерживаются обычно все руководства по физиологии.

"Живучесть" секреторного процесса среди остальных процессов мочеобразования эмпирически давно установлена медициной. Поэтому методы диагностики, опирающиеся на секреторный процесс, используются не для диагностики начальных, ранних стадий функциональной недостаточности почки, а для выявления либо уже продвинувшихся в своём течении хронических нефропатий, либо для выявления очаговых, гнездных поражений в почке, сопровождающихся резким снижением или отсутствием в ткани проявлений жизнедеятельности – кист, аваскулярных или инфарцированных зон. В прошлом для этих целей в медицине широкого использовалось выделение красителей – фенолрот, конгорот; индигокармин; последний использовался при хромоцистоскопии для выявления практически нефункционирующей с одной стороны почки. При многих методах лучевой диагностики используются рентгеноконтрастные средства и радиофармакологические препараты, выделяющиеся из организма также процессом секреции.

В экспериментальных исследованиях на крысах показано, что односторонняя нефрэктомия сопровождается быстрым, в течение 3-4 суток, восстановлением размеров клубочковой фильтрации, реабсорбции натрия, протекающих на фоне значительного повышения секреции [60, 368, 397].

Примером не только продолжительной сохранности секреторного процесса в почке при патологии, а даже его активации при ней, является предположение некоторых авторов о возможности секреции мо-

чевины, поскольку её клиренс при ХПН может превышать клиренс эндогенного креатинина [265]. О секреции мочевины при ХПН у части больных сообщала по данным собственных наблюдений И.П. Ермакова, упоминая при этом публикации такого же содержания Fischer et al. (1959) и Arkin et al. (1940) [67]. Попутно можно заметить, что секреция мочевины наблюдается в почках некоторых земноводных (амфибий) [49, с. 114-117]. Также известно о том, что даже в нормальных условиях клиренс экзогенного креатинина обусловлен отчасти его секрецией в канальцах, усиливающейся при ХПН [297].

Причиной бóльшей функциональной устойчивости секреторного процесса при нефропатиях является, скорее всего, осуществление его преимущественно элементарными физико-химическими процессами, а не регуляторными нейрогуморальными реакциями целостного организма, о чём свидетельствует физиологическая литература.

В некоторой активации в организме при ХПН секреторного процесса, клинически проявляющейся секрецией мочевины слизистой желудка и 12-перстной кишки, эпителием серозных оболочек, преимущественно перикарда и брюшины, проступает филогенетическая древность секреторного процесса, остающегося у организма единственным и последним способом коррекции физико-химическими силами, а не регуляторными актами уже существенно нарушенного биохимизма внутренней среды организма. По своему биологическому содержанию активацию секреторного процесса можно тоже трактовать как функциональную рекапитуляцию.

Поскольку функциональное обследование почек включает информацию о разных процессах и функциях, оценка их и корреляции между ними должны учитывать их неоднозначную диагностическую информативность, связанную с их эволюционным возрастом.

3.4.4. Облигатность полиурии при ХПН как рекапитуляции клубочкового типа регуляции мочеобразования

Ещё одним примером функциональной рекапитуляции может служить, по-нашему, постепенная по ходу развития функциональных нарушений замена нормального, канальцевого типа регуляции образования мочи на клубочковый.

Принцип 2-этапного образования мочи возник с появлением животных, приобретших вторичную полость тела. Появление процессов ультрафильтрации – первоначально в полость целóма – и реабсорбции в канальце произошло, вероятно, одновременно. Но сравнитель-

ная физиология почки свидетельствует о том, что совершенствование её как органа осморегуляции совершалось под знаком всей бóльшей и бóльшей значимости для осморегуляции зрелости канальцевой части нефрона, а в нём – его дистального сегмента и собирательных трубочек. Поэтому в почках млекопитающих и человека филогенетически более молодым считается процесс канальцевой реабсорбции. Процесс ультрафильтрации, обеспечивающийся преимущественно физико-химическими процессами, совершенствовался больше в количественном, чем в качественном отношении. Поэтому можно говорить о том, что типы регуляции диуреза имеют разные эволюционные возрасты: клубочковый тип регуляции более древен, чем эволюционно молодой канальцевый тип регуляции мочеобразования, окончательно сформировавшийся лишь у млекопитающих и человека.

Однако в работах Ю.В. Наточина по изучению у больных ХПН связи между величинами СКФ и диурезов отсутствуют, поскольку зависимость между ними вскрывается другим приёмом – определением соотношения диуреза с показателем клубочково-канальцевого равновесия. Последнее определяется величиной экскретируемой фракции ультрафильтрата (в %), то есть избежавшей реабсорбции и превратившейся в мочу. В пробе Реберга-Тареева определяется величина реабсорбции, а недостающее до 100% значение есть выраженная в % доля диуреза относительно величины СКФ. В норме экскретируемая фракция ультрафильтрата составляет 1-2%.

В публикации Ю.В. Наточина и соавт. [225] у больных ХПН со средним значением СКФ в 17 мл/мин величины минутного диуреза у обследованных контрольной группы и больных ХПН составили 0,57 и 0,84, а экскретируемые фракции ультрафильтрата (в %) – 0,44 и 5,5 соответственно. При информации о величине диуреза и СКФ рассчитать экскретируемую её фракцию не представляет труда.

Прогрессирующее смещение клубочково-канальцевого баланса в сторону клубочковой фильтрации по мере прогрессирования почечной недостаточности означает относительно более быстрое нарушение процесса канальцевой реабсорбции, чем процесса клубочковой фильтрации. Генез этой диспропорции понятен – совершенная канальцевая реабсорбция как эволюционно более позднее образование требует более "оранжерейных" условий для своего обеспечения, чем клубочковая фильтрация, подчиняющаяся в своём осуществлении лишь механическим и физико-химическим силами.

Поскольку нарушения двух процессов не паритетны, как это ориентировочно представлялось на рис. 3.1 (с. 168), реальное взаимоотношение этих процессов в ходе развития почечной недостаточности

выражается рисунком 3.9, показывающим относительное преобладание выраженности нарушения процесса канальцевой реабсорбции над нарушением процесса клубочковой фильтрации.

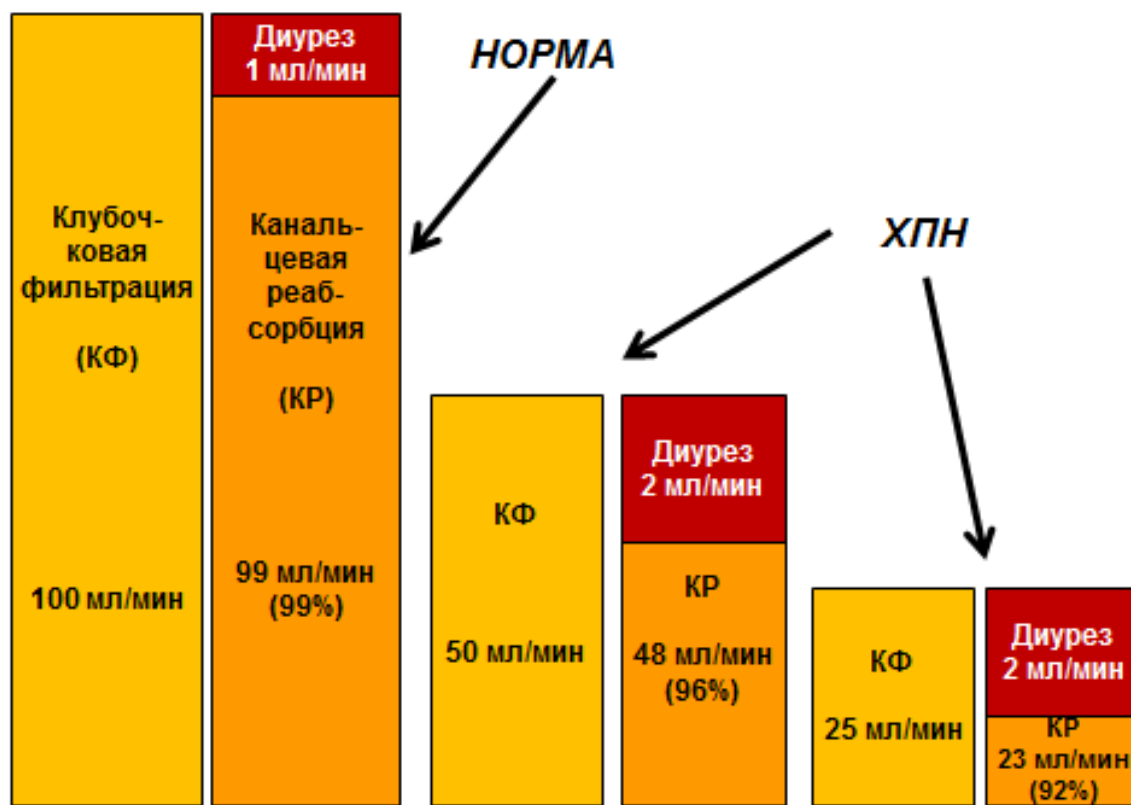


Рис. 3.9. Величина диуреза относительно размеров клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции в норме и при ХПН, сопровождающейся сменой канальцевого типа регуляции мочеобразования на клубочковый.

Иными словами, по мере прогрессирования функциональной недостаточности величина диуреза начинает все в больше и больше определяться размерами клубочковой фильтрации, вытесняющей филогенетически молодой канальцевый тип регуляции мочеобразования, свойственный млекопитающим. Утрачивающееся параллельно прогрессированию клубочково-канальцевого дисбаланса совершенство гомеостатичности, заложенной в самом принципе двухэтапного образования мочи, объясняет облигатность развития полиурической стадии в ходе развития функциональных нарушений и имитацию "значительных почечных резервов".

В поздних стадиях нефропатий функционирование почки напрямую определяется состоянием системной гемодинамики, определяющей размер почечного кровообращения, а тем самым – и объём клубочковой фильтрации, и величину диуреза. Адаптивная направленность артериальной гипертензии и анемии на увеличение коэф-

фициента ультрафильтрации диктует необходимость сдержанности в проведении гипотензивной терапии и коррекции анемии у таких пациентов.

Предположение о функциональных повреждениях в канальцах почек, опережающих при расстройстве почечных функций нарушение клубочков, совершенно не согласуется с гипотезой интактных нефронов, само название которой свидетельствовало об отсутствии сколько-нибудь серьёзной тубулопатии. Но это утверждение гипотезы шло вразрез с к тому времени уже давно установленной J. Oliver такой выраженной морфологической гетерогенностью оставшихся при ХПН нефронов, что "...почки, пораженные хроническим заболеванием, не могут больше считаться почками в обычном смысле, а являются коллекций разобщенных нефронов, отклоняющихся от нормы в хаотическом направлении" [136, с. 250; 437, 438].

Но в таком случае стереотипность функциональной дезорганизации почки, сводящаяся к потере ею концентрационной способности со способностью продолжительное время экскретировать в повышенном объёме мочи практически нормальное количество продуктов обмена, должна была носить случайный характер. Поэтому в угоду объяснения единообразия функциональных нарушений при ХПН как следствия осмотического диуреза, различия в анатомическом строении сохранившихся нефронов, выявленные J. Oliver, стали считать явлением более предполагаемым, чем реальным. Тогда же существующая в резидуальных нефронах выраженная гипертрофия и дилатация выглядели как адаптация к повышенному току мочи и осмотическому диурезу [136, с. 251].

На сегодня нет, пожалуй, необходимости приводить доказательства реальности совершающихся при ХПН в клетках и ткани почек не только количественных, но и качественных, органических нарушений и потребности искать иное объяснение морфофункциональным взаимодействиям при функциональной декомпозиции.

С полиурией при ХПН неразрывно связана трактовка её как компенсаторной, особенно укрепившаяся в клиническом сознании с появлением гипотезы интактных нефронов R. Platt и N.S. Bricker. Эмпирические наблюдения зависимости величины диуреза от количества принятой воды и способности почки с потоком выделяющейся из организма воды удалять растворённые в ней продукты обмена и чужеродные вещества, и тем в большем количестве, чем больше будет объём мочи, лежали в основе представления об экскреторной функции почки, не очень озадачивающегося механизмами перемеще-

ния воды в почке. Положительные эффекты введения в организм дополнительных объёмов жидкости с "дезинтоксикационной" целью в широком, собирательном смысле этого слова, поскольку почка дезинтоксикационной функцией не обладает, укрепляли убеждения в том, что субстанции, содержащиеся в моче, вымываются водой из организма, увлекаются потоком воды и экскретируются, хотя к началу XX столетия работами В. Пфэффер, Я. Вант-Гофф и других исследователей уже была установлена физическая природа осмотического давления, являющегося основной причиной пассивного перемещения жидкостей в организме по осмотическому градиенту, вслед за осмотическими веществами, а не наоборот.

Осмотическое притяжение как механизм перемещения воды было использовано эволюцией для создания повышенных размеров клубочковой фильтрации путём фильтрации в клубочках натрия, глюкозы и мочевины как наиболее сильных осмотиков, содержащихся в плазме крови, увлекающих с потоком ультрафильтра все субстанции плазмы крови, способные к фильтрации. Мочевина стала использоваться как осмотический диуретик уже в конце XIX века. До работ Н. Wirz et al. (1951), объяснивших механизм образования концентрированной мочи, возможность перемещения воды против осмотического градиента окончательно не была исключена, что и демонстрировало предположение R. Platt о секреции воды в проксимальных канальцах при ХПН.

Но вымывание водой из организма осмотических веществ, следование их за водой возможно только в том случае, если этот раствор, обладающий той или иной осмоляльностью, не будет испытывать возмущающего воздействия рядом расположенных объектов, обладающих ещё бóльшей осмоляльностью. В почке же и толстая восходящая часть петли Генле, и особенно стенки собирательных трубок обладают водо(не)проницаемостью, степень выраженности которой избирательно регулируется системными – АДГ, и локальными – ПГЕ₂ факторами. С потоком мочи из организма действительно могут вымываться осмотические вещества, приводя, к примеру, к деминерализации при продолжительном приёме пресной воды. При антидиурезе с потоком воды из собирательных трубок в интерстиций мозгового вещества увлекается часть мочевины.

Полиурия при прогрессирующей функциональной недостаточности должна обязательно развиваться в связи с дерепрессией клубочкового типа регуляции мочеобразования. Независимо от типа при ней диуреза – салуреза или водного диуреза, она будет содержать осмотически свободную воду, создающую гипотоничность мочи и поли-

урию. Никаких дополнительных ингредиентов, подлежащих экскреции, осмотически свободная вода не содержит, а только дегидратирует организм.

Но в клинической литературе простой ссылкой на функционирование почки в режиме осмотического диуреза образование в почке дополнительного объёма воды стало трактоваться как целенаправленная реакция организма, заодно с целенаправленной и компенсаторной для стимуляции диуреза задержкой продуктов азотистого обмена. М.С. Вовси, считавший эту полиурию компенсаторной, действительно полагал, что в почке образуется дополнительный объём воды, который увлекает за собой дополнительное количество задержавшихся в организме шлаков [38, с. 20-48].

Выше уже говорилось о том, что регулируемое организмом выделение воды в рамках функциональной системы осморегуляции достигается секрецией того или иного уровня аргинин-вазопрессина (АДГ). При этом связь между величинами диуреза и содержащимися в них осмотическими веществами отсутствует [291].

В публикации Н. Quirin et al. (1976) по контролируемому исследованию водного баланса у больных с ХПН было показано, что принудительный водный диурез не приводил к значительному увеличению экскреции мочевины по сравнению со спонтанным диурезом [452]. Диурез при приёме фуросемида, характеризующийся массивной потерей жидкости, сопровождался некоторым увеличением плазменных значений мочевины. Авторы пришли к выводу о практической бесполезности мероприятий по увеличению размеров диуреза у больных с ХПН, создающих для пациентов лишь дополнительные риски.

Но если представления о компенсаторном характере азотемии относительно ненадолго задержались в медицине, то представления о компенсаторной природе полиурии и никтурии укрепились в клиническом представлении. Но отношение к полиурии при ХПН как к компенсаторной, как к не столько органической, сколько функциональной, отодвигает время реальной оценки тяжести клинического состояния. Вместе с представлениями о компенсаторном характере начальной азотемии оно породило представление о так называемой "функциональной почечной недостаточности", "экзогенной, ложной хронической почечной недостаточности", в противоположность "истинной, эндогенной хронической почечной недостаточности", имеющей право на существование при полной функциональной, структурной и необратимой гибели не менее, чем 70% почечной ткани [21, с. 197-201]. Можно подумать, что естественный путь хрониче-

ских диффузных нефропатий к истинной почечной недостаточности минует стадии полиурии и начальной азотемии.

Полиурия при ХПН, не являющаяся реакцией функциональной системы осморегуляции, а потому и несообразующаяся с запросами осмотического гомеостаза, дегидратируя организм с развитием отрицательного водного баланса, имеет негативные последствия в виде повышения секреции аргинин-вазопрессина. Последний влияет, по Ю.В. Наточину, на клубочковую фильтрацию, вызывая не зависящее от ренина сокращение мезангиальных клеток, что приводит к уменьшению поверхности клубочковых капилляров и снижению коэффициента клубочковой ультрафильтрации [141]. К тому же вазопрессин обладает морфогенетическими потенциями, нежелательными для почки при ХПН.

L. Bankir et al. (1991) сообщили о том, что у крыс с экспериментально вызванной ХПН хронический водный диурез, ассоциирующийся со снижением $T_{C_{H_2O}}$ и выделением малоконцентрированной мочи, вызывал даже без диетических вмешательств относительно меньшую гипертрофию почечной ткани, меньшую степень протеинурии и системной артериальной гипертензии, меньшую выраженность нефросклероза и большую выживаемость животных [318]. Аналогичным эффектом обладала и малобелковая диета. Назначение высокобелковой диеты приводило к диаметрально противоположным последствиям. Поскольку величина $T_{C_{H_2O}}$ и концентрирование мочи вызываются вазопрессином, благотворное влияние низкобелковых диет и хронического водного диуреза авторы публикации связывают с уменьшением морфо- и структурообразующих эффектов вазопрессина, ориентируясь на его не плазменные уровни, а гидроосмотические эффекты. Впрочем, это не было новой информацией: по данным T. Addis et al. (1926) у молодых животных почечная гипертрофия вызывалась богатой белком пищей, а по L.L. MacKay et al. (1931) и J.H. Baxter et al. (1949) – она вызывалась даже назначением мочевины, но с меньшей степенью выраженности [308, 320, 398, 416].

Выше уже приводились данные M. Aihara et al. (2014), V.H. Gattone et al. (2003), X. Wang et al. (2005), V.E. Torres et al. (2004) о нефропротективном действии антагонистов V_2 -рецепторов и/или акваретика *tolvaptan* на моделях почек крыс, генетически ортологичных аутосомно-доминантному поликистозу почки человека [356, 399, 512, 515]. Дело конечно, не в водном диурезе как таковом и не в снижении концентрационной способности почки, а в развитии гипоАДГнемии при приёме достаточного количества воды. Нефропротективный эффект акваретиков связан с блокадой ими действия АВП (АДГ) как

митогенного, пролиферативного, морфогенетического агента, способствующего гипертрофии почки и нефросклерозу. Некоторыми авторами обсуждается возможность лечения аутосомно-доминантного поликистоза почки у человека равномерным в течение суток приёмом пресной воды как способа уменьшения плазменного уровня АВП, а тем самым – и митогенного действия цАМФ на почку [515].

Рекапитуляцию канальцевого типа регуляции мочеобразования можно заметить и в при других обстоятельствах, связанных с изменением не в состоянии почки, а в системе осморегуляции. Оживление клубочкового типа регуляции диуреза имеет место при космических полётах в первые дни невесомости или в модельных экспериментах невесомости, когда увеличение размеров почечного кровотока и клубочковой фильтрации сочетается не с увеличением, а с уменьшением реабсорбции и натрия, и воды, что приводит к 2–3-кратному увеличению диуреза с развитием отрицательных водного и электролитного балансов организма с уменьшением его гидратации [39]. Это связано с необходимостью избавления организма от воды, задержавшейся в организме под влиянием силы гравитации и ставшей излишней в условиях невесомости. После установления объёма внеклеточной жидкости на новом уровне система регуляции водно-солевого обмена стабилизируется и почка эффективно контролирует новый уровень гидратации организма.

Рекапитуляционными являются и изменения характера работы почки при физиологически, то есть нормально протекающей беременности: в первой её половине происходит увеличение размеров клубочковой фильтрации со снижением реабсорбции натрия [197, 274, 290]. В такой реакции просматривается оживление принципа клубочкового типа регуляции диуреза. При этом происходит повышение $T_{C_{H_2O}}$ и $T_{Na_{H_2O}}$. Оба процесса приводят к физиологической гипосмии и гипонатриемии, которые исчезают в течение нескольких дней после родов.

Ситуация несколько напоминает синдром неадекватной секреции АДГ, неадекватной состоянию небеременного организма, но, может быть, более адекватный состоянию беременности. Организм женщины, в которой зарождается новая жизнь, как бы стремится к характеру внутренней среды организмов далёких предков, обитавших в пресных водах. Возможно, что такой состав внутренней среды организма матери – с бóльшей обводнённостью её, но с уменьшенным содержанием натрия – более адекватен для развития эмбриона, и морфологически и функционально находящегося ближе к предкам, чем к дефинитивным формам млекопитающих [216].

Заключая все вышеизложенное, можно полагать, что устойчивость почечных процессов и функций определяется их филогенетическим возрастом, и вектор их прогрессирующего функционального упадка направлен в сторону эволюционно наиболее ранних состояний, свойственных низшим позвоночным, что представляет из себя функциональную рекапитуляцию, повторение истории развития только в обратной последовательности, повторение, конечно, не точных филогенетических копий функциональной организации предков, а тенденций и общих закономерностей развития.

При функциональной декомпозиции понятию функциональной рекапитуляции соответствует, по-нашему, постепенное угасание функции $T_{C_{H_2O}}$ с заменой её на функцию C_{H_2O} , превращающуюся в единственный почечный механизм осморегуляции; прогрессирующее нарушение клубочково-канальцевого баланса, то есть гомеостатической сущности принципа двухэтапного образования мочи с оживлением секреторного процесса в канальцах почки по мере нарастания выраженности этого дисбаланса; возврат клубочкового типа регуляции образования мочи; регресс несостоятельности почечных механизмов к отдельной экскреции натрия и воды, а также аутоаутоидоз.

Поэтому мы полагаем, что в случаях хронических прогрессирующих нефропатий о ХПН можно говорить не со стадии азотемии, а с началом снижения функции $T_{C_{H_2O}}$, в котором уже чувствуется дыхание будущей уремии.

Такая трактовка ХПН согласуется с представлениями о том, что $T_{C_{H_2O}}$ является основным интегральным показателем состояния осморегулирующей функции почки (Ю.В. Наточин), что $T_{C_{H_2O}}$ является наилучшим показателем совокупной работы всех составляющих почку элементов (С.Г. Боровой). Такая трактовка ХПН соответствует I ст. ХПН по классификации С.И. Рябова и Б.Б. Бондаренко.

Однако Ю.В. Наточин полагает, что кроме онтогенетического развития почки, повторяющего общие тенденции её развития в филогенезе, в клинических ситуациях не существует такой формы патологии, в которой восстановление функциональной способности почки было бы отражением эволюционного её развития [146, с. 206]. Ю.В. Наточин не говорит о возможности в рамках биогенетического закона прогрессирующего не восстановления, а ухудшения функций, о возможности трактовки функциональной дезорганизации как рекапитуляции в понятиях Д.Х. Джексона, М.И. Аствацатурова, Л.А. Орбели, В.А. Неговского, Г.Н. Крыжановского.

Ссылаясь на данные Т.Б. Церингера и В.М. Сигаревой (1966) о функциональных показателях почки в период восстановления ОПН,

полученных в условиях водного диуреза [284], Ю.В. Наточин пишет, что в этой клинической ситуации почка " ... при восстановлении функциональной способности проходит по существу те же этапы развития, как в онто- и филогенезе; ...таким образом в клинике удаётся наблюдать ту этапность в развитии функции почки, которая наблюдается в онтогенезе млекопитающих и филогенезе позвоночных" [146, с. 207].

С положением о феномене рекапитуляции в периоде восстановления диуреза при ОПН можно полностью согласиться и даже предполагать, что почечный трансплантат, пережив в той или иной степени ОПН, возвращается к жизни по той же дороге, по которой шло эволюционное становление почки млекопитающих, и по которой он уже прошел в период своего эмбрионального и ближайшего постнатального развития .

Действительно, в начале восстановления ОПН наблюдается рекапитуляция первоначального, клубочкового типа регуляции диуреза. Возобновление день ото дня нарастающих объёмов клубочковой фильтрации, не успевающих подвергнуться должному процессу канальцевой реабсорбции ещё недостаточно регенерированным канальцевым эпителием, приводит к стремительно и спонтанно увеличивающемуся день ото дня диурезу, достигающему до нескольких литров в сутки гипотонической мочи. Этот период в связи с большими потерями не только воды, но и электролитов, и всего остального, что фильтруется в почках, представляет опасность для организма и, представленный самому себе, не всегда ассоциируется с выживанием пациентов. По мере репарации канальцевого эпителия и восстановления процесса реабсорбции тип мочеобразования всё более и более приближается к канальцевому, нормализуя величину диуреза.

У некоторых больных восстановление реабсорбционной способности канальцев при ОПН может оказаться неполным, и это относится к восстановлению функции $T_{H_2O}^C$, опять-таки как филогенетически самой молодой. У пациента остаётся лёгкий дефект функции осмотического концентрирования мочи – своего рода приобретенный почечный несахарный диабет, не представляющий опасности и не прогрессирующий возможно также с не полностью восстановившейся способностью по реабсорбции натрия.

Биогенетический закон в клинике восстановительного периода ОПН – и рекапитуляция клубочкового типа регуляции диуреза, и механизма гипотонической осморегуляции, и неспособности почки к отдельной экскреции натрия и воды – протекает здесь в гротескном

масштабе. Однако и у субмаммальных животных водный диурез сопровождается тоже натрийурезом.

Имеются, по-нашему, основания также предполагать, что ОПН демонстрирует повторение закономерностей эволюционного развития почечных функций осморегуляции не только в период восстановления диуреза. По данным S.M Baek et al., у 114 пациентов с послеоперационной ОПН в течение 28 – 42 часов до развития азотемии произошло снижение величины $T_{H_2O}^C$ до нуля [370]. У 15 из них развитию анурии предшествовало появление S_{H_2O} . Получается, что при развитии ОПН нарушение осморегуляции совершается в той же последовательности, что и при ХПН – от утраты функции $T_{H_2O}^C$ к замещению её функцией S_{H_2O} , – только в значительно ускоренном режиме. Восстановление $T_{H_2O}^C$ опережало начало купирования азотемии. Авторы публикации на основе показателей $T_{H_2O}^C$ разработали критерии предикторов развития ОПН.

Следует согласиться с положением Ю.В. Наточина о том, что сходство онтогенетического и филогенетического развития проявляется лишь в общих тенденциях развития, а не в онтогенетическом копировании филогенетических оригиналов. Причину тому можно видеть, по-нашему, в том, что рекапитуляция в ходе развития патологического процесса совершается в условиях сохраняющихся морфологических и функциональных надстроек более поздних периодов развития. К рекапитуляции не стоит относиться как к зеркальному повторению последовательности и содержания событий, разворачивающихся в случае просмотра киноленты в обратной последовательности.

Вероятно поэтому аутокоидоз как механизм противостояния гипергидратации у пресноводных субмаммальных животных, использующий для создания осмотически свободной воды повышенную нагрузку натрием дистальных сегментов нефрона, у млекопитающих и человека с колоссальным внутрипочечным оборотом натрия приводят к салурезу, затеняющему процесс образования осмотически свободной воды, которая всё равно образуется и объясняет образование осмоляльности мочи ниже таковой плазмы крови. Исходя из гидрурического предназначения гломерулярной почки пресноводных предков позвоночных, гидрурической направленности локальных простагландиновых механизмов осморегуляции, а также продукции почкой при ХПН мочи с осмоляльностью ниже таковой плазмы крови мы полагаем, что сущностью функциональной дезорганизации почки при ХПН в нашем понимании является рекапитуляция не аутокоидоза, а гидрурической функции почки.

В собственном исследовании у 158 пациентов с диффузными паренхиматозными нефропатиями в процессе функциональной дезорганизации почки была найдена достоверная корреляция величины диуреза с значением клиренса безнатриевой воды в сочетании с рекапитуляциями клубочкового типа регуляции диуреза и натрийуретического режима функционирования почки [218].

Данные получены при обследовании пациентов, отобранных по критерию наличия клиренса безнатриевой воды при обычном водном режиме, поскольку при снижении СКФ менее 25 мл/мин/1,73 м² пл. пов. тела почка переставала функционировать в режиме транспорта безнатриевой воды. Безнатриевая, а не осмотически свободная, вода была выбрана функциональной характеристикой в связи с тем, что в развёрнутых стадиях ХПН секреция мочевины приводит к повышению осмоляльности мочи, которая искажает показатели, характеризующие состояние противоточно-множительной системы.

Распределение пациентов по стадиям ХПБ, стратифицируемых по уровням СКФ, рекомендованных К/DOQI-2002, представлено в табл. 3.5

Таблица 3.5. Стратификация стадий ХПБ по уровню СКФ

Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ² пл. пов. тела)	n	Медиана, 25-й и 75-й процентиля	Среднее и станд. ошибка среднего	Критерий U Манна-Утни между двумя любыми выборками
≥90,0	9	99,89 [91,01; 106,2]	100,3±3,29	< 0,000
≥60,0 – <90,0	52	70,79 [66,73; 77,79]	72,18±1,00	
≥30,0 – <60,0	73	50,89 [42,48; 54,37]	48,36±0,93	
<30,0	24	6,82 [3,56; 14,29]	9,19±1,62	

Небольшое количество пациентов с нормальными показателями СКФ связано с тем, что при отсутствии функциональных нарушений почка работает в режиме транспорта безнатриевой воды. Включенные в анализ 9 случаев с клиренсом безнатриевой воды представляли пациентов, принимавших скорее всего по каким-то мотивам в период исследования повышенные количества воды.

Развитие рекапитуляции клубочкового типа регуляции диуреза по мере прогрессирования функциональной дезорганизации почки выявлено регрессионным анализом связи размеров экскретируемой фракции СКФ (EF Ccr) с её объёмом (Ccr), которая (фракция) определялась (в %) как разность между 100% и R%, где R – величина реабсорбции, определяемая пробой Реберга-Тареева (рис. 3.10).

В норме величина EF Ccr, представляющая собой объём минутного диуреза относительно размеров СКФ, составляет 1-2% и остается таковой до уменьшения СКФ примерно на 50%. После этого вели-

чина диуреза все большее и более начинала определяться размерами СКФ.

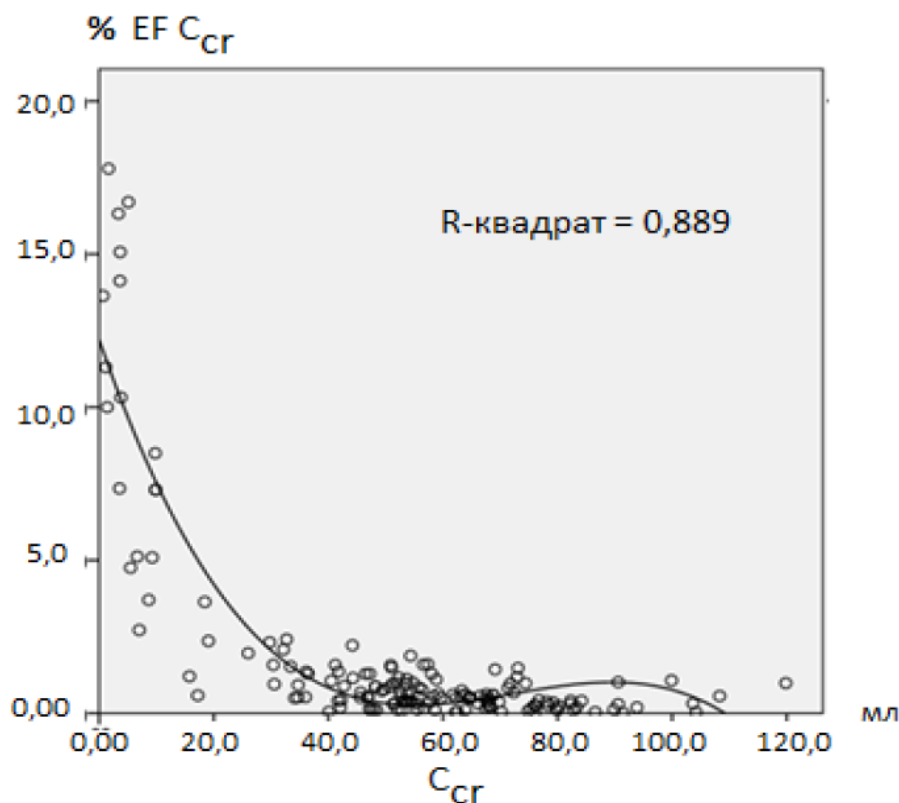


Рис. 3.10. Связь (кубическая) экскретируемой фракции СКФ ($EF C_{Cr}$) с величиной СКФ (C_{Cr}). По оси абсцисс – СКФ (в мл/мин/1,73 м² пл. пов. тела). По оси ординат – экскретируемая фракция СКФ (в %).

Такая же связь была выявлена и для почечного механизма натрийгомеостатической функции почки, изученной по экскретируемой фракции натрия ($EF C_{Na}$). $EF C_{Na}$ оставалась нор-

мальной в пределах сохранности $\approx 50\%$ почечной ткани (рис. 3.11).

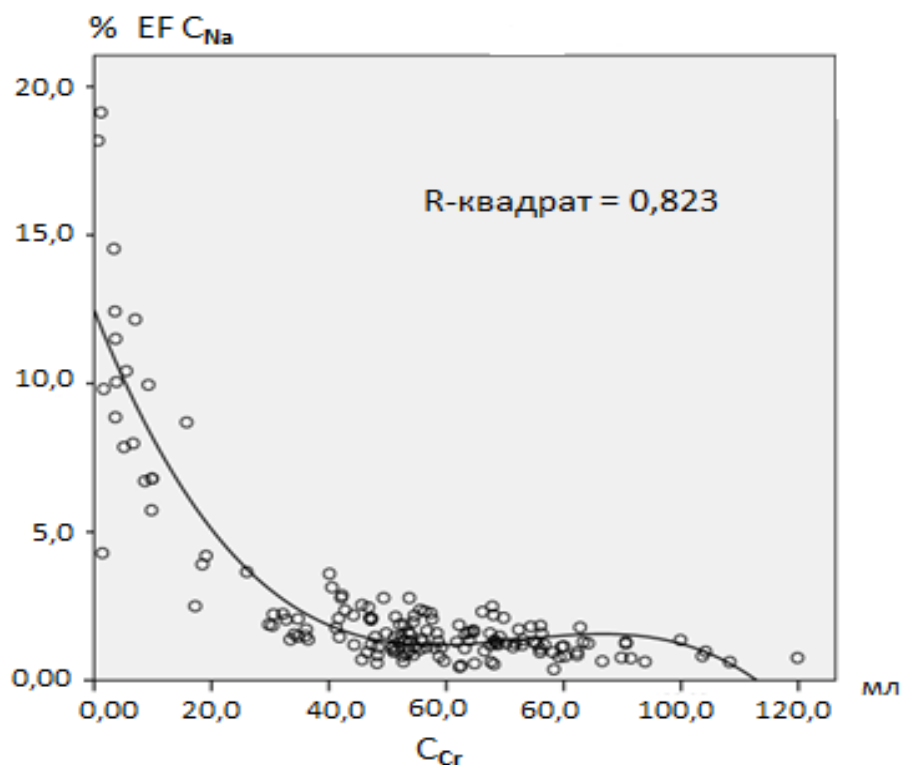


Рис. 3.11. Связь (кубическая) экскретируемой фракции натрия ($EF C_{Na}$) с СКФ (C_{Cr}). По оси абсцисс – СКФ (в мл/мин/1,73 м² пл. пов. тела). По оси ординат – экскретируемая фракция натрия (в %).

При бóльшей утрате массы функционирующей паренхимы начиналась почечная потеря натрия, немотивированная запросами системы осморегуляции.

Почти тождественные связи размеров диуреза и $EF C_{Na}$ с величиной СКФ на стадиях развёрнутой ХПН как будто подтверждали предположение о солевом характере диуреза

в этом периоде заболевания. Однако такая же зависимость существовала между величиной СКФ и экскрецией безнатриевой воды (C_{NaH_2O}) (рис. 3.12).

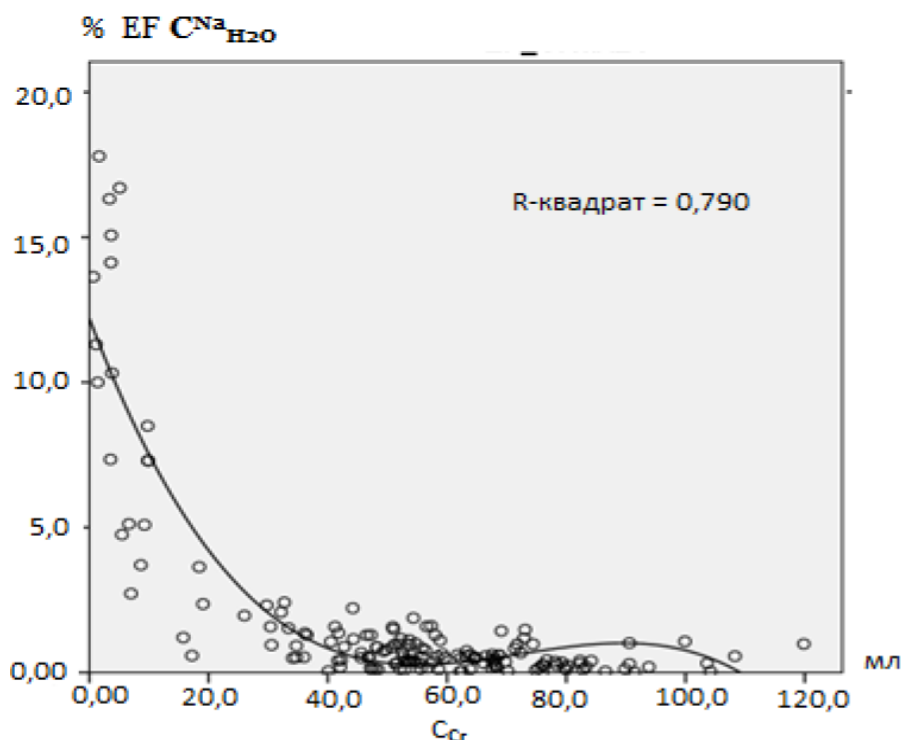


Рис. 3.12. Связь (кубическая) экскретируемой фракции безнатриевой воды ($EF C_{NaH_2O}$) с величиной СКФ (C_{Cr}). По оси абсцисс – СКФ (в мл/мин/1,73 м² пл. пов. тела). По оси ординат – $EF C_{NaH_2O}$ (в %).

ею воды (рис. 3.14)

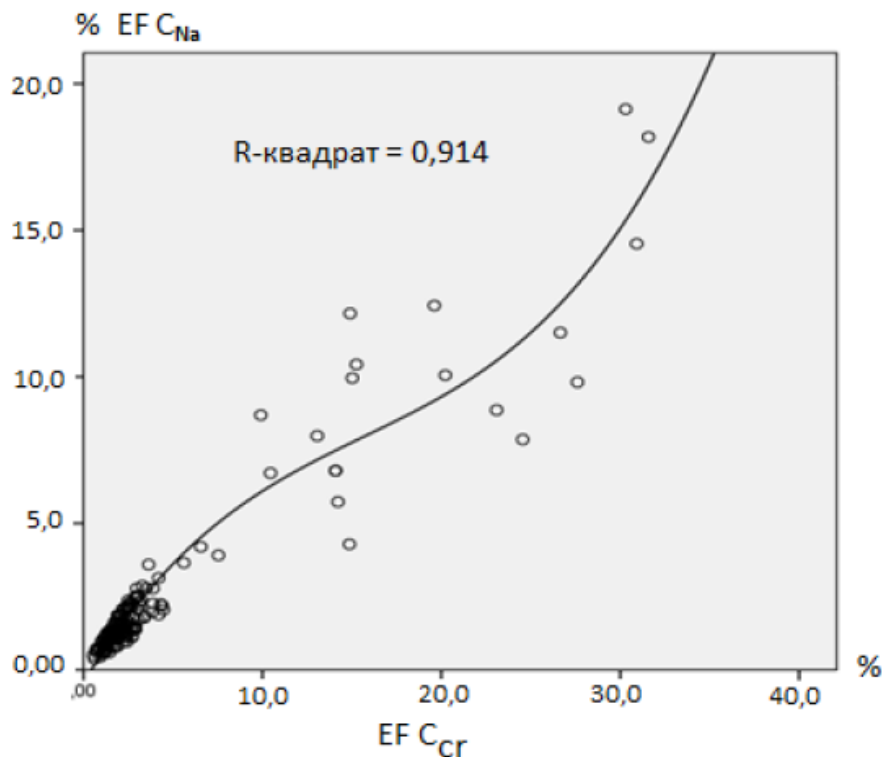


Рис. 3.13. Связь (кубическая) экскретируемой фракции натрия ($EF C_{Na}$) с экскретируемой фракцией СКФ ($EF C_{Cr}$) (в %). По оси абсцисс – $EF C_{Cr}$. По оси ординат – $EF C_{Na}$.

Связь между диурезом и экскретируемой фракцией натрия была достаточно высокой. Но ещё большей она оказалась с экскретируемой фракцией безнатриевой воды.

Приведенные данные оправдывают предположение о гидрурической направленности функциональной дезорганизации почки и рекапитуляции её водовы-

делительной функции, наиболее манифестно представлено в финале заболевания.

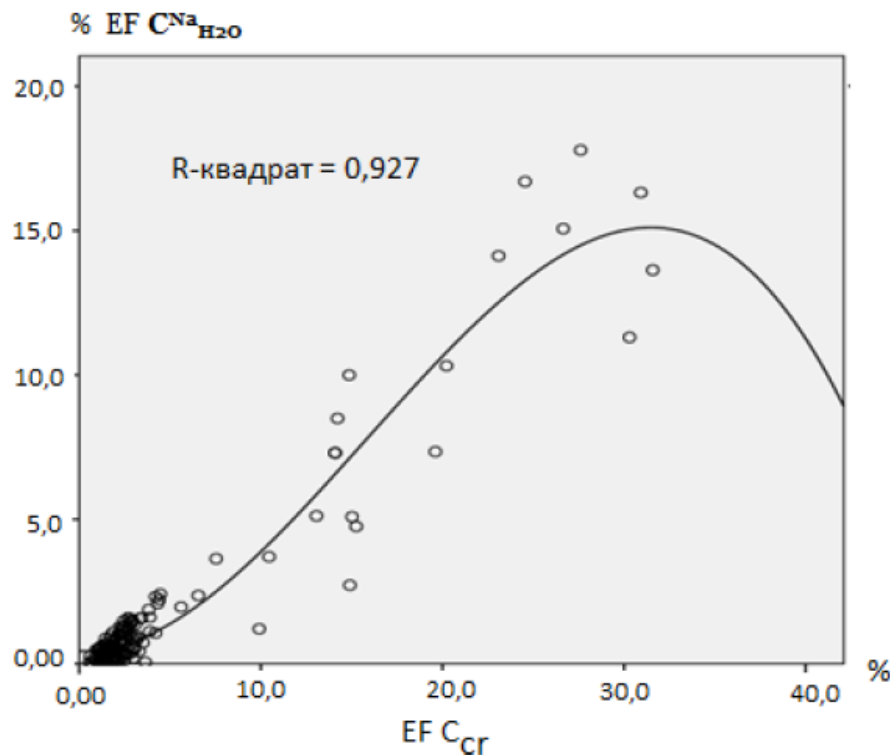


Рис. 3.14. Связь (кубическая) экскретируемой фракцией СКФ ($EF C_{Cr}$) с экскретируемой фракцией безнатриевой воды ($EF C^{Na}_{H_2O}$) (в %). По оси абсцисс – $EF C_{Cr}$. По оси ординат – $EF C^{Na}_{H_2O}$.

Гидрурическая направленность функциональной дезорганизации почки подтверждается величинами экскретируемой безнатриевой воды, особенно демонстративными на фоне абсолютных значений диуреза.

У 24 пациентов с 4-5 ст. ХБП среднее значение величины диуреза составляло $0,97 \pm 0,08$ мл/мин. У них же среднее значение экскретируемой фракции безнатриевой воды равнялось $16,26 \pm 1,77\%$ (то есть на 100 мл/мин ультрафильтрата), свидетельствуя о сохранности водовыделительной функции оставшихся нефронов.

Связь величин, представленная на рисунках 3.10-3.12 является аналогичной таковой, представленной на рис. 3.15, взятого из физиологического руководства [47] и демонстрирующего зависимость плазменной концентрации мочевины от её клиренса. Такая же зависимость связывает диурез – с концентрационным индексом мочевины и с осмотическим давлением мочи; очищение мочевины – с размером диуреза [47]; клиренс эндогенного креатинина – с его плазматической концентрацией [297].

Примерно одна и та же зависимость экскреции многих ингредиентов мочи, как в принципе нерегулируемых системой осморегуляции (креатинин, мочевина), так и ею регулируемых (натрий, осмотическое давление мочи), от величины СКФ после потери половины массы почечной паренхимы свидетельствует о том, что в этой ситуации функциональный контроль системы гомеостазирования над почечными механизмами функционирования уже полностью потерян. Поэтому признаки начальных почечных функциональных нарушений

должны находиться в области значений СКФ, превышающих 60 мл/мин/1,73 м² пл. пов. тела, но считающихся, по К/DOQI-2002, областью, ещё не заслуживающей внимания в связи с якобы нормальностью функциональных показателей.

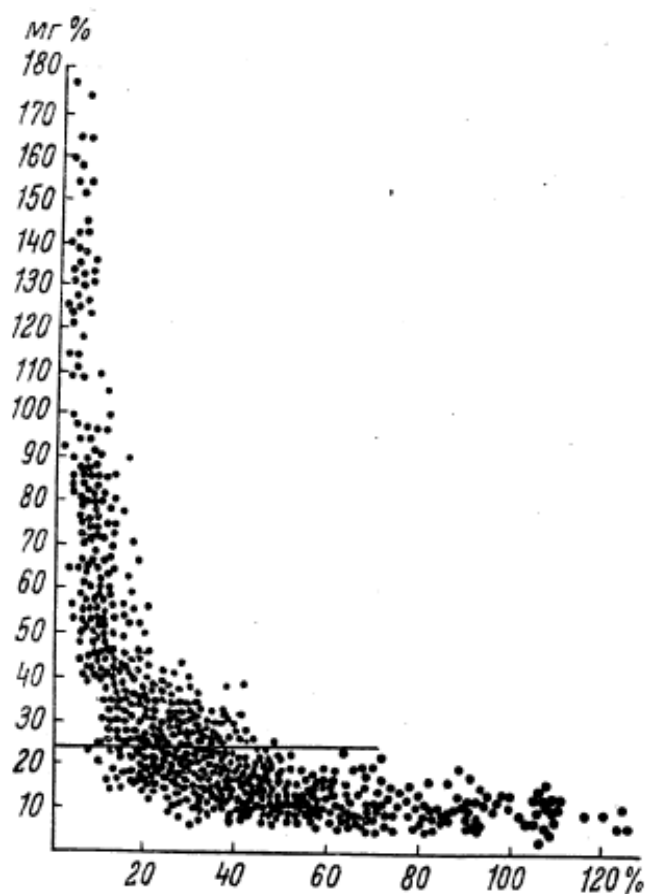


Рис. 3.15. Зависимость концентрации мочевины в крови от величины её очищения у больных нефритом. По оси абсцисс – очищение мочевины в процентах от нормы. По оси ординат – азот мочевины в миллиграммпроцентах. Горизонтальная линия – границы величин у здорового человека. (А.Г. Гинецинский, 1959; [47, с. 174].

Причина, по которой первоначально наступающие функциональные нарушения почки в виде потери способности экономить воду и натрий, не привлекают к себе внимания пациентов, заключается в первоначально лёгкой компенсации этих нарушений дополнительным приёмом воды и соли, инстинктивно осуществляющегося пациентами и остающегося без внимания до тех пор, пока

эти дополнительные потребления не обратят на себя внимание. Однако в экстремальных ситуациях дефекты функции почки по экономии воды обнаруживают себя незамедлительно.

Таким образом, при функциональной дезорганизации почки её механизмы участия в мочеобразовании – диурезе, осмо- и натрийурезе, гидрурезе, концентрационном процесс – претерпевают у млекопитающих и человека возврат (resp. – функциональную рекапитуляцию) к состояниям, аналогичным таковым у выделительных органов позвоночных предшествующих этапов филогенеза.

Исторически предопределена и последовательность этой рекапитуляции. Функция осмотического концентрирования мочи как филогенетически самая поздняя (т.е. эволюционно самая молодая) подвергается обратному развитию в первую очередь. Клинически эта закономерность проявляется в облигатности для хронически протекающих нефропатий любой этиологии первоочередного нарушения концентрационной способности почки, практически исчезающей уже в преддверии азотемии.

Гидрурическая способность почки как филогенетически первая (т.е. эволюционно самая древняя) представляет конечный пункт процесса рекапитуляции. Она не обнаруживает признаков своего нарушения даже в далеко зашедших стадиях ХПН, в связи с чем у больных продуцируется моча с удельным весом и осмолярностью ниже таковых плазмы крови. Вполне очевидно, поэтому, несостоятельность использования водной нагрузки для оценки функциональной способности почек, тем более – начальных её стадий. Живучесть в клинике этой пробы объясняется путаницей понятий диуреза и гидруреза. Использование же показателей минимального удельного веса мочи в качестве функциональной характеристики является, как показывает опыт, не более, чем данью традиции и инерции мышления.

Однозначная направленность функциональной дезорганизации почки в сторону раскрепощения гидрурической способности характеризует мочеобразование при ХПН как гидрурез, принимающий лишь на начальных её этапах некоторые внешние черты осмотического диуреза, пока это позволяют размеры клубочковой фильтрации.

Представления о больших функциональных резервах почки и целенаправленной перестройке её работы при функциональной дезорганизации – мнимые. Целесообразность работы нефронов при ХПН достигается случайно, самим принципом образования мочи двумя одновременно действующими разнонаправленными процессами. Процесс канальцевой реабсорбции как филогенетически более поздний нарушается в первую очередь, но нежелательные для гомеостаза последствия этого нарушения нивелируются до поры на уровне самой почки уменьшающейся величиной фильтрационной загрузки, что в целом имитирует целенаправленную якобы перестройку работы почек для обеспечения гомеостаза. Неудержимая ретенция продуктов азотистого обмена, практически выделяющихся только одним процессом клубочковой фильтрации, наглядно демонстрирует отсутствие какой-либо адаптивности в характере перестройки режима работы почки при ХПН. Гидрурическая направленность мочеобразования лишает и никтурию, и полиурию ореола компенсаторности. Говорить об адаптивности работы почки при ХПН можно лишь в том смысле, что функциональная рекапитуляция в своих стереотипных проявлениях не выходит за рамки исторически обусловленных процессов, бывших некогда приспособительными.

Закономерностям развития патологического процесса более всего соответствует классификация ХПН С.И. Рябова и Б.Б. Бондаренко, интуитивно перекликающаяся с историей развития почечных функций, а потому и свободная от гипнотизирующих представлений об

азотвыделительной способности почки как для неё основной. При паренхиматозных диффузных нефропатиях на пути поступательного развития функциональной дезорганизации, начавшейся с нарушения функции $T_{C_{H_2O}}$, появление азотемии означает не начальную, а уже далеко зашедшую почечную недостаточность.

3.5. Практические замечания к оценке функциональной способности почки по показателям удельного веса мочи

Разная устойчивость двух почечных функций осморегуляции – C_{H_2O} и $T_{C_{H_2O}}$, в своём возникновении разделённых сотнями миллионов лет, приводит к выводу об ошибочности отношения к этим функциям как к «сиамским» близнецам, как к разным сторонам некой парциальной функции, о чём уже говорил Я. Брод.

Никакой взаимосвязанности между этими функциями почки не существует, и нет никакого физиологического обоснования для исследования водовыделительной в клиническом понимании этого слова функции вслед за определением способности почки к концентрации, как это переписывалось из учебника в учебник в течение всего XX столетия.

Сохранность вплоть до терминального состояния функции C_{H_2O} , а, говоря по другому, – механизма гипотонической осморегуляции, а стало быть – и способности к образованию мочи с осмоляльностью ниже таковой плазмы крови, то есть гипотонической мочи, лишает определение гидрурической функции почки, то есть определение значений минимального удельного веса мочи диагностической информативности. Эта способность почки практически никогда не нарушается вплоть до терминального состояния, если под ней иметь в виду величину $EF_{C_{H_2O}}$, а не величину диуреза.

Правильнее для оценки показателей плотности мочи использовать не единую шкалу её показателей – от 1000 до 1040, как это принято в медицине, а две (рис. 3.16).

Одну, косвенно оценивающую функцию $T_{C_{H_2O}}$, известную в клинике как концентрационную, характеризующуюся показателями удельного веса мочи в его диапазоне от значений удельного веса плазмы крови до максимальных значений плотности мочи. И вторую, не имеющую клинического значения в оценке функциональной способности почки, характеризующую функцию C_{H_2O} , а на клиническом языке – функцию гипотонической осморегуляции или, что то же самое, способность к почки к разведению, – от уровня плотности плазмы крови до минимальных значений плотности мочи.

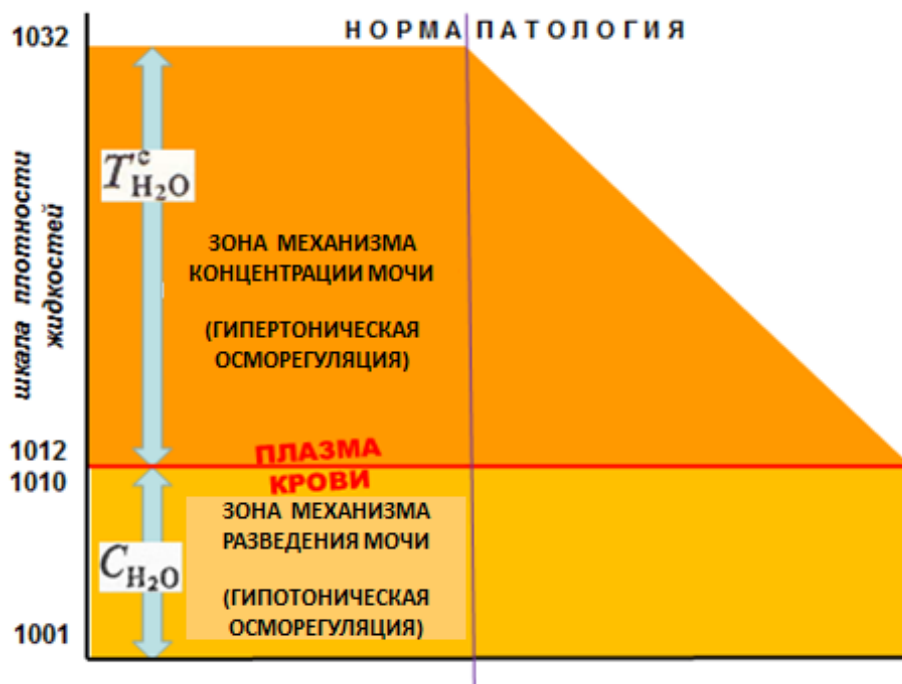


Рис. 3.16. Соотношение функций транспорта ($T_{H_2O}^c$) и клиренса (C_{H_2O}) осмотически свободной воды на шкале плотности мочи. Пояснение – тексте.

При хронических диффузных заболеваниях почки при любом состоянии концентрационной способности и после её потери почка, как это показано на рис. 3.5 (с. 215) из монографии Я. Брода, сохраняет неизменной способность к разведению, то есть к выделению гипотонической мочи. При водной (водяной) пробе нарушение выделения объёма принятой жидкости при хронических нефропатиях в период их ремиссии обусловлено преимущественно не нарушением почечных механизмов водовыделения, а нарушением в других органах, причастных к водному обмену, в том числе и в системе осморегуляции. При ХПН почечное нарушение выделения воды начнётся в ситуации, уже приближающейся к анефритической, но тогда определение способности почки по общему выведению воды из организма уже не будет иметь практического смысла.

Единственно информативным показателем сохранности функциональной способности почки по осморегуляции и функциональной способности в целом является сохранность механизма гипертонической осморегуляции, то есть $T_{H_2O}^c$, косвенно выражающегося в сохранности должных значений максимального удельного веса мочи. Для его определения не нужна проба Зимницкого: удельный вес мочи достаточно измерить в утренней порции мочи после хотя бы 24-часовой водной депривации. Эта проба, направленная на выявление начального нарушения в противоточно-поворотной множительной

системе почки, которое среди других почечных нарушений развиваются первым, удовлетворительно переносится пациентами. Проведение этой пробы при явных других признаках функциональной почечной недостаточности уже не имеет смысла.

Но переписывающаяся из учебника в учебник по нефрологии трактовка значения удельного веса мочи в 1018 как нормальное, позаимствованная у Н.Е. de Wardener более трёх десятилетий назад, расходится с представлениями физиологии, согласно которым даже у 69-летнего человека удельный вес мочи должен быть не менее 1026, а у 15-19-летнего – не менее 1032 [296, с. 74; 297, с. 287].

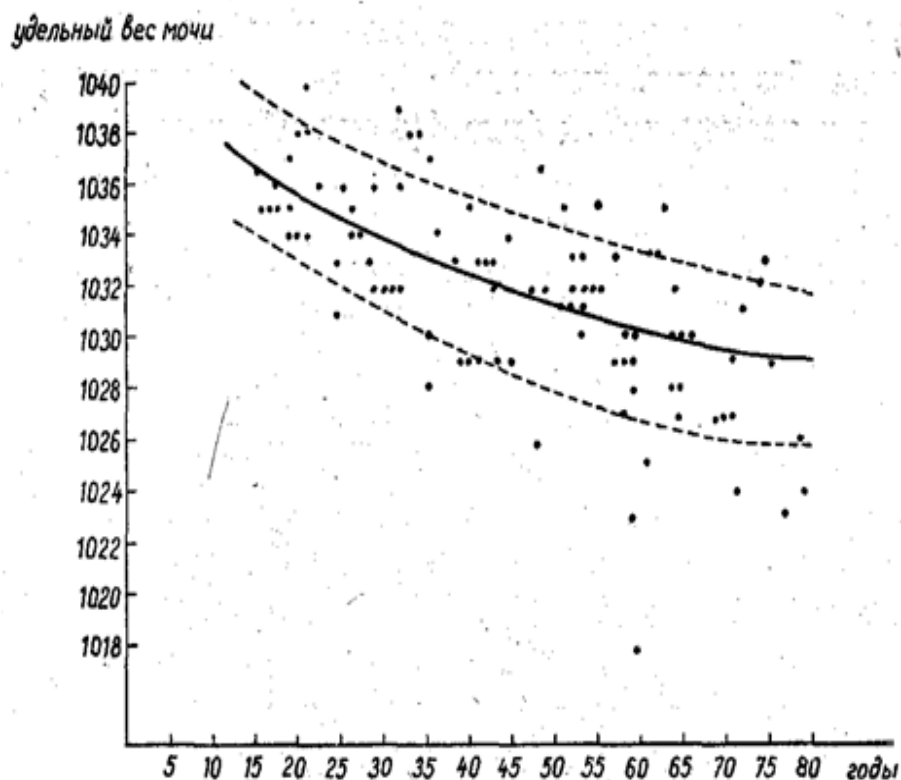


Рис. 3.17. Соотношение между возрастом и максимальным удельным весом мочи в условиях так называемой пробы на концентрацию. (О. Шюк, 1967; [296, с. 74]).

При этом физиология исходит из удельного веса мочи, образующегося при пробе с сухоедением. Клиника же ориентируется на показатели плотности мочи, продуцирующейся при обычном водно-пищевом режиме.

Правда, иногда говорилось, что если величина удельного веса мочи в 1018 или иная почему-то не устраивает врача, тогда определение плотности мочи следует повторить в условиях сухоядения. Но кого и почему будет не устраивать удельный вес в 1018, если он охарактеризован во всех учебниках, справочниках и руководствах по нефрологии как нормальная величина?

Следует заметить, что до введения автоматизированных способов определения удельного веса мочи, когда он измерялся урометром, его величина вообще не интересовала врачей, поскольку в анализах мочи вместо показателей её плотности часто проставлялась аббревиатура "м/м" – "мало мочи", которая не побуждала врачей к повторению анализа. Сейчас показания плотности мочи выдаются автоматически, но вряд ли их значения оцениваются врачами должным образом.

Одной из возможных причин благодушного отношения к величине удельного веса мочи в 1018 является произвольное допущение приёма пациентами повышенного количества воды в силу их конституциональных особенностей или лежащих на поверхности правдоподобных ситуаций. Но в этом круговороте – "много пьёт, а потому и много выделяет", или "много выделяет, а потому и много пьёт" – разобраться, что первично, а что вторично сопоставлением объёмов принятой жидкости, выделенной мочи и её удельного веса невозможно. Это осознал уже Ф. Фольгард, предложивший в 1910 году пробу с сухоедением, и, как уже говорилось, чутьём клинициста почувствовавшего осморегулирующую функцию почки как основную для неё.

Другой причиной "хладнокровного" отношения к показателям плотности мочи, особенно его максимальных значений, относится излишнее, как уже говорилось, потребление 1 литра воды в сутки, продиктованное не столько запросами системы осморегуляции, сколько привычкой и образом жизни человека, почему в общих анализах мочи примелькавшийся удельный вес её не более 1020 ассоциируется с нормальным функциональным состоянием почки.

Из-за отсутствия информативности у значений минимального удельного веса мочи вытекает заключение об ошибочности определения размахов удельного веса мочи как некоего функционального показателя, независимо от того, определяется ли он при пробе Зимницкого в суточном объёме мочи или отдельно в дневных и ночных её порциях. Определение этой разницы – не более чем математическая эквилибристика, не имеющая под собой никакого физиологического обоснования. Исходя из ошибочного представления о нормальной величине удельного веса мочи в 1018 и допустимого минимального веса мочи в 1001, нормальной величиной размаха удельного веса мочи считается значение 17. Вариация значений удельного веса мочи не говорит о сохранности функциональной способности почки, косвенным показателем которой может быть значение удельного веса мочи не ниже 1026.

Примером математического жонглирования цифрами удельного веса мочи для определения функциональной способности почки при пробах на разведение и на концентрацию мочи является так называемое функциональное число Бехера, представляющее сумму двух последних цифр максимального удельного веса при пробе на концентрацию, и одной сотой объёма мочи (или первых двух чисел величины диуреза), выделенной в течение 4 часов при пробе на разведение. Если диурез менее 1000 мл, то перед ним должна стоять цифра 0 (800 мл = 0800 мл).

Считается, что при нормальном функционировании почек число Бехера составляет 40. Меньшие значения означают нарушение функции и тем большее, чем меньше полученное число. Пропагандисты этого метода функционального исследования не уточняли, правда, функцию, о нарушении которой шла речь – осмотического концентрирования или осмотического разведения мочи потому, вероятно, что для них это одно и то же, о чём писал Я. Брод как о популярном в медицине представлении.

Теперь, по Б.И. Шулутко, значение числа Бехера составляет уже 30 и характеризует концентрационную способность почки [294, с. 40].

Необходимость знания максимальных значений $T_{H_2O}^C$ или максимального удельного веса мочи поднимает вопрос об условиях, в которых они должны определяться. До недавнего времени определение функциональных возможностей органа или функциональной системы рекомендовалось проводить в условиях функциональных нагрузочных проб, взять хотя бы пробу на разведение и концентрацию мочи. Физиология использовала осмотический диурез как функциональную пробу для получения реальных значений $T_{H_2O}^C$. Определение функционального почечного резерва белковыми нагрузками тоже является функциональной нагрузочной пробой. Каждый раздел внутренней медицины использует свои функциональные нагрузочные тесты – велоэргометрия; проба PWC₁₇₀; проба с бронхолитиками или с бронхоконстрикторами; глюкозотолерантный тест; ортостатические пробы; пробы с гипервентиляцией; масса фармакологических проб и проч., и прочее.

Однако в нефрологии в последнее время Ю.В. Наточин проводит положение о достаточности в клинике функциональных исследований в обычных условиях и отсутствии необходимости в нагрузочных тестах [25, 62, 113, 115, 116, 117, 129, 148, 178, 241]. Ю.В. Наточин полагает, что наибольшую информативность о функциональном состоянии органа или системы несут не крайние, фиксированные пока-

затели, полученные в неких экстремальных условиях, а диапазон вариаций функциональных показателей органа в естественных для организма условиях существования, и что чем шире диапазон показателей работы почки, тем лучше она может справиться с выполнением гомеостатической функции.

С этим можно согласиться лишь наполовину. Действительно, коль скоро почка выполняет гомеостатическую функцию, а условия существования организма постоянно меняются, сохранение постоянства биохимических констант внутренней среды организма возможно при функциональной лабильности механизмов гомеостаза, почему должна экскретироваться не монотонная, а варьирующая в своих показателях моча. Напротив, вариации констант внутренней среды организма должны быть минимальными. Однако сохранность максимальной, должной мощности функции органа или системы гарантирует возможность её вариаций, тогда как величина разброса показателей, которые не достигают должных максимальных значений, не гарантирует сохранности функциональной мощности. Вряд ли при полной сохранности функции $T_{H_2O}^C$ почка окажется неспособной выполнять свои функциональные обязанности. Монотонность её работы в таких случаях будет связана не с ней самой, а с патологией в системе регуляции, например с синдромом неадекватной продукции АДГ (АВП).

Препятствием к проведению функциональных нагрузочных проб могут быть лишь этические соображения, требующие безопасности для пациента проводимых диагностических процедур, к тому же действительно оптимизирующих критерии диагностики. Поэтому ряд авторов продолжает отстаивать положение о необходимости изучения функциональных показателей с использованием функциональных нагрузочных тестов [55, 56, 58].

3.6. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как морфологическая рекапитуляция

Последовательность развития признаков почечной функциональной дезорганизации, своей стереотипностью исключая их нозологическое, а потому и патоморфологическое предопределение, могла быть понята, по R. Platt и N.S. Bricker, с позиций лишь осмотического диуреза при условии функциональной интактности резидуальных нефронов. Только под таким углом зрения авторы гипотезы интактных нефронов видели упорядоченность в функциональной дезор-

ганизации при хронических заболеваниях почек, иначе представляющейся им хаосом. Другого критерия систематизации её признаков, создающего логику внутренних связей между ними, R. Platt и N.S. Bricker не видели.

Мы полагаем, что исторический подход к трактовке сущности функциональной декомпозиции, трактующий клинические функциональные нарушения как рекапитуляцию стадий эволюционного развития почки, удовлетворительно объясняет функциональное едиобразие Брайтовой болезни, лишенной как понятие конкретного нозологического содержания и сводящейся к хронической потере массы функционирующей паренхимы с развитием нефросклероза.

Дополнительным подтверждением предположения о клинических функциональных проявлениях как функциональных рекапитуляциях предшествующих этапов эволюционного развития мы считаем совершающуюся в почках при их хроническом заболевании рекапитуляцию морфологическую, протекающую в виде эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), тоже не несущую на себе печати нозологической принадлежности и ведущей к нефросклерозу. Однако изложению феномена ЭМТ надо предпослать некоторые пояснения.

На сегодня выраженность функциональных нарушений почки и их быстрое прогрессирование до терминальной ХПН связывают с тубулоинтерстициальным фиброзом. Но так было не всегда.

Отношение к почке как к сецернирующей железе (Л. Беллини; М. Мальпиги; С. Боумен, Р. Гейденгайн) концентрировало внимание на канальцах как основном месте развития патологии. Ещё в начале XX века В.К. Линдеман считал почку истинной железой, совершенно отрицая в ней процесс фильтрации. Гистологически канальцы издавна ассоциировались с паренхимой почки. Окружающая канальцы ткань относится к соединительной ткани, в почках называемой интерстициальной. Тесная структурная и функциональная кооперация канальцев и интерстициальной ткани почки обеспечивается ещё расположением канальцевого эпителия, как и любого эпителия, на базальной мембране, являющейся производной тоже соединительной ткани. Таково в литературе морфологическое обоснование представлений не только о тубулоинтерстициальном аппарате почки, но и её тубулоинтерстициальной ткани. В корковом веществе почки интерстициальная ткань занимает около 7-9%, во внутреннем мозговом слое – до 30-40% объёма.

Факты в пользу начала мочеобразования в клубочках с ультрафильтрации с последующей реабсорбцией ультрафильтрата в каналь-

цах (К. Людвиг, Ф. Заварыкин, К. Устимович, В. Собьеранский), приведшие к созданию фильтрационно-реабсорбционной теории мочеобразования, обозначили почечный клубочек основной структурой, на территории которой и должны протекать все основные патологические процессы. Гистологически клубочек, представленный в основном сосудами, формируется вместе с мезангиумом из мезенхимальной ткани – гистологической родоначальницей соединительной ткани. Как и каналец, клубочек является конгломератом из эпителиальной и соединительной тканей, первая из которых представлена висцеральным листком капсулы Шумлянско-Боумана и подоцитами.

Сложилось так, что в начале XX столетия нефросклероз ассоциировался с гломерулосклерозом, поскольку основным местом сосредоточения хронических заболеваний почек считались клубочки. Такому представлению способствовали, возможно, фильтрационно-реабсорбционная теория мочеобразования; манифестная симптоматика гломерулонефритов; значительная распространённость гипертонической болезни, вызывающей первично сморщенную почку в связи с облигатностью вовлечения в патологию гломерул как производных сосудистой системы; неизбежность по этой же причине гломерулопатий при других сосудистых нарушениях, например при сахарном диабете. Изменения в канальцах почек и в интерстиции рассматривались второстепенными.

Прижизненные гистологические исследования почечной ткани, ставшие возможными в результате пункционной биопсии почки, изменили эти представления. Одними из первых, обративших внимание на тубулоинтерстициальный фиброз при гломерулопатии как на предиктор формирования ХПН, были R.A. Risdon, J.C. Sloper и H.E. De Wardener (1968) [469]. По данным световой микроскопии почечных биоптатов у 50 больных персистирующим гломерулонефритом авторами была показана связь значений сывороточного креатинина, СКФ, состояния концентрационной способности почки и способности продуцировать кислую мочу с выраженностью изменений не столько в клубочках, сколько в канальцах почек. Аналогичные данные были получены L.I. Schainuck et al. (1970) [471]. По данным S. Mackensen et al. (1977), при амилоидозе почек интерстициальный фиброз оказался более значимым для их функции, чем клубочковые изменения и объём амилоидных масс [505].

Продолженные в последующем исследования – S. Mackensen et al. (1979), M. Wehrmann et al. (1990), A. Bohle et al. (1990), A. Bohle et al. (1992), K.A. Nath et al. (1992), G.J. Becker et al. (2000), K. Okoń (2003) – убедили в том, что оценка функции почек при гломерулопатиях по клубочковым параметрам приводит к ненадёжным и проти-

воречивым результатам, риск развития ХПН по ним часто недооценивается, и что по ретроспективным наблюдениям повышенный риск развития ХПН связан в первую очередь с интерстициальным фиброзом [321, 398, 410, 430, 436, 502, 507]. Изменения в канальцах и интерстициальной ткани почек получили название тубулоинтерстициального компонента, синдрома или нефропатии (ТИК, ТИС, ТИН), морфологически проявляющегося независимой от характера нозологии стереотипной морфологической картиной тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) – дегенерацией канальцев с утолщением в них базальной мембраны; субатрофией или атрофией канальцевого эпителия; увеличением количества интерстициальных клеток; повышенным образованием коллагеновых волокон, склерозом перитубулярных капилляров с уменьшением их количества и моноклеарной инфильтрацией [314, 365].

Аналогичная ситуация оказалась свойственной, по данным клинических наблюдений R. Vader et al. (1980) и A. Bohle et al. (1996), а позже и других авторов, и гломерулопатиям невоспалительного генеза, в частности – сахарному диабету [445, 490].

По экспериментальным данным M. Mai et al. (1993), при реноваскулярной гипертензии в результате одностороннего сужения почечной артерии увеличение объёма интерстициальной ткани мозгового слоя ишемизированной почки наступало раньше, чем в её клубочках, и было более выраженным [349]. Более интенсивным в интерстиции, чем в гломерулах, было новообразование коллагена I, III, IV, V, VI типов и фибронектина. Маркеры клеточной пролиферации были интенсивно представлены в канальцевом эпителии, но не в клетках интерстиция или клубочков.

По Г.П. Арутюнову и Л.Г. Оганезовой, развитие ТИФ было описано G. Eknoyan (1997) при гипертонической болезни [7], и эти данные были подтверждены последующими наблюдениями. Ряд исследователей – R.J. Johnson et al. (2002), M. Mazzali и J.A. Jefferson (2003) – допускали возможность первичности развития тубулоинтерстициальных изменений в генезе АГ [421, 495]. Первичность повреждения канальцев и интерстиция при АГ ещё до развития сосудистых или клубочковых изменений была обнаружена L. Tylicki et al. (2003) по повышенной экскреции с мочой фермента N-ацетил-бетаD-глюкозаминидазы – чувствительного лабораторного теста глубины цитолитического синдрома канальцевого эпителия [518].

Развитие ТИФ в целом ставилось в причинную связь с интерстициальным воспалением, гипоксией, активацией ренин-ангиотензиновой системы, протеинурией, гликированием. Преобладающая роль тубулоинтерстициальных изменений над клубочковыми

в нарушении функции почки и прогрессии ХПН до терминального состояния объяснялась выраженностью гемодинамических нарушений в клубочках из-за склероза интерстиция даже без значимых воспалительных и склеротических изменений в них.

Накопление данных по клеточным, биохимическим и молекулярным механизмам фиброгенеза при разных по патологической сути нозологиям уже к началу 90-х годов обозначило по G.S. Kuncio et al. (1991) проблему интерстициального фиброза и необходимость создания концептуальной схемы его развития, к тому времени втискиваемому в рамки единой общепатологической для всех патофизиологических ситуаций трёхфазной схемы фиброгенеза, интегрирующей представления по фиброгенетическому перемоделированию лёгких, печени и кожи [407].

С начала минувших 90-х годов молекулярные механизмы фиброгенеза стали предметом интенсивного изучения – G.H. Zhang et al. (1991), A. Knecht et al. (1991), H. Kaneto et al. (1993), W.A. Border et al. (1994), A. Eddy (1994), A. Hamaguchi et al. (1995), H. Okada et al. (1997), Y.Y. Ng et al. (1998), J.M. Fan et al. (1999), F. Strutz et al., G.A. Muller (2000), E.P. Bottinger et al. (2002) [323, 324, 351, 367, 403, 409, 433, 457, 492, 503, 516], предоставивших доказательства существования при тубулоинтерстициальном фиброзе феномена ЭМТ.

Концепция ЭМТ зародилась и сформировалась в биологии развития как объяснение механизмов цито- гисто- и органогенезов в ходе эмбриогенеза почти всех многоклеточных животных. Понятие эпителиальности в биологии не тождественно содержанию этого понятия в медицине. Клетки (бластомеры) ещё однослойной бластулы рассматриваются уже как эпителиальные по критерию компактности расположения; тесных межклеточных контактов между ними; отсутствию внеклеточного матрикса, секреторной способности и подвижности; свойственной им полярности и наличию специфических для них маркёров – цитокератинов и Е-кадгеринов. К первородной эпителиальной ткани относятся ещё клетки нервной хорды при первичной закладке органов. Специализация и дифференцировка клеток не является критерием эпителиальности.

Морфогенез, начиная с формирования зародышевых листков, с последующими цито- гисто- и органогенезами, возможен лишь при появлении у клеток бластулы миграционной способности, их разобщения, что достигается процессом ЭМТ. В ходе этого процесса эпителиальные клетки бластулы меняют свой фенотип и превращаются в мезенхимальные клетки, которым свойственны миграционная спо-

способность; одиночность и рыхлость расположения; отростчато-веретенообразность формы; отсутствие полярности; способность продуцировать коллаген III типа и другие компоненты внеклеточного матрикса, являющегося одним из путей участия мезенхимы в межклеточных взаимодействиях, а также свои специфические иммуногистохимические метки – виментин, немышечный актин, α -гладкомышечный актин, N-кадгерины.

Большинство тканей и органов в эмбриональном развитии проходит многократную смену процессов эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) и обратного процесса мезенхимально-эпителиальной (МЭ) трансформации [29, 361, 434, 453], обеспечивающихся попеременным включением одних и выключением других генетических программ развития (рис. 3.18).

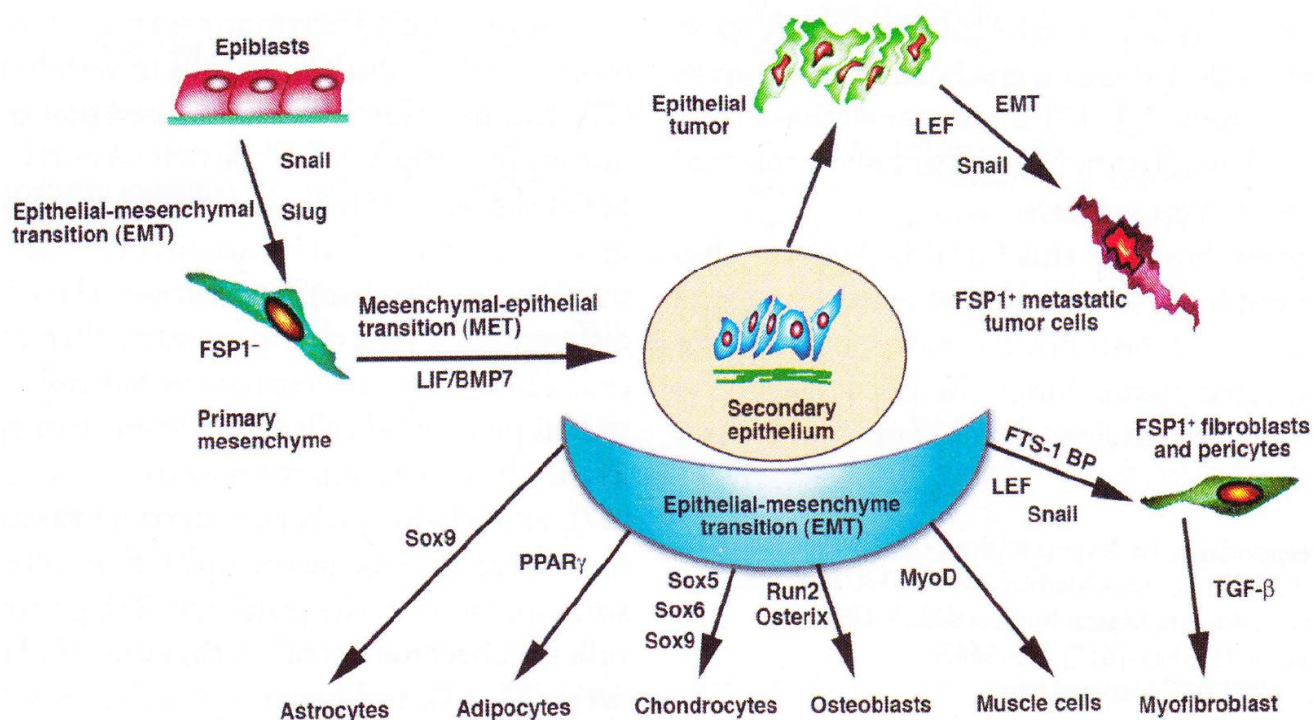


Рис. 3.18. Примитивные эпителий (эпибласт) путём ЭМТ формирует трофобласт и зародышевые листки. Первичная мезенхима, которая мигрирует после МЭТ, реиндуцирует через ЭМТ образование вторичного эпителия. Вторичный эпителий дифференцируются с образованием новой эпителиальной ткани и после очередной ЭМТ образует клетки соединительной ткани, включая астроциты, хондроциты, адипоциты, остеобласты, мышечные клетки и фибробласты. Зрелый вторичный эпителий, входящий в сформировавшиеся органы, может также трансформироваться в первичной опухоли, которые впоследствии путём ЭМТ приобретают способность к метастазированию. Процессы ЭМТ и МЭТ регулируются многочисленными морфогенетическими сигналами и транскрипционными факторами и обладают потенциальной пластичностью в своих приспособлениях к новому биологическому окружению. (R. Kalluri et al., 2003; [402]).

Каскады биохимических и молекулярных механизмов регуляции, определяющие вектор клеточной дифференцировки и состоящие из про- и противовоспалительных, ростовых факторов, факторов миграции, рецепторов к ним, молекул адгезии и сигнальной трансдукции (MAPK, SRC, RAS, SMAD, RHO, NFKB, PARF6, SMURF1 и др.), активирующих и ингибирующих регуляторы трансляции (TWIST, ZEB1, ZEB2, LEF-1, SNAIL/SLUG, SIP1, SOX4 и др.), оказались путями, по которым поступающие с клеточной поверхности сигналы получают доступ к геному, репрессируя одни и экспрессируя другие его участки, тем самым меняя пути гистогенетически детерминированного развития клеток, проявляющиеся изменением их фенотипов.

Конечно, здесь феномен ЭМТ освещён схематизировано. Для реализации ЭМТ недостаточно одной только экспрессии генов, индукция которой нуждается ещё в содействии эпигенетических (надгенетических) факторов. Но углубление в физиологию ЭМТ не входит в цели изложения.

Таким образом, эпителиальные и мезенхимальные клетки имеют единые гистогенетические корни. Представителями мезенхимальных клеток являются фибробласты и миофибробласты. Но мезенхимальные клетки являются гистогенетическим предшественником клеточных линий (дифферонов) фибро- хондро- остео- миогенной и адипоцитарной направленности, имеющими так же как и мезенхимальные клетки, специфические для них маркёры.

Развитие эпителиальных тканей завершается лишь в постнатальном онтогенезе дифференцировкой клеток в высокоспециализированные эпителии, всегда расположенные на базальной мембране, через которую они, как лишённые кровоснабжения, осуществляют обмен веществ. Структурная целостность базальной мембраны, формируемая преимущественно коллагеном IV типа, определяет сохранность эпителиального пласта; нарушение её стимулирует процесс ЭМТ.

С середины 90-х годов в описании морфологической картины ТИФ в публикациях С.Е. Alpers et al. (1994), Т. Nadasdy et al. (1994), F. Strutz (1995), E.D. Hay, A. Zuk (1995), T.D. Hewitson, G.J. Becker (1995), E.C. Muchaneta-Kubara, A.M. Nahas (1997), M.D Oldfield et al. (2001), J. Yang et al. (2001, 2002), F. Strutz et al. (2003), C. Zhang et al. (2004), K. Manotham et al. (2004), D.Y Rhyu (2005), M.P. Rastaldi (2006) стали освещаться морфологические признаки ЭМТ – активация эпителия канальцев и резидентных фибробластов, процесс изменения фенотипа этих клеток с трансформацией их миофибробласты, продуцирующих в повышенном количестве несвойственный матрик-

су почки коллаген [309, 341, 381, 386, 391, 418, 427, 464, 454, 491, 493, 517, 533, 534]. Было также обращено внимание на то, что процесс фиброзирования матрикса мог продолжаться после стихания интерстициального воспаления.

Для характеристики процесса фенотипического перемоделирования эпителиальных клеток стало использоваться заимствованное из биологии развития понятие ЭМТ, которая стала считаться одним из механизмов ТИФ. Уже в 2001 году M. D. Oldfield et al. относились на примере ТИФ при СД к эпителиально-миофибробластной трансформации не только как к новому, но и как к ключевому механизму ТИФ, и допускали возможность обеспечения и новых путей его лечения [309]. При этом инициирующие факторы ТИФ остались прежними – все формы воспаления, гипоксия, артериальная гипертензия, конечные продукты гликирования, цитокины и ростовые факторы, ангиотензин II, повышение почечного интерстициального давления.

По S.E. Thomas et al. (1998), ТИФ при АГ обнаруживал морфологическую аналогию с инволютивным нефросклерозом, представленным на модели стареющих крыс повреждением канальцев, фокальной пролиферацией канальцевого эпителия, наличием в интерстиции активированных миофибробластов и инфильтрации мононуклеарами зон тубулоинтерстициального повреждения [519].

В обзоре F. Strutz et al. (2001) отмечалось, что цитокины играют важную роль в патогенезе почечного фиброгенеза, в том числе – тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) [491]. PDGF считался сильным индуктором пролиферации только некоторых, а не всех фибробластов. TGF- β был признан самым важным цитокином для развития почечного фиброгенеза. Он индуцировал формирование интерстициального матрикса, включая синтез коллагена I и III типов, а также фибронектин. (рис 3.19, 3.20). Кроме того, он запускал экспрессию ингибитора активатора плазмина-1, тем самым задерживая деградацию внеклеточного матрикса.

Экспрессия TGF- β 1 сопутствовала ряду хронических прогрессирующих заболеваний почек животных, связанных с интерстициальным фиброзом, – обструктивной нефропатии; хроническому отторжению почечного трансплантата; папиллярному некрозу, пуриновой и аминокликозидной нефропатиям; нефриту, вызванному антигеном базальных мембран. Поэтому TGF- β был предложен в качестве потенциальной мишени для генной терапии предупреждения прогрессирования хронической почечной недостаточности.

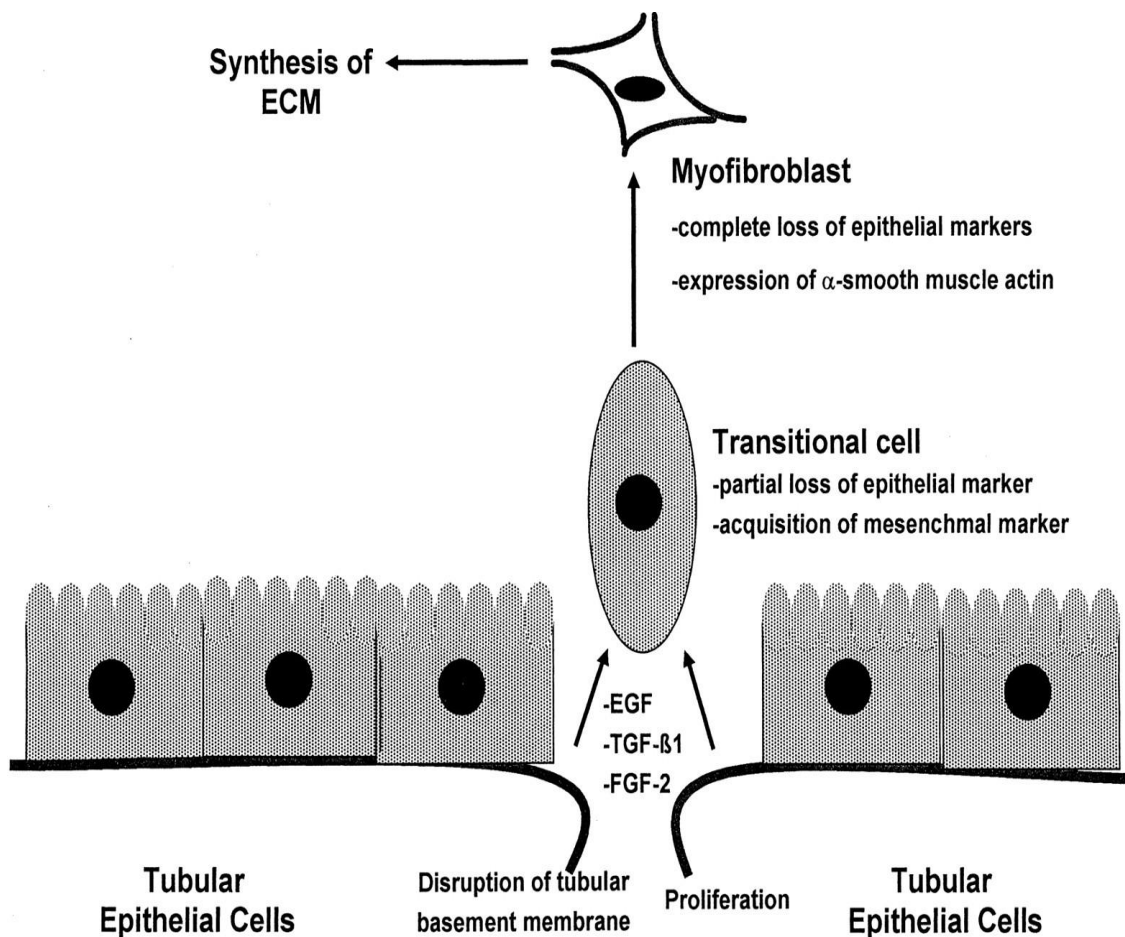


Рис. 3.19. Возможные механизмы вовлечения канальцевого эпителия в процесс трансдифференцировки в миофибробласты с продукцией внеклеточного матрикса (EMC). (F. Strutz et al., 2000; [492]).

Этими же авторами экспериментально с использованием непрямой иммунофлюоресценции для выявления в клеточных культурах фибробластов маркёров ЭМТ – виментина, цитокератина, альфа-гладкомышечного актина, фактора VIII, коллагенов I и III типов – была показана посредническая роль FGF-2 между TGF- β и активацией фибробластов, их пролиферации и повышенным ими синтезом компонентов внеклеточного матрикса.

Таким образом, с позиций феномена ЭМТ закономерности развития фиброза при заболеваниях оказались тождественными закономерностям гистогенетических превращений, наблюдаемым в период эмбриогенеза, в котором дедифференцировка клеток является способом изменения гистогенетических фенотипов: эпителиальные клетки при участии того же каскада механизмов регуляции фенотипа клетки реверсировали в фенотип клеток своих гистогенетических предшественников [302, 402, 422, 447].

В случаях патологии лежащие на поверхности "причины" – нозологии, различные состояния или условия микроокружения (воспаление, гипоксия, оксидативный стресс, облучение, цитокины, ростовые

факторы) – получают доступ к геному и, как и в норме, репрессируют одни и дерепрессируют другие его участки. При этом реверсия фенотипа эпителиальных клеток возвращает их к мезенхимальному фенотипу клеток своих гистогенетических предшественников с присущей им способностью к синтезу коллагена, внеклеточного матрикса, появлению сократительной и миграционной способности.

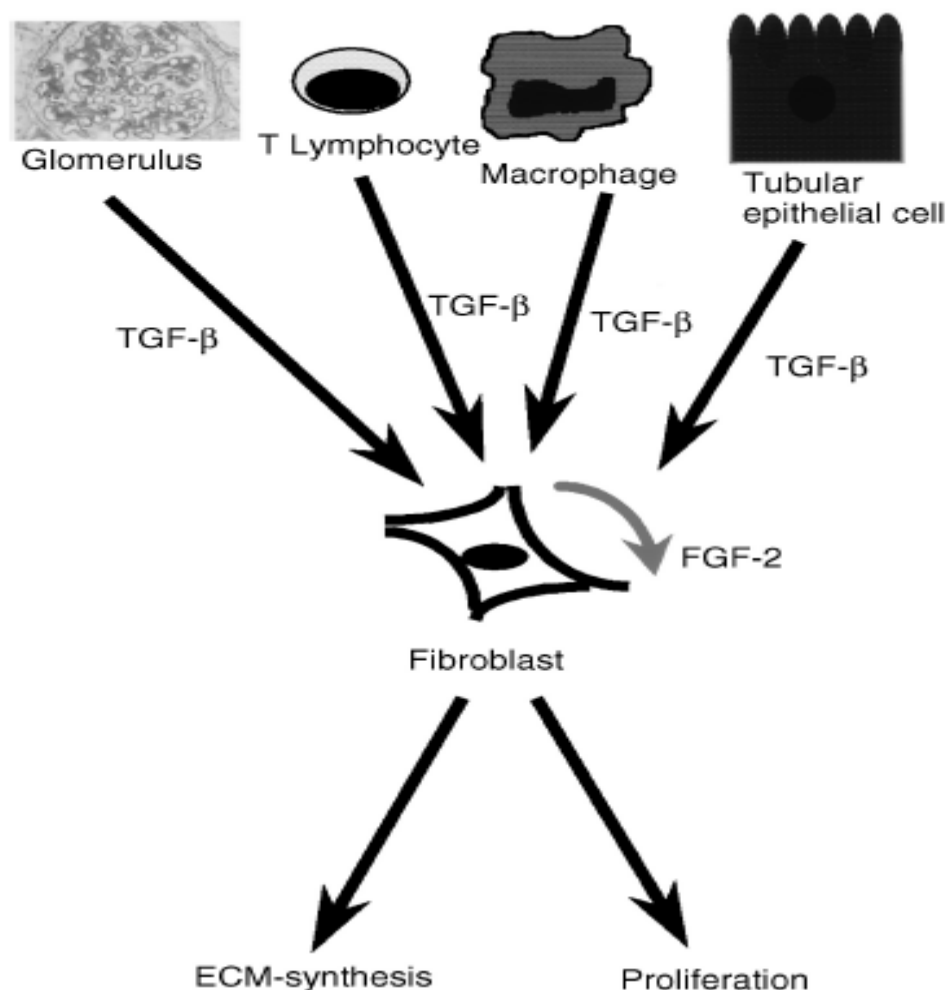


Рис. 3.20. Возможный механизм FGF-2–индуцированного фиброгенеза. Выход TGF- β_1 из гломерул, тубулярного эпителия и клеток воспаления приводит к увеличению синтезу FGF-2, инициирующего пролиферацию фибробластов и повышенный синтез ими внеклеточного матрикса (ECM). (F. Strutz et al., 2001; [499]).

ЭМТ может быть отслежена при обычной световой микроскопии по исчезновению полярности у эпителиальных клеток, изменению их внешнего вида, затрудняющего отличие их от фибробластов, появлению у них миграционной способности. Иммуногистохимически и иммуноферментативно у реверсируемых эпителиальных клеток начинают обнаруживаться маркёры, свойственные мезенхимальным клеткам: виментина – белок промежуточных филаментов, типичный для всех клеток мезенхимального происхождения, немышечный ак-

тин, десмина, α -гладкомышечный актин, фибронектин, а также коллаген III типа и кислые гликозаминогликаны, указывающие на менее зрелый характер соединительной ткани.

Экстраполяция концепции ЭМТ из биологии развития в область общей патологии расширила диапазон представлений о патогенезе. До неё возникшие у взрослой особи патологические феномены с признаками эмбриональности списывались на сохранившиеся в организме эмбриональные элементы, как, например, в теории J.F. Cohnheim о развитии опухолей из зародышевых зачатков. Представления об имеющемся в организме мезенхимальном резерве, сохранности камбиальных элементов высказывались многими гистологами, начиная с А.А. Максимова. Изучение стволовых клеток показало, что к разыгрывающимся во взрослом организме цито- и гистогенетическим метаморфозам могут быть причастны, помимо органных резидентных стволовых клеток, пришлые стволовые клетки костного мозга – "стромальные механоциты" по А.Я. Фриденштейну.

Концепция же ЭМТ допускает развитие гистогенетических преобразований, помимо двух вышеперечисленных возможностей, трансформацией местного фенотипа специализированных эпителиальных клеток в мезенхимальные.

Публикации последних лет по ТИФ независимо от изначальной нозологии – Н.В. Чеботарева и соавт. (2006), И.И. Топчий (2010), Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова (2011), Д.А. Морозов и соавт. (2011) – относят ЭМТ к одному из механизмов его развития, но не как к его дирижеру [7, 27, 202, 271, 286]. В резюме статей по тубулоинтерстициальному фиброзу ЭМТ обычно не включается, даже если она и упоминалась в тексте. Далеко не все обзоры литературы по вопросу патогенеза нефросклероза вообще упоминают ЭМТ как таковую [204]. Отечественных публикаций по маркерам ЭМТ при ТИФ мы не встретили.

Необходимо отметить, что концепция ЭМТ в развитии ТИФ, озвученная в нефрологии 20 лет назад, разделяется далеко не всеми, о чём пишут французские авторы П. Галишон и А. Гертиг (2013): "Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике?" [42]. Тем не менее, авторы статьи, приведя несколько клинических примеров безусловного участия ЭМТ в развитии ТИФ, заканчивают статью на оптимистической ноте о потенциальном интересе диагностики ЭМТ для понимания механизмов почечного фиброза и клинической практики в целом.

Ретроспективно надо отметить, что многие положения ЭМТ были предсказаны отечественными учёными – В.Г. Гаршиным (1939) в виде концепции эпителиально-мезенхимальных взаимодействий [44] и А.А. Заварзиным (1943), одним из первых обратившем внимание на первичные гистогенетические корреляции между эпителием и тканями внутренней среды [73]. В эволюции взаимодействия между эпителиальными и соединительнотканными клетками являются первичными, и уже на их основе развиваются и совершенствуются другие формы межклеточных и межтканевых отношений.

История с концепцией ЭМТ в медицине – ещё один пример трудности ассимиляции медициной общебиологических представлений. Но представления об ЭМТ как парадигме патологии всё глубже и глубже проникают в медицину [361, 402]. С позиций этой концепции продолжает изучаться развитие не только нефросклероза [121], но рассматривается природа интерстициальных заболеваний лёгких [101, 135, 310, 530]; объясняется причинность инвазивности опухолей [28, 201, 61, 111]; сброшен ореол таинственности с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии [342]; изучается кардио- и атеросклероз [9, 139]; сформировано представление об ЭМТ как фундаментальном процессе в регенерации тканей и механизмах патогенеза раневого процесса [40]; изучается патогенез неиммунных механизмов развития хронической трансплантационной нефропатии [272]; осознана фундаментальная актуальность изучения ЭМТ в развитии катаракт, при которых развиваются волокнистые структуры с тинкториальными свойствами коллагенов и внешнее сходство трансформированного эпителия хрусталика с фибробластами [248, 463, 480].

Мы полагаем, что при патологии ЭМТ дерепрессия генома, направленная по существу к смене в организме дефинитивных признаков на анцестральные, отвечает понятию морфологической рекапитуляции, равно как и совершающееся при её участии в мозговом слое почки нарушение транспорта осмотически свободной воды с заменой его на её клиренс отвечает понятию функциональной рекапитуляции.

Доказательством рекапитуляционной сущности ЭМТ мы видим в быстроте развития с её участием ТИФ у детей в возрасте до 5 лет с признаками почечной дисплазии [202], возникшей у плода не без, естественно, нарушения физиологической ЭМТ.

Морфогенетическая гетерогенность фибробластов, объясняющая существование нескольких гистогенетических линий, объединённых общим названием "популяция фибробластов" [19], расширила круг

претендентов на промежуточные и конечные клетки эпителиальной трансформации вплоть до мезенхимальных клеток [422, 499]. Таким образом, существуют условия для возникновения различий в биохимическом и структурном профиле тубулоинтерстициального фиброза, определяющих его патогенность и темпы прогрессии.

Макроскопическая организация почки находится, по-нашему, в зависимости от гистологических особенностей её интерстициальной ткани, лишённой, в отличие от соединительной ткани других органов, коллагеновых и эластических волокон, но значительно насыщенной чрезвычайно гидрофильными молекулами протеогликанов. Стремление этих "диффузных макромолекул" занять при набухании как можно больший объём обеспечивается значительным транзитным потоком воды, реабсорбированной в почечных канальцах. Разбухание межклеточного матрикса сдерживается напряжением корковых структур, получающих под высоким давлением значительный объём крови. С другой стороны, разбухание межклеточного матрикса с повышением интерстициального давления сдерживает величину ультрафильтрации. Вероятно поэтому корковое вещество, как мы полагаем, представляет одно целое и не только сплошным слоем, как панцирем, покрывает почку, но своими отрогами в мозговой слой (почечные столбы, Бертиневы столбы) разделяет его ещё на 10-20 отделенных друг от друга пирамид. Поскольку величина напряжения корковых структур и степень набухания интерстициального объёма определяются одним и тем же фактором – количеством поступающей к почке крови, – использование кортикальных структур в качестве сдерживающего каркаса обеспечивает динамический баланс противоборствующих давлений. Использование для этой цели ригидных коллагеновых волокон оказалось бы менее эффективным. Вариациям этого динамического баланса способствует почечная капсула, малая растяжимость которой также не случайна, а служит целям обеспечения интегрального фильтрационного давления, адекватного перфузии.

Склероз интерстиция и снижение его гидрофильности приводят к относительному преобладанию давления в кортикальных структурах над интерстициальными, что делает структуры почки более уязвимыми к воздействию артериальной гипертензии, и тем в большей степени, чем больше выраженность склероза, не говоря уже о величине артериального давления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К/DOQI-2002, как и отечественные Национальные рекомендации по ХБП, для которых первые послужили матрицей, оставили практикующих нефрологов без критериев начальных признаков нарушения функциональной способности почек. В Национальном руководстве по нефрологии методы клинической диагностики, описание которых началось сразу со стадии ХПН, уместились всего на 11 страницах. СКФ, заявленная в этих рекомендациях как показатель функциональной способности почки, является согласно канонам физиологии не функцией, а процессом. Клиника вольна, конечно, любому проявлению жизнедеятельности или почечного повреждения придавать статус функционального, что в общем она и делает, трактуя альбуминурию, протеинурию, ферментурию как функциональные нарушения. Однако общая патология и фундаментальные науки медицины считают необходимой дифференцировку форм проявления патологий. СКФ является мерой массы действующих нефронов. А мера массы ткани, хотя она и определяет в немалой степени функциональную способность органа, не может быть мерой функции.

Выбор в Национальных рекомендациях по ХБП и К/DOQI-2002 состояний со СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м² пл. пов. тела, соответствующей потере 50% почечной ткани, как уже заслуживающих внимания своей ненормальностью, но тем не менее не отвечающих (состояний) ещё понятию "почечная недостаточность", исходит в принципе их представлений XIX-XX веков о почечной недостаточности только как состоянии с макроскопически осязаемой потерей многих десятков процентов почечной ткани. Этот выбор недалеко ушёл от 150-летнего отношения к азотемии как к критерию ХПН, при котором 30% функционирующей ткани оказывалось уже недостаточным не только для выделения продуктов азотистого обмена, но и для предотвращения самоподдерживающейся гибели нефронов в связи с постоянной их работой в режиме гиперфльтрации.

Завидная поспешность исполнения назиданий Дяди Сэма из К/DOQI-2002 по отказу от азотистых показателей как запоздалого срока перерастания парциальных функций почки в почечную недостаточность контрастирует с почти 30-летним игнорированием такой же отечественной рекомендации в классификации ХПН по С.С. Рябову и Б.Б. Бондаренко, предложенной в середине 70-х минувших годах.

Сходные на вид в двух документах рекомендации отказа от азотистых показателей как (диа)гностически неинформативных пресле-

довали совершенно разные цели. В классификации ХПН по С.С. Рябову и Б.Б. Бондаренко они ориентировали на выявление доазотемических маркёров функциональных нарушений, остающихся (нарушений) тем не менее в статусе ХПН, то есть на выявление функциональных признаков, потенциальных развитием сморщивания почек. В положения К/DOQI-2002 и Национальных рекомендациях по ХБП этот же совет лишь несколько отодвигает границу функциональных нарушений от азотемического состояния до уровня, гарантирующего минимум развития системных нарушений в период остающейся уже не за горами неизбежной заместительной почечной терапии. Терминологическое обозначение этого уровня функциональных нарушений как не имеющего отношения к профилактике сморщивания почек, не было заботой этих рекомендаций. Более того, понятию почечной недостаточности стали соответствовать состояния с ещё меньшими, чем при появлении ХПН "азотемического" периода нефрологии, значениями СКФ – <15 мл/мин/1,73 м² пл. пов. тела.

Однако методика рекомендуемого определения СКФ, ошибочно трактуемой как функция, к тому же даже не является клиренсовой. Но именно клиренсовые методы исследования уже в середине ушедшего столетия чётко обозначили все функциональные грани почки как органа в первую очередь по обеспечению осмотического гомеостаза и определили вертикаль их функциональной иерархии, показав, что поднятая на щит нефрологией азотвыделительная способность почки как для неё кардинальная, не соответствует реальности.

На протяжении уже не одного десятка лет для нефрологии характерно отсутствие физиологического подхода к оценке клинической ситуации, на что физиологи обратили внимание. Все наработки сравнительной, экологической, онтогенетической, эволюционной физиологий почки остались за скобками и практических, и методологических установок нефрологии. Клиренсовые методы изучения функционального состояния почки так и не прижились в нефрологии. Рабочий язык физиологии почки, оперирующий понятиями транспорта осмотически свободной воды – $T_{H_2O}^C$, клиренса осмотически свободной воды – C_{H_2O} , транспорта и клиренса безнатриевой воды – $T_{NaH_2O}^{Na}$ и $C_{NaH_2O}^{Na}$, клиренсов натрия – C_{Na} , осмотических веществ – C_{osm} , характеризующими в первую очередь способность почки по обеспечению осмотического гомеостаза, остался для нефрологии чуждым.

Тем не менее, эволюционная физиология почки в лице Ю.В. Наточина и его коллег, следуя отечественной традиции связи физиологии с клиникой, уходящей корнями во времена С.П. Боткина, И.М. Сеченова, И.П. Павлова и позднее – В.М. Бехтерева и Л.А. Орбели, в

клинических публикациях продолжает пропагандировать и популяризировать клиренсовую методологию нефрологического обследования и использования аспектов сравнительной и эволюционной физиологии почки как приёма для адекватной оценки функциональных нарушений.

Настоящая публикация преследовала эти же цели. Из данных сравнительной и эволюционной физиологии почки, функциональной эволюции почки клиницистом выбраны те положения, которым в клинике можно было найти клинические эквиваленты.

Возникновение функциональных нарушений в патологии той или иной системы, сходных с функциональным состоянием этих систем у предков млекопитающих разных филогенетических уровней, вытекающее из преемственности развития организмов и получившее в биологии определение как рекапитуляция, можно проследить и в нефрологии. Особенность рекапитуляции как содержания патологического состояния, отличающая её от имеющей место в эмбриологии и постнатальном периоде, заключается в разворачивании функциональных патологических проявлений в последовательности, обратной таковой при возникновении их оригиналов в ходе исторического развития животных, и копирующей лишь общие тенденции этого развития. Устойчивость звеньев функциональных систем к повреждению определяется их эволюционным возрастом.

Проявлением функциональных рекапитуляций в нефрологии могут быть, по-нашему, постепенное угасание функции $T_{H_2O}^C$ с заменой её на функцию S_{H_2O} , превращающуюся в единственный почечный механизм осморегуляции; прогрессирующее нарушение клубочково-канальцевого баланса, то есть гомеостатической сущности принципа двухэтапного образования мочи с оживлением секреторного процесса в канальцах почки по мере нарастания выраженности этого дисбаланса; экспрессия клубочкового типа регуляции образования мочи; возврат несостоятельности почечных механизмов к отдельной экскреции натрия и воды, а также аутоакоидоз, трактуемый в понимании его по Ю.В. Наточину.

Функциональная дезорганизация почки, начинающаяся обязательно с нарушения филогенетически наиболее молодой функции транспорта осмотически свободной воды – $T_{H_2O}^C$, не хаотична, как это представлялась авторам гипотезы интактных нефронов R. Platt и N.S. Bricker, а предопределена эволюционными закономерностями развития почечных механизмов осморегуляции. Развитие почечных функциональных нарушений при ОПН и их восстановление при ней тоже осуществляется в рамках исторически предопределенных зако-

номерностей становления почечных механизмов обеспечения осмотического гомеостаза.

Сохранность гидрурической функции почки, то есть клиренса осмотически свободной воды (C_{H_2O}) вплоть до терминального состояния, объясняющаяся её филогенетической древностью, свидетельствует об отсутствии диагностической ценности как функционального показателя у значений удельного веса мочи ниже таковых плазмы крови, более чем столетие используемых клиникой и для оценки водовыделительной способности почки, и для определения размахов удельного веса мочи как одного из информативных показателей её функциональной способности. Информативностью же обладает только значение максимального удельного веса мочи, и то полученное в условиях достаточного сухоедения. Используемая к клинике водяная проба (водная нагрузка, проба на разведение) оценивает не гидрурическую способность почки, а состояние системы осморегуляции по регуляции водного обмена.

Динамика показателей функций транспорта и экскреции осмотически свободной воды как в норме, так и при патологии, показала несостоятельность оценки функциональной способности почки в понятиях концентрирования и разведения мочи и возможность адекватной оценки осморегулирующих функций почки только через их клиренсовые характеристики.

Вектор функциональной дезорганизации почки при хронических нефропатиях, начинающийся с нарушения функции $T_{C_{H_2O}}$, направлен к гидрурической функции – C_{H_2O} , являющейся исходной в истории развития гломерулярной почки млекопитающих и человека. Рекапитуляция её представляет, по-нашему, сущность ХПН как таковой, понимаемой, однако, с позиций её классификации по С.И. Рябову и Б.Б. Бондаренко как охватывающей все функциональные нарушения почки, включая и начальные доазотемические, потенциальные развитием её сморщивания.

Высказанная в 1884 году английским неврологом Д.Х. Джексоном идея о рекапитуляции как сущности патологического процесса развивалась преимущественно отечественной наукой М.И. Аствацатуровым, М.Б. Кролем, Л.А. Орбели, В.А. Неговским, Г.Н. Крыжановским, и в основном в области неврологических проявлений жизнедеятельности. Помимо уже приводившихся ранее примеров рекапитуляции, можно представить ещё ряд нормальных или патологических состояний на разных уровнях организации и в разных системах органов человека, обнаруживающих сходства функциональных проявлений с таковыми у животных, отстоящих от возникновения мле-

копитающих на сотни миллионов лет, что с учётом генеалогического родства даёт основание трактовать их тоже как функциональные рекапитуляции: биологическая концепция пола по В.А. Геодакяну, опирающаяся на филогенетическую оценку "новизны" и "древности" органов и систем человека и закономерности в развитии аномалий развития, возрастная и половая специфика онкологических нозологий, проявляющиеся при анализе их с позиций эволюционной теории пола и правил онтогенетического и филогенетического диморфизма [45, 46]; трактовка по В.П. Самохвалову основных психических заболеваний и базисных синдромов по шкале глубины эволюционной регрессии более древних филогенетических форм поведения, исходящая из убеждения в том, что нормальное и аномальное поведение эволюционируют по одинаковым закономерностям [236]; нарушение принципа необратимости тканевой дифференцировки при неоплазиях с упрощением их строения и активацией анаэробного гликолиза, присущего низшим ступеням эволюционного развития; появление в крови взрослого человека при бронхолегочных опухолях в эндотелии их кровеносных сосудах и клетках стромы плацентарной щелочной фосфатазы, свойственной периоду эмбрионального развития бронхиального эпителия, эндотелия сосудов лёгких и костной ткани; синтез клетками взрослого организма безотносительно к полу и наличию беременности белков фетоплацентарного комплекса; смена при гипоксиях фенотипа эритроцитов на адаптивный с синтезом фетального гемоглобина и эмбриональный тип кроветворения при мегалобластных анемиях; мукоидизация бронхиального эпителия и энтеролизация желудочного эпителия при хронических воспалениях слизистых оболочек по А.В. Кононову [102]; спонгиозация компакты, то есть превращение компактной кости в губчатую при флюорозе по А.П. Авцыну и А.А. Жаворонкову [3]; обратимая, без потери своей детерминированности дедифференцировка клеток нервной, мышечной тканей и гепатоцитов при экспериментальных исследованиях и многочисленные примеры эпителиально-мезенхимальной трансформации при патологии.

Запоздалое и фрагментарное проникновение в отечественную нефрологию клиренсовых методов исследования было связано в известной мере с материально-технической недооснащенностью медицины. Но не только. Зарубежная медицина, имея доступ к этим методам, используемых сравнительной и эволюционной физиологией почки, не увидела в получаемых с их помощью данных приемлемой для себя информации, почему и не сочла нужным, как это следует из

К/DOQI-2002, сделать эти приёмы изучения почки приёмами нефрологического обследования.

Причину тому можно видеть, говоря словами И.В. Давыдовского, в игнорировании клиническим мышлением понимания того "... что всякое заболевание, изучаемое в плане этиологии, патогенеза и сущности, необходимо представлять себе как явление исторически (каузально и структурно) детерминировано; ... с самых общих позиций, подчеркивающих беспредельность приспособления, составляющих жизнь, закрадывание болезни становится проблемой уже не столько медицинской, сколько эволюционно-исторической; ... современная медицина только смутно догадывается, какое огромное значение для понимания этиологии и патогенеза человеческих страданий имеет этот "вчерашний" день, то есть десятки, сотни тысяч лет непрерывного приспособления" [63, с. 24 и 128].

Отечественная нефрология с середины 50-х годов прошлого века имела возможность воспользоваться "домашними" понятиями сравнительной и эволюционной физиологиями почки как методологической платформой для изучения и понимания сущности её функциональной дезорганизации, что объясняет некоторую "ретроградность" цитируемой литературы.

Однако закосневшие традиции и зарубежные концепции вроде гипотезы интактных нефронов ей оказались ближе биологических и естественно-исторических представлений отечественной физиологии, на которые она просто не обращала и не обращает внимание.

Антиисторизм, в котором И.В. Давыдовский упрекал отечественную медицину, имеет ещё и другую форму, о которой писал Д.Д. Плетнев: "...Нет народа, который бы меньше знал своё прошлое, чем русские. Это одинаково относится как к массе, которой подобное незнание извинительно, потому что в круг образования её мало вводилось изучение истории, так и наиболее культурному слою русских. Последний слой просто-напросто мало интересовался своей историей, притом не только историей вообще, – тем, что принято называть русской историей, – но также историей того предмета, который избирался специальностью" [205, с. 190].

Время покажет, насколько правомерна трактовка феномена рекапитуляции в патологии как общетипового патологического процесса и насколько верно предположение о том, что не только онтогенез, но и патогенез повторяет филогенез.

Список литературы

1. Абаев Ю.А. Подлинные и мнимые успехи диагностики заболеваний в клинической медицине // Клиническая медицина. 2010. N5. С. 65-69.
2. Аббакумов В.В. Показатели почечной функции при органических и функциональных поражениях почек: материалы I Всерос. съезда нефрологов. Минск, 1974. С. 31.
3. Авцын А.П., Жаворонков А.А. Патология флюороза. Новосибирск. Наука, 1981. 336 с.
4. Агаджанян Н.А., Смирнов В.М. Нормальная физиология: учеб. для студентов мед. вузов. Москва: МИА, 2009. С. 369-390.
5. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем. Москва: Наука, 1980. 197 с.
6. Антидиуретическая реакция почек человека и крысы при пероральном введении аргинин-вазопрессина и десмопрессина / А.И. Григорьев, Ю.В. Наточин, И.М. Ларина, Е.И. Шахматова, Н.П. Пруцкова, Л.Б. Буравкова // Российский физиол. журнал. 2003. N2. С. 184-192.
7. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Тубулоинтерстициальный аппарат почки и его поражение при артериальной гипертензии // Клиническая нефрология. 2011. N1. С. 52-57.
8. Архангельский Г.В. История неврологии от истоков до XX века. М.: Медицина, 1965. С. 313-314.
9. Атеросклеротические бляшки и рестенозы в сонной артерии после каротидной эндартерэктомии. Фенотипическая характеристика гладкомышечных клеток / Б.В. Шехонин, Э.М. Тарарак, В.Н. Сироткин и др. // Кардиология. 2000. N6. С.43-45.
10. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М. О рекапитуляции при регенерации и заболеваниях. М.: Медпресс, 2013. 128 с.
11. Багров Я.Ю., Манусова Н.Б. Эволюция и болезнь // Нефрология и диализ. 2010. Т.12 (1). С.4-7.
12. Баринев Е.Ф., Сулаева О.Н., Лам М.М. Метаболиты арахидоновой кислоты – детерминанты паренхиматозно-стромальных отношений в почках в норме и при патологии // Нефрология. 2006. Т.10 (3). С. 14-22.
13. Беклемишев В.Н. Основы сравнительной анатомии беспозвоночных: в 2 т. М.: Наука, 1964. Т.2. 448 с.
14. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг.: отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии: Ч.1 // Нефр. и диализ. 2014. Т.16 (1). С. 11-127.
15. Боголепова А. Е., Наточин Ю. В. Физиологический анализ функций почки при различных типах диуреза // Нефрология. 2005. Т.9 (2). С. 9-15.
16. Боголепова А.Е. Исследование роли ПГЕ₂ в регуляции ионовывделительной функции почки крыс при водном диурезе // Нефрология и диализ. 2003. Т.5 (3). С. 225.
17. Боголепова А.Е., Наточин Ю.В. Возможные механизмы полиурии при прогрессирующей хронической почечной недостаточности // Тер. архив. 2000. N6. С. 15-20.
18. Боголепова А.Е., Шахматова Е.И. Исследование роли простагландина Е₂ в регуляции мочеобразования при салурезе, водном и осмотическом диурезах у крыс // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2004. Т.90 (11). С. 1411-1416.
19. Бозо И.Я., Деев Р.И., Пинаев Г.П. Фибробласт – специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимального происхождения? // Цитология. 2010. Т.52 (2). С. 99-109.
20. Болезни почек / под ред. Г. Маждракова и Н. Попова. София: Медиц. и спорт, 1969. 560 с.
21. Болезни почек / под ред. Г. Маждракова и Н. Попова. София: Медиц. и физкультура, 1980. 808 с.
22. Боровой С.Г., Арьев А.Л., Гончаренко О.Т. Способ диагностики начальных стадий хронической почечной недостаточности // Патент РФ № 2070047. 1996. Бюл. № 34.
23. Брод Я. Хронический пиелонефрит: пер с нем. / под ред. М.С. Вовси. Москва: Медгиз, 1960. 164 с.
24. Бунге Г. Учебник физиологии человека: Т.2 / пер. с нем. В. Елпатьевского, Г. Риттера; под ред. И. Тарханова. СПб, 1905. 100 с.
25. Вазопрессин и простагландин Е₂ в регуляции мочеобразования у детей в период развития / А.А. Кузнецова, И.И. Глушенко, Е.И. Шахматова, Ю.В. Наточин // Физиология человека. 2007. Т.33 (1). С. 46-54.
26. Вазопрессин-зависимая водная проницаемость базолатеральной мембраны собирательной трубки почки крысы в постнатальном онтогенезе / Г.С. Батурина, Г.Р. Ходус, В.В. Нестеров, Е.И. Соленов, Л.И. Иванова // Нефрология. 2003. Т.5 (3). С. 224.
27. Варшавский В.А., Пальцева Е.М., Шилов Е.М. Морфологические критерии прогрессирования хронических болезней почек. // Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 28-37.
28. Василенко И.В., Кондратьев Р.Б., Брук Б.Б. Морфологические особенности зоны паренхиматозно-стромальных контактов в раке легкого с эпителиально-мезенхимальной трансформацией // Клини. и экспер. морфология. 2013. Т.8 (4). С. 18-21.

29.	Васильев Ю.М. Перестройки молекулярной морфологии эпителиальных и соединительнотканых клеток в нормальных морфогенезах и при канцерогенезе // Биохимия. 2008. Т.73 (5). С. 656-660.
30.	Васильева В.Ф. Выделительная функция метанефридиев дождевых червей // Физиологический журнал СССР. 1961. N47. С. 393.
31.	Васильева В.Ф., Воробьева К.П. Особенности реабсорбции натрия в дистальном сегменте почечных канальцев собак в постнатальном онтогенезе // Эволюция вегетативных функций: сб. ст. / под ред. Е.М. Крепса. Л.: Наука, 1971. С. 87-93.
32.	Васильева В.Ф., Воробьева К.П., Гусев Г.П. Выделение кальция и магния почкой в раннем постнатальном онтогенезе у собак // Эволюция вегетативных функций: сб. ст. / под ред. Е.М. Крепса. Л.: Наука, 1971. С. 77-86.
33.	Васильева В.Ф., Соколова М.М. Особенности водовыделительной функции почек различных классов позвоночных // Эволюция физиологических функций: материалы второго науч. совещ., посвящ. памяти акад. Л.А. Орбели. 17-21 марта 1959 г. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1960. С. 157-165.
34.	Великанова Л.К., Айзман Р.И., Абаскалова Н.П. Резервные возможности функции почки и водно-солевого гомеостаза. Новосибирск: Изд-во НГПУ, 1997. 166 с.
35.	Влияние аналогов вазотоцина на выделение ионов Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ почкой крыс / Ю.В. Наточин, Т.Д. Канашкина, Е.И. Шахматова, Ж.Д. Беспалова, Д.Ю. Мордвинцев, Я.Л. Поляк // Экспер. и клин. фармакол. 2008. Т.71 (2). С. 32-35.
36.	Влияние грамотрицательных бактерий на способность аргинин-вазотоцина увеличивать осмотическую проницаемость эпителия мочевого пузыря лягушки / Е.А. Лаврова, Л.С. Гретченко, Р.Г. Парнова, Е.М. Фок // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2012. Т.98 (4). С. 506-515.
37.	Влияние на реабсорбцию натрия и воды в почке крыс новых аналогов гормонов нейрогипофиза / А.В. Кутина, А.С.Марина, К.В. Зайцева, И.И. Елисеев, М.И. Титов, Ю.В. Наточин // Экспер. клин, фармакол. 2010. Т.73 (10). С. 21-24.
38.	Вовси М.С. Болезни системы мочеотделения: рук. по внутренним болезням / под ред. А.Л. Мясникова. М.: Медгиз, 1960. 252 с.
39.	Водно-солевой обмен и функция почек в космических полётах и наземных модельных экспериментах / Б.В. Моруков, В.Б. Носков, И.М. Ларина, Ю.В. Наточин // Росс. физиол. журн. 2003. Т.89 (3). С. 356-367.
40.	Волков К.С., Крамар С.Б. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в патогенезе заживления кожных ран // Морфология. 2015. Т.9 (2). С. 7-10.
41.	Вопросы лечения хронической почечной недостаточности / М.Я. Ратнер, И.А. Пронченко, А.М. Локшин, Л.И. Цукерман, Н.А. Томилина // Тер арх. 1973. N5. С. 25-31.
42.	Галишон П., Гертиг А. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике? // Нефрология. 2013. Т.17 (4). С.9-16.
43.	Гао Цзе, Шахматова Е.И., Наточин Ю.В. Исследование реакции почки крыс на водную нагрузку и вазопрессин при нормальном кормлении и натошак // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2005. Т.90 (2). С. 202-211.
44.	Гаршин В.Г. Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение в отношении к проблеме рака. М.-Л. Медгиз, 1939. 129 с.
45.	Геодакян В. А. Дифференциальная смертность и норма реакции мужского и женского пола // Журн. общ. биологии. 1974. Т.35 (3). С. 376-385.
46.	Геодакян В.А. Роль полов в передаче и преобразовании генетической информации // Проблемы передачи информации. 1968. Т.1 (1). С. 105-112.
47.	Гинецинский А.Г. Методы количественной оценки функции почек // Физиологические методы в клинической практике / под ред. Д.А. Бирюкова. Ленинград: Медгиз, 1959. С. 139-185.
48.	Гинецинский А.Г. Об эволюции функций и функциональной эволюции. М.-Л., 1961. 24 с.
49.	Гинецинский А.Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1963. 428 с.
50.	Гинецинский А.Г., Закс М.Г., Титова Л.К. Механизм действия антидиуретического гормона // Докл. АН СССР. 1958. Т.120 (1). С. 216.
51.	Гинецинский А.Г., Наточин Ю.В. Закономерности эволюции осморегулирующих систем. Эволюция функций. Физиологические, биохимические и структурные основы эволюции функций // Сб., посвящённый 80-летию акад. Л.А. Орбели. М.-Л.: Наука, 1964. С. 15-26.
52.	Голухова Е.З., Теряева Н.Б., Алиева А.М. Натрийуретические пептиды – маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности // Креативная кардиология. 2007. N1-2. С. 126-135.
53.	Гончаревская О.А. Проксимальная реабсорбция и формирование структур нефрона в ряду позвоночных: автореф. дисс ... канд. мед. наук. Л., 1975.

54.	Гоффстен Ф., Клар С. Патология физиология хронической почечной недостаточности // Почка и гомеостаз в норме и при патологии / под ред. С. Клар. М.: Медицина, 1987. С. 361-389.
55.	Григорьев А.И. Функциональные нагрузочные пробы // Диагностика болезней почек / под ред. С.И. Рябова, Ю.В. Наточина, Б.Б. Бондаренко. Ленинград: Медицина, 1979. С. 152-178.
56.	Григорьев А.И., Ларина И.М., Носков В.Б. Влияние космических полётов на состояние и регуляцию водно-электролитного обмена // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2006. Т.92 (1). С. 5-17.
57.	Григорьев А.И., Носков В.Б. Гормональный контроль гидратационного статуса человека при космическом полёте // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2009. Т.95 (3). С. 225-234.
58.	Григорьев А.И., Носков В.Б. Функциональные нагрузочные пробы в оценке состояния почек и водно-солевого обмена // Физиология человека. 2013. Т.39 (2). С. 10-18.
59.	Григорьев Е.А. Водный обмен при хронической почечной недостаточности // Хроническая почечная недостаточность / под ред. С.И. Рябова. Ленинград: Медицина, 1976. С. 321-365.
60.	Гуламова Ш.Х. Системный анализ гомеостатической функции почки в процессе её гипертрофии у нефрэктомизированных крыс // Вестник новых медицинских технологий. 1998. N1. С. 103-106.
61.	Гульков Ю.К. Морфологические изменения в паренхиме опухоли при эпителиально-мезенхимальной трансформации различных гистологических типов рака желудка // Таврический медико-биологический вестник. 2011. Т.14 (56). С. 57-61.
62.	Гуткина О.Г., Наточин Ю.В. Исследование роли аутокоидов в регуляции циркадного ритма мочеобразования у человека // Российский физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2005. Т.91 (11). С. 1338-1346.
63.	Давыдовский Т.В. Проблемы причинности в медицине. (Этиология). Москва: Медгиз, 1962. 176 с.
64.	Данн М.Дж. Почечные простагландины // Почечная эндокринология / под ред. М.Дж. Данна. М.: Медицина, 1987. С. 11-111.
65.	Доброхотов И.В. Особенности реакции почки человека на введение свободной и геле-связанной формы препаратов-аналогов антидиуретического гормона: автореф. дисс.... канд. мед. наук. М., 2007. 20 с.
66.	Дойников Б.С., Панченко Д.И. Михаил Иванович Аствацатуров. 1878-1936. URL: http://npar.ru/journal/2009/3/02_astvaz.htm
67.	Ермакова И.П. Некоторые особенности выделения мочевины почками при хронической почечной недостаточности // Хроническая почечная недостаточность и трансплантация почек. М., 1971. С. 24-31.
68.	Ермоленко В.В. Хроническая почечная недостаточность // Нефрология: рук. для врачей / под ред. И.Е. Таревой. 2-е перераб. изд. М.: Медицина, 2000. С. 596-658.
69.	Завадовская-Саченко М.М. Памяти моего отца. URL: www.ihst.ru/projects/sohist/books/os2/286-297.pdf
70.	Завадовский М.М. Бюллетень экспериментальной биологии. 1936. Т.1 (3). С. 190-193.
71.	Завадовский М.М., Лигарт Т. Взаимнопротиворечивое взаимодействие гонадотропной функции гипофиза и половых желез: сообщение 1 и 2 // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1939. Т.7 (6). С. 533-540.
72.	Завадовским М.М. Противоречивое взаимодействие между органами в теле развивающегося животного: предварительное сообщение. М.: МГУ, 1941. 80 с.
73.	Заварзин А.А. Ретикулоэндотелиальная система и теория "активной мезенхимы" // Избранные труды. Т.4. М.: Медицина, 1953. С. 429-452
74.	Заварыкин Ф.Н. Корни лимфатических сосудов в почках млекопитающих. Мед. вести. 1863. 26.
75.	Закс М.Г., Крестинская Т.В., Титова Л.К. О причинах отсутствия действия антидиуретического гормона в раннем онтогенезе млекопитающих // Эволюция физиологических функций. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1960. С. 166-172.
76.	Зарецкий И. И. Клиническая физиология и методы функциональной диагностики почек. М.: Медгиз, 1963. 280 с.
77.	Зверев Я.Ф. Брюханов В.М. Эволюционные и патофизиологические аспекты гиперурикемии // Нефрология и диализ. 2015. Т.17 (4). С. 418-436.
78.	Зелиг К. Альберт Эйнштейн. М.: Атомиздат, 1964. 206 с.
79.	Земченков А. Ю., Томилина Н. А. "К/ДОКИ" обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций К/ДОКИ по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек) // Нефр. и диализ. 2004. Т.6 (3). С. 204-220.
80.	Зинчук В.В. Нормальная физиология: краткий курс: учеб. пос. / В.В. Зинчук, О.А. Балбутин. Ю.М. Емельянич; под ред. В.В. Зинчука. Минск: Высш. шк., 2010. С. 287.
81.	Иванов А.А. Физиология рыб. М.: Мир, 2003. 284 с.
82.	Иванова Л.Н. Вазопрессин: молекулярные основы антидиуретического эффекта // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2011. Т.97 (3). С. 235-262.

83.	Иванова Л.Н., Кабилова Н.О. Влияние вазопрессина и его аналогов на экспрессию гена гиалуронансинтазы 2-го типа в почке крыс Вистар и вазопрессин-дефицитных крыс Браттлборо // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2009. Т.95 (7). С. 694-705.
84.	Иванова Л.Н., Кабилова Н.О., Бондарь А.А. Влияние dDAVP, агониста V ₂ -рецепторов вазопрессина, на экспрессию генов гиалуронидазы 1-го и 2-го типов в почке крыс Вистар и Браттлборо // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2007. Т.93 (5). С. 494-504;
85.	Иванова Л.Н., Лавриненко В.А. Морфо-физиологическая характеристика почек грызунов различной экологии при дегидратации // Эволюция вегетативных функций: сб. / под ред. Е.М. Крепса. Л.: Наука, 1971. С. 95-100.
86.	Изменение натриуретической функции почек при солевой нагрузке / А.С. Коган, А.Я. Тернер, И.Ю. Юдаев, В.Н. Ломиворотов // Материалы I-го Всерос. съезда нефрологов. Минск, 1974. С. 70.
87.	Изучение локализации рецепторов вазопрессина в почке детей при гломерулонефрите / Е.В. Селиверстова, А.А. Соловьев, Р.А. Насыров, Ю.В. Наточин // Нефрология. 2009. Т.13 (4). С. 51-58.
88.	Ионорегулирующая функция почек у человека при длительных космических полетах и в модельных исследованиях / А.И. Григорьев, Б.Р. Дорохова, Г.С. Арзамазов, Б.В. Морукон // Космич. биология и авиакосмич. медицина. 1982. Т.16 (1). С. 29-33.
89.	Исследование роли простагландина E ₂ в регуляции мочеотделения при хронической почечной недостаточности и ночном энурезе / С.И. Рябов, А.В. Папаян, А.А. Кузнецова, Ю.В. Наточин, Б.Г. Лукичев, Е.И. Шахматова, Н.П. Пруцкова, А.Е. Боголепова // Нефрология. 2001. N2. С. 44-48.
90.	Каабак М.М., Горайнов В.А., Дьяченко. И.В. Использование плазмафереза для коррекции реперфузионной травмы при пересадке почки // Нефрология и диализ. 2001. Т.3 (3). С. 345-353.
91.	Кабилова Н. О. Гормональная регуляция экспрессии генов, кодирующих ферменты метаболизма гиалуронана, в почке крыс: автореф. дис... канд. биол. наук. Новосибирск, 2008. 18 с.
92.	Кабилова Н. О., Бондарь А.А., Иванова Л.Н. Экспрессия гена гиалуронансинтазы типа 2 в почке крыс Вистар и крыс Браттлборо с несахарным диабетом. Влияние вазопрессина и его аналогов // Докл. Академии наук. 2009. Т.425 (1). С. 113-116.
93.	Канашкина Т.А. Исследование влияния синтезированных аналогов аргинин-вазотоцина на функции почки крысы: автореф. дисс... кандидат. мед. наук. СПб, 2007. 22 с.
94.	Канашкина Т.А., Шахматова Е.И., Наточин Ю.В. Влияние 1-дезамино-1-монокарб-аргинин-вазотоцина на выделение ионов натрия и воды почками крыс // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2007. Т.143 (5). С. 494-496.
95.	Карамян А.И. Об истории развития эволюционного учения // Журнал эволюц. биохимии и физиол. 1974. Т.X (3). С. 209-222.
96.	Качесов В.А. Основы интенсивной реабилитации. Травма позвоночника и спинного мозга: Кн.1. М., 2002. 126 с.
97.	Керпель-Фрониус Э. Патогенез и клиника водно-солевого обмена. Будапешт, 1964, 718 с.
98.	Климан Р. Открытый артериальный проток у недоношенных // Детская кардиология: из книги "Педиатрия по Рудольфу" / под ред. Дж. Хоффмана; пер с англ. А.Н. Охотина. 21-е изд. М.: Практика. 2006. С. 158-163.
99.	Кнорре А.Г., Мирзоян Э.Н. Развитие учения о рекапитуляции // Архив анат. гистол. и эмбриол. 1976. N5. С. 111-115.
100.	Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки). Л.: Медицина, 1971. 432 с.
101.	Коган Е.А., Тьонг Ф.В., Демура С.А. Молекулярные основы формирования вариантов идиопатического фиброзирующего альвеолита // Арх. патол. 2009. Т.71 (1). С. 12-18.
102.	Кононов А.В. Местный иммунитет и регенерация слизистых оболочек при хроническом воспалении. Омск. 1993. 320 с.
103.	Коштоянц Х.С. Основы сравнительной физиологии. Москва -Ленинград: Изд-во АН СССР, 1950. Т.1. 524 с.
104.	Кравчинский Б.Д. Современные основы физиологии почек. Л.: Медгиз, 1958. 364 с.
105.	Крепс Е.М. Об эволюции морфофизиологической и эволюции биохимической // Журн. эволюц. биохим. и физиол. 1976. Т.12 (6). С. 493-502
106.	Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология // Пат. физиол. и экспер. терапия. 2002. N3. С. 2-19.
107.	Крыжановский Г.Н. Растормаживание и дезинтеграция систем в патологии // Архив патологии. 1978. Т.XL (1). С. 5-13.
108.	Крыжановский Г.Н. Физиология, патофизиология и медицина // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2005. N3. С. 2-4.
109.	Крысова А.В., Циркин В.И., Куншин А.А. Роль аквапоринов в транспорте воды через биологические мембраны // Вятский медицинский вестник. 2012. N2. С. 18-37.
110.	Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенного новорожденного: тактика неонатолога // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т.10 (1). С. 58-65.

111.	Кудряшов А.Г., Василенко, И.В., Малашкевич А.С. Морфологические особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в карциномах почки и их связь с клиническим течением опухоли // Украинский Журнал Хірургії, 2011. №6. С. 147-154.
112.	Кузнецова А.А. Сочетание онтогенетического и клинического методов эволюционной физиологии в анализе механизма регуляции функции почки: автореф. дисс. ... д-ра . мед. наук. СПб, 2006. 40 с.
113.	Кузнецова А.А., Наточин Ю.В. Изучение физико-химических параметров сыворотки крови и функции почек у детей при некоторых формах патологии внутренних органов // Физиология человека. 2004. N 3. С. 103-109.
114.	Кузнецова А.А., Наточин Ю.В. Осморегулирующая функция почки и экскреция с мочой простагландина E2 при остром пиелонефрите у детей // Педиатрия. 2002. N2. С. 13-17.
115.	Кузнецова А.А., Наточин Ю.В. Физиологический анализ гипоосмоляльности плазмы крови при пневмониях // Тер. архив. 2002. N12. С. 56-60.
116.	Кузнецова А.А., Наточин Ю.В., Папаян А.В. Клиническая эффективность коррекции функции почки десмопрессинном в лечении ночного энуреза у детей // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. 1999. N2. С. 50-52.
117.	Кузнецова А.А., Ревнова М.О., Наточин Ю.В. Водно-солевой обмен и функции почки у детей при целиакии и хроническом гастродуодените // Педиатрия. 2004. N5. С. 27-30.
118.	Кутина А.В., Захаров В.В., Наточин Ю.В. Экскреция белка почкой крыс при разных типах диуреза // Бюлл. эсперим. биологии и медицины. 2008. Т.145 (12). С. 613-616.
119.	Кутина А.В., Наточин Ю.В. Аналоги вазотоцина усиливают экскрецию белков почкой крыс // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2008. Т.94 (11). С. 1325-1334.
120.	Кутина А.В., Наточин Ю.В. Сходство натрийуретического и качественные различия гидрурического действия 1-дезамино-аргинин-вазотоцина и фуросемида у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010.Т.73 (5). С. 19-22.
121.	Лазарев К.Л., Сатаева Т.П. Клеточно-молекулярные механизмы фиброзной трансформации тубулоинтерстициальной ткани почек // Крым. журн. экспер.и клинической медицины. 2011. Т.3-4. С. 75-78.
122.	Ларина И.М., Смирнова Т.М., Моруков Б.В. Депонирование осмотически неактивного натрия в организме человека стимулируется во время продолжительной антиортостатической гипокинезии // Физиология человека. 2008. Т.34 (5). С. 80-88.
123.	Левченко В.Ф. Биосфера: этапы жизни. СПб.: Своё издательство. 2012. 264 с.
124.	Левченко В.Ф. Происхождение жизни и биосферы - единый процесс.// Чарльз Дарвин и современная биология. СПб.: Нестор-История, 2010. С. 338-347.
125.	Литвицкий П.Ф. Патопфизиология: учеб. в 2 т. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. Т.2. С. 291.
126.	Люкас К. Эволюция функции животных (1909) // Журн. эвол. биохим. и физиол. 1986. Т.22 (6). С. 525-531.
127.	Макарова Н.А., Захаров Ю.М. Взаимосвязь нарушений выделительной функции почек и уровня сывороточного эритропоэтина при хронической почечной недостаточности // Клини. нефрология. 2015. N3. С. 43-47.
128.	Малиновский А.А. Значение общей теории систем в биологических науках // Системные исследования: ежегодник. М., 1984.
129.	Механизм участия почки в обеспечении осмотического и ионного гомеостаза при хронической почечной недостаточности / А.Е. Боголепова, А.А. Кузнецова, Б.Г. Лукичев, Ю.В. Наточин, О.Ю. Паршукова, Н.П. Пруцкова, Е.И. Шахматова // Урология. 2000. N3. С. 5-8.
130.	Мечников И.И. Лекции о сравнительной патологии воспаления (1892). М.: Медгиз, 1947. 200 с.
131.	Мирзоян Э.Н. Индивидуальное развитие и эволюция. М.: Изд-во АН СССР, 1962. 304 с.
132.	Мирзоян Э.Н. Развитие учения о рекапитуляции. М.: Наука, 1974. 368 с.
133.	Михайлов В.В. Основы патологической физиологии: рук. для врачей. М.: Медицина, 2001. 624 с.
134.	Молдавский М.И. Возможность и способы проявления рекапитуляции при патологии человека // Архив патологии. 1976. Т.38 (4). С. 91-95.
135.	Моногарова Н.Е., Василенко И.В. Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) в патогенезе идиопатического фиброзирующего альвеолита // Патология (Украина). 2010. Т.7 (1). С. 80-83.
136.	Моррисон А. Патопфизиология заболевания почек.// Почки: пер. с англ. / под ред. Ф.С. Мостофи, Д.Е. Смит. Москва: Медицина, 1972. С. 245-277.
137.	Морфологические предикторы функции почечного аллотрансплантата (ПАТ) в первый год после операции / А.В. Траилин, Т.Н. Никоненко, А.С. Никоненко, Т.И. Остапенко, Н.Н. Поляков, П.В. Павлов, О.Д. Покрова // Вестн. трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т.ХII (1). С. 21-25.
138.	Морфофункциональные особенности почек крыс Браттлборо в различных экспериментальных условиях / А.В. Бабина, В.А. Лавриненко, Л.В. Шестопалова, Л.Н. Иванова // Вестник Новосибирского гос. университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2010. Т.8. (1). С. 40-44.
139.	Надаль-Гинард К. На пути к пониманию многого ... и достижению ещё большего // Новая медицина тысячелетия. 2007. N2/3. С. 10-11.

140.	Наточин Ю.В. Аутоакоиды в регуляции функции и развитии дисфункций почки // Нефрология. 2001. N3. С. 66-68.
141.	Наточин Ю.В. Вазопрессин: механизм действия и клиническая физиология // Проблемы эндокринологии. 2003. Т.49 (2). С. 43-50.
142.	Наточин Ю.В. Вазопрессин: обновление пула в организме и механизм действия // Нефрология и диализ. 2003. Т.5 (3). С. 237-238.
143.	Наточин Ю.В. Водно-солевой гомеостаз и его клиническое значение // Рос. журн. анестез. и интенсивной терапии. 1999. N2. С. 4-6.
144.	Наточин Ю.В. Водно-солевой гомеостаз: роль рефлексов, гормонов, инкретинов, аутоакоидов // Фізіологічний журнал. Киев, 2011. Т.57 (5). С. 13-15.
145.	Наточин Ю.В. Гипотеза о происхождении регуляций физиологических функций // XIV междунар. совещ. и VII школа по эволюционной физиологии, посвящ. памяти акад. Л. А. Орбели: тез. докл. и лекций, Санкт-Петербург, 24-29 октября 2011 года. СПб, 2011. С. 136-137.
146.	Наточин Ю.В. Ионорегулирующая функция почки. Л.: Наука, 1976. 268 с.
147.	Наточин Ю.В. Клиническая и молекулярная физиология осморегулирующей функции почки (к 200-летию со дня рождения Ф.Г.Я. Генле) // Клиническая нефрология. 2009. N4. С. 25-31.
148.	Наточин Ю.В. Клиническая физиология: роль в разработке фундаментальных проблем регуляции функций почек у человека // Физиология человека. 2005. Т.31 (5). С. 80-87.
149.	Наточин Ю.В. Макроэволюция и эволюционная физиология на пути от "происхождения видов» к происхождению жизни // Чарльз Дарвин и современная биология: тр. междунар. науч. конф. СПб: Нестор-История, 2010. С. 321-337.
150.	Наточин Ю.В. Механизмы мочеобразования // Нефрология: рук. для врачей: в 2-х т. / под ред. И.Е. Таревой, 1995. Т.1. С. 35-76.
151.	Наточин Ю.В. Механизмы мочеобразования // Нефрология: рук. для врачей: в 2-х т. / под ред. Н.Е. Таревой. М.: Медицина, 2000. Т.1. С. 24-48.
152.	Наточин Ю.В. Механизмы мочеобразования // Основы нефрологии: Т.1. / под ред. Е.М. Тареева. М.: Медицина, 1972. С. 27-50.
153.	Наточин Ю.В. Молекулярная физиология и проблемы детской нефрологии // Нефрология и диализ. 2000. Т.2 (4). С. 281-284.
154.	Наточин Ю.В. Некоторые принципы эволюции функций на клеточном, органном и организменном уровнях (на примере почки и водно-солевого гомеостаза) // Журн. общей биологии. 1988. Т. XLIX (3). С. 291-303.
155.	Наточин Ю.В. Нефрология и фундаментальная наука // Нефрология. 2012. Т.16 (1). С. 9-21.
156.	Наточин Ю.В. Основы физиологии почки. Л.: Медицина, 1982. 208 с.
157.	Наточин Ю.В. Особенности физиологии почки у детей // Детская нефрология: рук. для врачей / под ред. М.С. Игнатовой. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2011. С. 42-64.
158.	Наточин Ю.В. Очерк истории изучения функции почек и организация этих исследований в СССР и России // Росс. физ. журнал. 2007. Т.93 (1). С. 214-223.
159.	Наточин Ю.В. Проблемы эволюционной физиологии водно-солевого обмена. Л.: Наука, 1984. 39 с.
160.	Наточин Ю.В. Развитие почки и проблемы педиатрической нефрологии // Клиническая нефрология. 2011. N4. С. 4-9.
161.	Наточин Ю.В. Реабсорбция и секреция органических веществ // Физиология почки. рук. по физиологии. Л.: Наука, 1972. С. 83-115.
162.	Наточин Ю.В. Роль ионов натрия как стимула в эволюции клеток и многоклеточных животных // Палеонтологический журнал. 2005. N4. С. 19-24.
163.	Наточин Ю.В. Физико-химические детерминанты физиологической эволюции: от протоклетки к человеку // Физиол. журн. 2006. Т.92 (1). С.57-72.
164.	Наточин Ю.В. Физиологическая эволюция животных: натрий – ключ к разрешению противоречий // Вестн. РАМН. 2007. Т.77 (11). С. 999-1010.
165.	Наточин Ю.В. Физиологические основы дифференциальной диагностики полиурий и нарушений концентрационной способности почек // Терапевтический архив. 1975. Т.47 (4). С. 13-22.
166.	Наточин Ю.В. Физиология и медицина // Вестник РАН. 2004. Т.74 (11). С. 973-986.
167.	Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. Л.: Наука, 1974. 60 с.
168.	Наточин Ю.В. Функциональная эволюция: истоки и проблемы // Журн. эвол. биохим. и физиол. 1987. N3. С. 372-389.
169.	Наточин Ю.В. Эволюционная физиология на пути от "происхождения видов» к происхождению жизни // Чарльз Дарвин и современная биология: тр. междунар. науч. конф. СПб: Нестор-История, 2010. С. 321-337.

170.	Наточин Ю.В., Ахмедов А.М. Физиологические и палеогеохимические аргументы новой гипотезы стимула эволюции эукариот и многоклеточных животных // Докл. РАН. 2005. Т.400 (6). С. 836–839.
171.	Наточин Ю.В., Кузнецова А.В. Ночной энурез как проявление аутокоидоза // Тер. архив. 1997. N12. С. 67-72.
172.	Наточин Ю.В., Кутина А.В. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза // Нефрология. 2009. Т.13 (3). С. 19-23.
173.	Наточин Ю.В., Кутина А.В. Увеличение выделения общего белка и альбумина почкой человека при водном диурезе // Физиология человека. 2009. N5. С. 101-104.
174.	Наточин Ю.В., Хлебович В.В., Крестинская Т.В. Сукциндегидраза в транспортирующих натрий органах беспозвоночных животных // Доклады АН СССР. 1961. Т.137 (6). С. 1471.
175.	Наточин Ю.В., Шахматова Е.И. Аутокоиды регулируют восстановление водонепроницаемости эпителия после действия вазопрессина // Доклады АН СССР. 1995. Т.342 (5). С. 705-707.
176.	Наточин Ю.В., Шахматова Е.И., Пруцкова Н.П. Динамика увеличения осмотической проницаемости и восстановления водонепроницаемости мочевого пузыря лягушки // Росс. физиол. журнал. 2001. N8. С. 1095-1105.
177.	Наточин Ю.В., Шахматова Е.И., Пруцкова Н.П. Изучение функциональной роли V ₁ - и V ₂ -рецепторов апикальной и базолатеральной мембран клеток эпителия мочевого пузыря лягушки // Росс. физиол. журнал. 2000. N1. С. 76-85.
178.	Наточин Ю.В., Шуцкая Ж.В., Кузнецова А.А. Новый подход к оценке концентрационной способности почек при сахарном диабете у детей // Сахарный диабет. 2008. N4. С. 42-44.
179.	Натрийуретические пептиды (гормоны) в современной кардиологии: от теории к практике. Разд. 1. Общие вопросы организации системы натрийуретических пептидов / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, А.С. Воробьева, Е.В. Щукина // Ліки України. 2008. Т.121 (5). С. 40-42.
180.	Натрийуретические пептиды сердца и артериальная гипертензия: экспериментальное исследование / В.Ф. Максимов, И.М. Коростышевская, А.Л. Маркель, Е.Е. Филошина, Г.С. Якобсон // Вестник РАМН. 2013. N1. С. 1-9.
181.	Наумов С.П. Зоология позвоночных. М.: Просвещение, 1965. 464 с.
182.	Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, И.Н. Бобкова, М.Ю. Швецов, А.Н. Цыгин, А.М. Шутов // Клиническая нефрология. 2012. N4. С. 4-26.
183.	Неговский В.А. Очерки по реаниматологии. М: Медицина, 1986. 256 с.
184.	Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 720 с.
185.	Нефрология: рук. для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. 2-е перераб. изд. М.: Медицина. 2000. 688 с.
186.	Нефрология: рук. для врачей: в 2-х т. / под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 1995. Т.1. 496 с.
187.	Нефрология: учеб. пос. для послевуз. обр. / под ред. Е.М. Шилова. М.: ГЭОТАР, 2008. 696 с.
188.	Нормальная физиология: учеб. / под ред. В.П. Дегтярева, С.М. Будылиной. М.: Медицина, 2006. с. 491-516.
189.	Орбели Л.А. Вопросы эволюционной физиологии // Докл. на пленар. заседании Ленинградского общества естествоиспытателей 7 декабря 1939 г.: избран. тр. М.-Л.: Изд-во АН СССР. 1961. Т.1. С. 152-165.
190.	Орбели Л.А. Вопросы эволюционной физиологии: избран. тр. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1961. Т.1. 458 с.
191.	Орбели Л.А. О диалектическом методе в физиологии // Лекция в Обществе по распространению политических и научных знаний 15 октября 1955 г.: избран. тр. М.-Л.: Изд-во АН СССР. 1961. Т.1. С. 432-445.
192.	Орбели Л.А. О взаимоотношениях эволюционной физиологии и медицины: актовая речь на торжественном акте в связи с 158-летием Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова // Избран. тр. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1961. Т.1. С. 446-455.
193.	Орбели Л.А. Об эволюционном принципе в физиологии. (Природа. 1933. № 3-4) // Избран. тр. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1961. Т.1. С. 122-132.
194.	Орбели Л.А. Основные задачи и методы эволюционной физиологии: Докл. на 1-м совещ. по эволюционной физиологии 7 марта 1956 г. // Избран. тр. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1961. Т.1. С. 59-68.
195.	Орбели Л.А. Эволюционный принцип в физиологии центральной нервной системы: Докл. на торжест. заседании 27 февраля 1941 г., посвящ. 5-летию со дня кончины И.П. Павлова // Избранные труды. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1961. Т.1. с. 166-182.
196.	Орбели Л.А. Эволюция нервно-мышечного прибора: докл. на конф. по проблемам эволюции в Московском ун-те 10 апреля 1944 г. // Избран. тр. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1961. Т.1. С. 183-192.
197.	Осипова Н.А. Особенности участия почки в обеспечении осмотического и ионного гомеостаза при физиологически протекающей и осложненной гестозом беременности: автореф. дисс. ... канд мед. наук. СПб, 2007. 19 с.
198.	Осипова Н.А., Наточин Ю.В., Шахматова Е.И. Динамика осмоляльности и концентрации ионов в сыворотке крови женщин во время беременности // Физиология человека. 2000. Т.26 (1). С. 107-111.

199.	Основы нефрологии / под ред. Е.М. Тареева. М.: Медицина. 1972. Т.1. 552 с.
200.	Основы реаниматологии / под ред. проф. В.А. Неговского. М.: Медицина, 1966. 400 с.
201.	Особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в раках различной локализации и гистологического строения / И.В. Василенко, Р.Б. Кондратюк, А.Г. Кудряшов и др. // Экспериментальные исследования, онкоморфология, онкоиммунология (Украина). 2012. Т.5 (1).
202.	Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Д.А. Морозов, В.В. Моррисон, О.Л. Морозова, Д.Ю. Лакомова // Саратовский науч.-мед. журн. 2011. Т.7 (1). С. 151-157.
203.	Патологическая физиология / В.А. Фролов, Г.А. Дроздова, Т.А. Казанская, Д.П. Билибин, Е.А. Демуров. М.: Экономика, 1999. С. 511-524.
204.	Паунова С.С. Патогенетические основы нефросклероза // Нефрология и диализ. 2005. Т.7. (2). С. 130-135.
205.	Плетнёв Д. Д. Избранное. М.: Медицина, 1989. 432 с.
206.	Почечная недостаточность: пер. с фр. / Ж. Амбурже, Г. Рише, Ж. Кросние, Л. Функ-Брентано; под ред. А.Я. Пытеля и И.М. Эпштейна. М.: Медицина, 1965. 404 с.
207.	Почки и гомеостаз в норме и при патологии: пер с англ. / под ред. С. Клара. М.: Медицина, 1997. 446 с.
208.	Проблемы ренальной дисфункции при хронической почечной недостаточности / М.Я. Ратнер, И.П. Ермакова, И.А. Пронченко, Н.Д. Федорова, Л.И. Цукерман // Терапевтический архив. 1975. N4. С.88-96.
209.	Пронченко Н.А. Механизмы экскреции водородных ионов при хронической почечной недостаточности // Хроническая почечная недостаточность и трансплантация почек. М.: Искра революции, 1971. С. 14-19
210.	Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком / под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина, проф. Е.Н. Байбариной. М., 2010. 28 с.
211.	Пруцкова Н. П. Абсорбция белка в почке лягушки при гидратации и действии аргинин-вазотонина // Четырнадцатое междунар. совещ. и седьмая школа по эволюционной физиологии: тез. докл. и лекций. Санкт-Петербург, 24-29 октября 2011 г. СПб: ВВМ, 2011. С. 161.
212.	Пруцкова Н.П. Анализ роли аутокоидов в регуляции проницаемости для воды эпителия мочевого пузыря лягушки // Нефрология и диализ. 2003. Т.5 (3). С. 239-240.
213.	Пруцкова Н.П. Антидиуретический гормон: центральная регуляция секреции и механизм гидроосмотического эффекта: автореф. дисс ... биол. наук. СПб, 2006. 40 с.
214.	Пруцкова Н.П., Шахматова Е.И., Наточин Ю.В. Изучение функциональной роли V ₁ -и V ₂ -рецепторов апикальной и базолатеральной мембран клеток эпителия мочевого пузыря лягушки // Физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2000. Т.86 (1). С. 76-85.
215.	Пэттен Б.М. Эмбриология человека. М.: Медгиз, 1959. 768 с.
216.	Разумов В.В. Исторические аспекты особенностей организации женского организма и сущности перестройки его при беременности. // Науч. тр. II съезда физиологов СНГ, Кишинэу, Молдова, 29-31 октября 2008 год. М.-Кишинэу: Медицина-Здоровье, 2008. 164 с.
217.	Разумов В.В. Оценка почечного и нейрогенного механизмов развития нефропатии беременных и постнефропатийной артериальной гипертензии // Акушерство и гинекология. 1987. N2. С. 40 - 44.
218.	Разумов В.В. Хроническая почечная недостаточность и эволюция почечных функций // Актуальные вопросы терапии, профпатологии и организации здравоохранения (Научное издание). Новокузнецк, 1998. С. 122-129.
219.	Разумов В.В., Гордон И.Б. Природа гипертензивного синдрома и характер почечных изменений у больных нефропатией беременных и так называемой постнефропатийной артериальной гипертензией. // Клиническая патофизиология почек и водно-солевого обмена: тез. докл. Иркутск, 1983. С. 54-55.
220.	Ратнер М.Я. Водно-солевой гомеостаз // Основы нефрологии: Т.1 / под ред. Е.М. Тареева. М. Медицина, 1972. С. 50-72.
221.	Ратнер М.Я. Методы количественного определения экскреторных функций почек // Основы нефрологии: Т.1 / под ред. Е.М. Тареева. М.: Медицина, 1972. С. 115-150.
222.	Ратнер М.Я. Функциональная диагностика почек:// многотом. рук. по болезням почек. / под ред. Е.М. Тареева. М.: Медгиз, 1963. Т.IX: Болезни почек. С. 9-40.
223.	Ратнер М.Я., Демина В.Г. Некоторые функции дистальных канальцев при хроническом компенсированном гломерулонефрите // Клин. мед. 1971. N10. С. 120-127.
224.	Ратнер М.Я., Ермакова И.П. К патофизиологии хронической почечной недостаточности // Хроническая почечная недостаточность и трансплантация почек. М. 1971. С. 7-13.
225.	Ратнер М.Я., Наточин Ю.В., Ермакова И.П. О функционировании почек при их хронической недостаточности // Урология и нефрология. 1967. N3. С. 10-17.
226.	Ратнер М.Я., Овезов Б.О., Лобанова Е. Д. Некоторые канальцевые функции при хроническом гломерулонефрите и пиелонефрите // Советская медицина. 1969. Т.33 (9). С. 68-73.

227.	Ратнер М.Я., Серов В.В. Клиническое значение функциональной диагностики почечных поражений // Материалы 1-го Всесоюзного съезда нефрологов. Минск, 1974. С. 110-111.
228.	Ратнер М.Я., Серов В.В., Томилина Н.А. Ренальные дисфункции. Москва: Медицина, 1977. 296 с.
229.	Ратнер М.Я., Томилина Н.А. Канальцевые функции при регуляции осмотического и кислотно-щелочного гомеостаза при хроническом гипертоническом компенсированном гломерулонефрите // Кардиология. 1975. Т.15 (10). С. 98-102.
230.	Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме / А.А. Крячкова, С.А. Савельева, М.Г. Галлямов, М.В. Шестакова, И.М. Кутырина // Нефрология и диализ. 2010. Т.12 (1). С. 34-38.
231.	Роль почек в регуляции осмоляльности и концентрации катионов в сыворотке крови при гипергликемии / А.А. Кузнецова, Ю.В. Наточин, Е.И. Шахматова, Ж.В. Шуцкая // Физиология человека. 2008. Т.34 (5). С. 73-79.
232.	Рузиев Т.Р. Компенсаторная гипертрофия почки у некоторых представителей позвоночных животных: автореф. дисс... д-ра биол. наук. Ташкент, 1993. 38 с.
233.	Руттен М. Происхождение жизни (естественным путём). М.: Мир, 1973. 414 с.
234.	Рябов С.И., Бондаренко Б.Б. Классификация хронической почечной недостаточности // Хроническая почечная недостаточность / под ред. С.И. Рябова. Ленинград: Медицина, 1976. С. 20-33.
235.	Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко Б.Б. Диагностика болезней почек. – Л.: Медицина, 1979. 256 с.
236.	Самохвалов В.П. Эволюционная психиатрия. Симферополь: Таврида, 1993. 286 с.
237.	Саркисов Д.С. О некоторых тенденциях на современном этапе развития общей патологии // Арх. патол. 1996. N3. С. 3-6.
238.	Саркисов Д.С. Об антагонистической регуляции функций как важнейшем механизме поддержания гомеостаза // Клин. медицина. 1990. Т.68 (8). С. 7-12.
239.	Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека: учеб. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1997. С. 429-445.
240.	Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хрусталеv Ю.М. О преподавании философии в медвузах // Вестник РАМН. 1997. N7. С. 57-59.
241.	Сахарный диабет: состояние осморегулирующей функции почек / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.А. Кузнецова, Ю.В. Наточин, И.И. Клефтортова, Н.П. Трубицына // Тер. архив. 2010. Т.82 (6). С. 9-14.
242.	Свердлов Е.Д. Биологический редукционизм и медицина XXI века // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2010. N3. С. 3-29.
243.	Северцов А.Н. Морфологические закономерности эволюционного процесса. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1945.
244.	Седой Г.Г. Экскреция осмотически активных веществ при хронической почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом // Материалы I Всерос. съезда нефрологов. Минск, 1974. С. 117.
245.	Селивёрстова Е. В., Кутина А. В. Структура интерстиция наружного мозгового вещества почки крысы при действии антидиуретических и натрийуретических факторов: // тез. докл. и лекций: XIV междунар. совещ. и VII школа по эволюционной физиологии, посвящ. памяти акад. Л. А. Орбели; Санкт-Петербург, 24 -29 октября 2011 года. СПб, 2011. С. 169-170.
246.	Системная воспалительная реакция у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью / Е.Ю. Гусев, Л.В. Соломатина, Ю.А. Журавлева, Т.Э.Зубова // Нефрология и диализ. 2008. Т.10 (3-4). С. 248-253.
247.	Системное воспаление при хронической дисфункции трансплантированной почки / Е.Ю. Гусев, Л.В. Соломатина, Е.В. Панышина, А.Ю. Журавлева, Т.Э. Зубова // Нефрология и диализ. 2011. Т.13 (2). С. 82-88.
248.	Современные аспекты патогенеза возрастной катаракты человека (обзор литературы) / Н.В. Корсакова, Н.П. Паштаев, В.Е. Сергеева, Н.А. Поздеева // Офтальмохирургия. 2012. N2. С. 82-86.
249.	Соколова Р.И., Вихерт А.М. Некоторые морфологические основы концентрационной способности почек // Материалы I Всесоюзного съезда нефрологов г.Минск, 1-4 окт. Минск, 1974. С. 31.
250.	Спирин А.С. Биосинтез белков, мир РНК и происхождение жизни // Вестник РАН. 2000. Т.71 (4). С. 340-328.
251.	Спирин А.С. Происхождение, возможные формы существования и размеры первозданных особей // Палеонтологический журнал. 2005. N4. С. 25-32.
252.	Спирин А.С. Рибонуклеиновые кислоты как центральное звено живой материи // Вестник РАН. 2003. Т.73 (2). С. 117-127.
253.	Сравнение антидиуретической реакции почек человека при различных способах введения препарата вазопрессина / А.И. Григорьев, Ю.В. Наточин, И.М. Ларина, Л.Б. Буравкова, А.Г. Гончарова, И.В. Доброхотов // Физиол. человека. 2003. Т.29 (3). С. 89-97.
254.	Сравнительная физиология животных: пер. с англ. / под ред. Л. Проссера. М.: Мир, 1977. Т. I. 608 с.
255.	Сравнительная физиология животных: пер. с англ. / под ред. Л. Проссера. М.: Мир, 1977. Т. II. 573 с.
256.	Сравнительная физиология животных: пер. с англ. / под ред. Л. Проссера. М.: Мир, 1978. Т. III. 656 с.

257.	Сравнительный анализ показателей системной воспалительной реакции у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью / Е.Ю. Гусев, Л.В. Соломатина, Ю.А. Журавлева, Т.Э. Зубова // Нефрология и диализ. 2009. Т.11 (2). С. 123-128.
258.	Строганов Н.С. Экологическая физиология рыб. М.: Изд-во Московского ун-та, 1962. 444 с.
259.	Судаков К. В. Функциональные системы. М.: Издательство РАМН, 2011. 320 с.
260.	Судаков К.В. Нормальная физиология. М.: МИА, 2006. 503 с.
261.	Судаков К.В. О путях развития физиологии в XXI веке: размышление и прогноз // Вестн. РАМН. 1998. N 9. С. 54-56.
262.	Судаков К.В. Теория функциональных систем и интегративная физиология // Вестн. РАМН. 1999. N6. С. 5-10.
263.	Тареев А.М. Анемия брайтиков. М.: Издание фак. тер. клиники 1 И.Г.У, 1929. 140 с.
264.	Тареев Е.М. Нефриты. М: Медгиз, 1958. 668 с.
265.	Тернер А.Я. Мочевина – эндогенный диуретик? // Физиология почки и водно-солевого обмена // Симпозиум, посвященный 100-летию А.Г. Гинецинского. Новосибирск, 1995. 81 с.
266.	Тимирязев К.А. Исторический метод в биологии: избран. сочинения. М.: Сельхозгиз, 1977. Т.2. С. 279-475.
267.	Титаренко О.Т., Голигорский М.С., Кульчицкая Т.К. Канальцевый транспорт калия, натрия и водородных ионов при хроническом гломерулонефрите // Материалы I-го Всерос. съезда нефрологов. Минск, 1974. С. 133-134.
268.	Томилина Н.А. Вопросы функциональной диагностики поражения почек и расстройств водно-солевого обмена // Терапевтический архив. 1988. N6. С. 156-158.
269.	Томилина Н.А. Расстройства функций почечного аллотрансплантата // Ренальные дисфункции / М.Я. Ратнер, В.В. Серов, Н.А. Томилина. М.: Медицина, 1977. С. 221-250.
270.	Томилина Н.А. Функциональное состояние почек в стадии восстановления ренального аллотрансплантата и при остром и хроническом отторжении // Материалы I-го Всерос. съезда нефрологов. Минск, 1974. С. 135-136.
271.	Топчий И.И. Роль ингибитора активатора плазминогена-1 в развитии фиброзирующих процессов в почках при сахарном диабете II типа // Украинський терапевтичний журнал. 2010. N1. С. 42-48.
272.	Траилин А. В. Актуальные проблемы поздней дисфункции почечного аллотрансплантата (обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2008. Т.10 (1). С. 30-34.
273.	Устимович К. Экспериментальные исследования теории мочеобразования. Дисс. СПб. 1873. (Цит. по Б.Д. Кравчинскому).
274.	Физиологические механизмы никтурии при гестозе / Ю.В. Наточин, Э.К. Айламазян, Д.А. Ниаури, О.Н. Аржанова, Н.А. Осипова, Э.К. Айламазян, Ю.В. Наточин, О.Н. Аржанова, Д.А. Ниаури // Акушерство и гинекология. 2004. N4. С. 30-33.
275.	Физиология почки. (Рук. по физиологии). Л.: Наука. 1972. 398 с.
276.	Физиология человека: учеб. пос. / А.А. Семенович и др.; под ред. А.А. Семенович. 3-е изд., испр. Минск: Высшая школа, 2009. С. 466.
277.	Флоркэн М. Биохимическая эволюция. М.: Гос. изд-во ИЛ, 1947. 176 с.
278.	Хлебович В.В. Критическая соленость биологических процессов. Ленинград: Наука, 1974. 235 с.
279.	Хлебович В.В. Уровни гомеостаза // Природа. 2007. N2. С. 61-65.
280.	Хлебович В.В. Экология особи (очерки фенотипических адаптаций животных). СПб, 2012. 143 с.
281.	Хлебович В.В. Этапы и принципы эволюции водно-солевых отношений организмов // Биосфера: междисциплин. науч. и прикладной журн. 2014. Т.6 (2). С. 170-175.
282.	Хроническая почечная недостаточность / под ред. С.И. Рябова. Л.: Медицина, 1976. 624 с.
283.	Хруска К. Патопфизиология кислотно-основного обмена / Почки и гомеостаз в норме и при патологии: пер. с англ. / под ред. С. Клара. М.: Медицина, 1987. С. 170-216.
284.	Церингер Т.Б., Сигарева В.М. Восстановление функции почек после острой почечной недостаточности / Вторая научн. конф. по водно-солевому обмену и функции почек. Новосибирск, 1966. С. 234-235.
285.	Цукерман Л.И., Пронченко И.А., Ермакова И.Л. Некоторые особенности функций нефронов при хронической почечной недостаточности и их значение для дифференциальной диагностики почечных заболеваний // Материалы I-го Всерос. съезда нефрологов. Минск, 1974. С. 146.
286.	Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек: обзор литературы // Нефрология и диализ. 2006. Т.8 (1). С. 26-35.
287.	Черешнев В.А., Юшков Б.Г. Патопфизиология. М.: Вече, 2001. С. 515-540.

288.	Черний В.И., Колесникова Т.И., Городник Г.А. Клиренс свободной воды как критерий ранней диагностики поражения выделительной функции почек у нейрореанимационных больных с угрозой развития острой почечной недостаточности // Украинский журнал. экстремальной медицины імені Г.О. Можаяєва. 2008. Т.9 (4). С. 31-35.
289.	Шахматова Е.И. Исследование влияния вазотоцина и набухания клеток мочевого пузыря лягушки на секрецию простагландина Е2 // Нефрология и диализ. 2003. Т.5 (3). С. 246.
290.	Шахматова Е.И., Осипова Н.А., Наточин Ю.В. Динамика осмоляльности и концентрации ионов в сыворотке крови женщин во время беременности // Физиология человека. 2000. Т.26 (1). С. 107-111.
291.	Шейман Д.А. Патофизиология почки: пер. с англ. 2-е изд. М.: Бином; СПб: Невский диалект, 1997. 222 с.
292.	Шмидт-Ниельсен К. Физиология животных: приспособление и среда: пер. с англ. / под ред. Е.М. Крепса. М.: Мир, 1982. Кн.1. 412 с.
293.	Шмидт-Ниельсен К. Физиология животных: приспособление и среда: пер. с англ. / под ред. Е.М. Крепса. М.: Мир, 1982. Кн.2. 798 с.
294.	Шулутко Б.И. Нефрология 2002: современное состояние проблемы. СПб.: Ренкор, 2003. 780 с.
295.	Шумаков В. И. Механизмы адаптации трансплантированных органов // Вест. РАН. 1996. Т.66 (12). С. 1072-1078.
296.	Шюк О. Нефрология практического врача. Прага: Медгиз, 1967. 343 с.
297.	Шюк О. Функциональное исследование почек. Прага: Авиценум, 1975. 334 с.
298.	Щелкунов С.И. Эволюционная гистология и сравнительная патология // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1975. Т.68 (1). С. 5-11.
299.	Эволюция вегетативных функций / под ред. Е.М. Крепса. Л.: Наука. 1971. 246 с.
300.	Эволюция физиологических функций // Материалы второго науч. совещ., посвящ. памяти акад. Л. А. Орбели. 17-21 марта 1959 г. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1960. 231 с.
301.	Эволюция функций. Физиологические, биохимические и структурные основы эволюции функций: сб. науч. тр. / Ин-т эволюц. физиологии им. И.М. Сеченова; ред. Е. М. Крепс. М.-Л.: Наука, 1964. 291 с.
302.	Эпителиально-мезенхимальная и другие трансформации в норме и патологии / И. В. Василенко, Б.Б. Брук, Ю.К. Гульков, Р.Б. Кондратюк, Н.В. Запороженко, Е.В. Щукина // Патология (Украина). 2012. Т.6 (2). С. 4-10.
303.	Янг Э.В. Хроническая почечная недостаточность // Шейман Д.А. Патофизиология почки: пер с англ. М.-СПб: Бином–Невский диалект, 1999. С. 169-190.
304.	Ярошевский А.Я. Клиническая нефрология: избранные гл. Л.: М., 1971. 424 с.
305.	Abel M., Vogel W.M. Osmolarity parameter and kidney function of polytraumatized intensive care patients. Infusionsther // Klin. Ernahr. 1982. Vol.9 (5). P. 261-264.
306.	Ackermann D. Treatment of ascites, hyponatremia and hepatorenal syndrome in liver cirrhosis // Ther. Umsch. 2009. Vol.66 (11). p. 747-751. doi: 10.1024/0040-5930.66.11.747.
307.	Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V2 receptor blocker, in patients with symptomatic heart failure and systolic dysfunction: An international, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. / J.E. Udelson, C. Orlandi, J. Ouyang, H. Krasa, C.A. Zimmer, G. Frivold, W.H. Haught, S. Meymandi, C. Macarie, D. Raef, P. Wedge, M.A. Konstam, M. Gheorghide // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol.52. P. 1540-1545.
308.	Addis T., MacKay E.M., MacKay L.L. The effect on the kidney of the long continued administration of diets containing an excess of certain food elements. I. Excess of protein and cystine // J. Biol. Chem. 1926. Vol.71. P. 139-156.
309.	Advanced glycation end products cause epithelialmyofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE) / M.D. Oldfield, L.A. Bach, J.M. Forbes, D. Nikolic-Paterson, A. McRobert, V. Thallas, R.C. Atkins, T. Osicka et al. // J. Clin. Invest. 2001. Vol.108 (12). P. 1853-1863.
310.	Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix / K.K. Kim, M.C. Kugler, P.J. Wolters et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol.103 (35). P. 13180-13185.
311.	Al-Waili N.S. Diclofenac sodium in the treatment of primary nocturnal enuresis: double-blind crossover study // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1986. Vol.13 (2). P. 139-142.
312.	Ambard L., Weil A. Les lois numériques de la sécrétions rénale de l'urée et de chlorure sodium // J. de physiol. et de path. gén. 1912. Vol.14. P. 1753.
313.	Ameliorative effect of NC-1900, a new AVP4-9 analog, through vasopressin V1A receptor on scopolamine-induced impairments of spatial memory in the eight-arm radial maze / K. Mishima, H. Tsukikawa, I. Miura, K. Inada, K. Abe, Y. Matsumoto, N. Egashira, K. Iwasaki, M. Fujiwara // Neuropharmacology. 2003. Vol.44 (4). P. 541-552.

314.	An increase in the cell component of the cortical interstitium antedates interstitial fibrosis in type 1 diabetic patients / A. Katz, M.L. Caramori, S. Sisson-Ross, T. Groppoli, J.M. Basgen, M. Mauer // <i>Kidney Int.</i> 2002. Vol.61 (6). P. 2058-2066.
315.	Anderson R.J. Hyponatremic disorders due to vasopressin excess // <i>Schweiz. Med. Wochenschr.</i> 1982. Vol.112 (49). P. 1755-1758.
316.	Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine / S. Nielsen, J. Frøkiaer, D. Marples, T.H. Kwon, P. Agre, M.A. Knepper // <i>Physiol. Rev.</i> 2002. Vol.82 (1). P. 205-244.
317.	Bankir L., Bardoux P., Ahloulay M. Vasopressin and diabetes mellitus // <i>Nephron.</i> 2001. Vol.87 (1). P. 8-18.
318.	Bankir L., Bouby N., Trinh-Trang-Tan M.M. Vasopressin-dependent kidney hypertrophy: role of urinary concentration in protein-induced hypertrophy and in the progression of chronic renal failure // <i>Am. J. Kidney Dis.</i> 1991. Vol.17 (6). P. 661-665.
319.	Bascands J.L., Schanstra J.P. Obstructive nephropathy: insights from genetically engineered animals // <i>Kidney Int.</i> 2005. Vol.68. P. 925-937.
320.	Baxter J.H., Cotzias G.C. Effects of proteinuria on the kidney; proteinuria, renal enlargement, and renal injury consequent on protracted parenteral administration of protein solutions in rats // <i>J. Exp. Med.</i> 1949. Vol.89 (6). P. 643-668.
321.	Becker G.J., Hewitson T.D. The role of tubulointerstitial injury in chronic renal failure // <i>Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.</i> 2000. Vol.9. P. 133-138.
322.	Bellini L. <i>Exercitatio anatomica de structura et usu renum.</i> Florence. 1662. (Цит. по Б.Д. Кравчинскому).
323.	Border W.A., Noble N.A.: Mechanisms of disease: Transforming growth factor- β in tissue fibrosis // <i>N. Engl. J. Med.</i> 1994. Vol.331. P. 1286-1292.
324.	Böttinger E.P., Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease // <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2002. Vol.13. (10). P. 2600-2610.
325.	Bowman W. On the structure and use of the malpighian bodies of the kidney with observation on the circulation through that gland. <i>Phil. Trans. Roy. Soc.</i> 1842, 1, 57-80. (Цит. по Б.Д. Кравчинскому).
326.	Bradford JR. The results following partial Nephrectomy and the influence of the Kidney on Metabolism // <i>J. Physiol.</i> 1899. Vol.23 (6). P. 415-496.
327.	Brenner B. The history and future renoprotection // <i>Kidney Int.</i> 2003. Vol.64. p. 1163-1168.
328.	Brenner B., Meyer T., Hostetter T. Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease // <i>N. Engl. J. Med.</i> 1982. Vol.307 (11). P. 652-659.
329.	Brenner M.B., Meyer T.W., Hostetter T.H. Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis on aging, renal ablation and intrinsic renal disease // <i>N. Engl. J. Med.</i> 1982. Vol.307 (11). P. 652-659.
330.	Brenner B. Hemodynamically mediated glomerular injury and progressive nature of kidney disease // <i>Kidney Int.</i> 1983. Vol.23. P. 647-655.
331.	Bricker N.S., Morrin P.A., Kime S.W. The pathology physiology of chronic Bright's disease. An exposition of the "intact nephron hypothesis" // <i>Amer. J. Med.</i> 1960. Vol.28. p. 77-98.
332.	Bricker N.S. Chronic progressive renal disease: pathologic physiology and relation to treatment // <i>Progr. Cardiovasc. Dis.</i> 1961. Vol.4 (2). P. 170-199.
333.	Bricker N.S., Klahr S., Rieselbach R.E. The functional adaptation of the diseased kidney I. Glomerular filtration rate // <i>J. Clin. Invest.</i> 1964. Vol.43. P. 1915-1921.
334.	Brodsky W. A. Determination of water and electrolyte excretion during osmotic diuresis in hydropenic man // <i>Methods Med. Res.</i> 1952. Vol.5. P. 192-200.
335.	Brodsky W.A., Rapoport S. The mechanism of polyuria of diabetes insipidus in man; the effect of osmotic loading // <i>J. Clin. Invest.</i> 1951. Vol.30 (3). P. 282-291.
336.	Brodsky W.A., Rapoport S., West C.D. The mechanism of glycosuric diuresis in diabetic man // <i>J. Clin. Invest.</i> 1950. Vol.29 (8). P. 1021-1032.
337.	Bunge G. Über die Bedeutung des Kochsalzen und das Verhalten der Kalisalze im menschlichen Organismus // <i>Z. Biol.</i> 1873. Vol.9. P.104.
338.	cAMP stimulates the in vitro proliferation of renal cyst epithelial cells by activating the extracellular signal-regulated kinase pathway / T. Yamaguchi, J. Pelling, N. Ramaswamy, J. Eppler, D.P. Wallace, S. Nagao, L.A. Rome, L.P. Sullivan, J.J. Grantham // <i>Kidney Int.</i> 2000. Vol.57. P. 1460-1471.
339.	Candesartan prevents long-term impairment of renal function in response to neonatal partial unilateral ureteral obstruction / S.O. Topcu, M. Pedersen, R. Nørregaard, G. Wang, M. Knepper, J.C. Djurhuus, S. Nielsen, T.M. Jørgensen, J. Frøkiaer // <i>Am. J. Physiol. Renal Physiol.</i> 2007. Vol.292 (2). F. 736-748.
340.	Comparative therapeutic benefit of indomethacin, hydrochlorothiazide, and acetyl-salicylic acid in a patient with nephrogenic diabetes insipidus / H. Vierhapper, J. Jörg, L. Favre, M.B. Vallotton, W. Waldhäusl // <i>Acta Endocrinol. (Copenh).</i> 1984. Vol.106 (3). P. 311-316.

341.	Connective tissue growth factor regulates the key events in tubular epithelial to myofibroblast transition in vitro / C. Zhang, X. Meng, Z. Zhu J. Liu, A. Deng // <i>Cell. Biol. Int.</i> 2004. Vol.28 (12). P. 863-873.
342.	Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells / D. Medici, E.M. Shore, V.Y. Lounev, B.R. Olsen // <i>Nat. Med.</i> 2010. N16. P. 1400-1406.
343.	Cushny A.R. The secretion of urine. Longmas, Green and Co. London, 1917. (Цитировано по О. Шюк).
344.	Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells / F.A. Belibi, G.Reif, D.P. Wallace, T.Yamaguchi // <i>Kidney Int.</i> 2004. Vol.66. P. 964-973.
345.	Davis R.F. Acute renal failure following traumatic injury or major operation // <i>Int. Anesthesiol. Clin.</i> 1987. Vol.25 (1). P. 117-142.
346.	Dibas A., Mia A., Yorio T. Microfilament network is needed for the endocytosis of water channels and not for apical membrane insertion upon vasopressin action // <i>Proc. Soc. Exp. Biol. Med.</i> 2000. Vol.223 (2). P. 203-209.
347.	Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure / G.M. Felker, K.L. Lee, D.A. Bull, M.M. Redfield, L.W. Stevenson, S.R. Goldsmith et al. // <i>N. Engl. J. Med.</i> 2011. Vol.364. P. 797-805.
348.	Dobzhansky T. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution // <i>Am. Biol. Teach.</i> 1973. Vol.35. P. 125-129.
349.	Early Interstitial Changes in Hypertension-Induced Renal Injury / M. Mai, H. Geiger, K.F. Hilgers, R. Veelken, J.F. Mann, J. Dämmrich, F.C. Luft // <i>Hypertension.</i> 1993. Vol.2. P. 754-765.
350.	Early release of neonatal ureteral obstruction preserves renal function / Y.Shi, M. Pedersen, C. Li, J.G. Wen, K. Thomsen, H. Stødkilde-Jørgensen, T.M. Jørgensen, M.A. Knepper, S. Nielsen, J.C. Djurhuus, J. Frøkiaer // <i>Am. J. Physiol. Renal Physiol.</i> 2004. Vol.286 (6). F. 1087-1099.
351.	Eddy A. Protein restriction reduces transforming growth factor- β and interstitial fibrosis in chronic purine aminonucleoside nephrosis // <i>Am. J. Physiol.</i> 1994. Vol.266. F. 884-893.
352.	Effect of <i>Cuscuta chinensis</i> on renal function in ischemia/reperfusion-induced acute renal failure rats / S. Shin, Y.J. Lee, E.J. Kim, A.S.Lee, D.G. Kang, H.S. Lee // <i>Am. J. Chin. Med.</i> 2011. Vol.39 (5). P. 889-902.
353.	Effect of sustained water diuresis on prostaglandin E2 excretion in humans / D.G. Roberts, R.J. Strife, J.G. Gerber, R.C. Murphy, A.S. Nies // <i>Am. J. Physiol.</i> 1985. Vol.248 (6 Pt 2). F. 830-834.
354.	Effect of urea osmotic diuresis on potassium excretion / H.C. Gonick, J.W. Coburn, M.E. Rubini, M.H. Maxwell, C.R. Kleeman // <i>Am. J. Physiol.</i> 1964. Vol.206. P. 1118-1122.
355.	Effect of water intake on the progression of chronic renal failure in the 5/6 nephrectomized rat / N. Bouby, S. Bachmann, D. Bichet, L. Bankir // <i>Am. J. Physiol.</i> 1990. Vol.258 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 27). F. 973-979.
356.	Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat / X. Wang, V. Gattone, P.C. Harris, V.E. Torres // <i>J. Am. Soc. Nephrol.</i> 2005. Vol.16. P. 846-851.
357.	Effects of the nonpeptide V(1) vasopressin receptor antagonist SR49059 in hypertensive patients / M. Thibonnier, A. Kilani, M. Rahman, T.P. DiBlasi, K. Warner, M.C. Smith, A.F. Leenhardt, R. Brouard // <i>Hypertension.</i> 1999. Vol.34 (6). P. 1293-300.
358.	Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial / M. Gheorghiade, W.A. Gattis, C.M. O'Connor, K.F. Adams, U. Elkayam, A. Barbagelata, J.K. Ghali, R.L. Benza, F.A. McGrew, M. Klapholz, J. Ouyang., C. Orlandi // <i>JAMA.</i> 2004. Vol.291. P. 1963-1971.
359.	Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial // M.A. Konstam, M. Gheorghiade, J.C. Burnett, L. Grinfeld, A.P. Maggioni, K. Swedberg, J.E. Udelson, F. Zannad, T. Cook, J. Ouyang, C. Zimmer, C. Orlandi // <i>JAMA.</i> 2007. Vol.297. P. 1319-1331.
360.	Elder J.S. Antenatal hydronephrosis. Fetal and neonatal management // <i>Pediatr. Clin. North. Am.</i> 1997. Vol.44. P. 1299-1321.
361.	Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease / J.P. Thiery, H. Acloque, R.Y. Huang, M.A. Nieto // <i>Cell.</i> 2009. Vol.139. P. 871-890.
362.	Evidence that separate PGE2 receptors modulate water and sodium transport in the rabbit cortical collecting ducts / R. Hebert, H. Jacobson, D. Fredin, M. Breyer // <i>Am. J. Physiol.</i> 1993. Vol.265. F. 643-650.
363.	Experimental hyposthenuria / J.M. Hayman, N.P. Shumway, P. Dumke, M. Miller // <i>J. Clin. Invest.</i> 1939. Vol.18 (2). P. 195-212.
364.	Experimental partial unilateral ureter obstruction. I. Pressure flow relationship in a rat model with mild and severe acute ureter obstruction / J.G. Wen, Y. Chen, J. Frokiaer, T.M. Jorgensen, J.C. Djurhuus // <i>J. Urol.</i> 1998. Vol.160. P. 1567-1571.
365.	Expression of transforming growth factor-beta1 and type IV collagen in the renal tubulointerstitium in experimental diabetes: effects of ACE inhibition / R.E. Gilbert, A. Cox, L.L. Wu, T.J. Allen, U.L. Hulthen, G. Jerums, M.E. Cooper // <i>Diabetes.</i> 1998. Vol.47 (3). P. 414-422.

366.	Felker G.M., O'Connor C.M., Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? // <i>Circ. Heart Fail.</i> 2009. Vol.2. P. 6-62.
367.	Fibroblasts of rabbit kidney in culture. II. Paracrine stimulation of papillary fibroblasts by PDGF / A. Knecht, L.G. Fine, K.S. Kleinman, H.P. Rodemann, G.A. Müller, D.D. Woo, J.T. Norman // <i>Am. J. Physiol.</i> 1991. Vol.261. F. 292-299.
368.	Fleec C.H., Braunlich H. Stimulation of renal excretion of P-aminohippurate (PAH) after unilateral nephrectomy in adult ageing rats // <i>Physiol. biochemistry.</i> 1981. Vol.30. P. 341-346.
369.	Forster R.P. Nature of glucose reabsorptive process in frog renal tubule. Evidence for intermittency of glomerular function in the intact animal // <i>J.Cell. and Comp. Physiol.</i> 1942. Vol.20. P. 55.
370.	Free-water clearance patterns as predictors and therapeutic guides in acute renal failure / S.M. Baek, G.G. Makabali, R.S. Brown, W.C. Shoemaker // <i>Surgery.</i> 1975. Vol.77 (5). P. 632-640.
371.	Functional profile of the isolated uremic nephron. Impaired water permeability and adenylate cyclase responsiveness of the cortical collecting tubule to vasopressin / L.G. Fine, D. Schlondorff, W. Trizna, R.M. Gilbert, N.S. Bricker // <i>J. Clin. Invest.</i> 1978. Vol.61. P. 1519-1527.
372.	Gamble J.L. Clinical anatomy, physiology and pathology extracellular fluid. 5th ed. Harvard: Uni. Press. Cambridge, 1947.
373.	Garini G., Guariglia A., Aroldi M. Hyposmolar hyponatremic syndromes: physiopathology and clinical aspects. // <i>Recenti. Prog. Med.</i> 1999. Vol.90 (2). P. 100-108.
374.	Gianotti R.J., Cardenas A. Hyponatraemia and cirrhosis // <i>Gastroenterol. Rep. (Oxf).</i> 2014. Vol.2 (1). P. 21-26.
375.	Giebisch G, Lozano R. The effects of adrenal steroids and potassium depletion on the elaboration of an osmotically concentrated urine // <i>J. Clin. Invest.</i> 1959. Vol.38 (5). P. 843-853.
376.	Gilbert W. The RNA world // <i>Nature.</i> 1986. Vol.319. P. 618.
377.	Grantham J.J., Orloff J. Effect of prostaglandin E1 on the permeability response of the isolated collecting tubule to vasopressin, adenosine 3',5'-monophosphate, and theophylline // <i>J. Clin. Invest.</i> 1968. Vol.47 (5). P. 1154-1161.
378.	Guevara M., Ginès P. Hyponatremia in liver cirrhosis: pathogenesis and treatment // <i>Endocrinol. Nutr.</i> 2010. Vol.57 (2). P. 15-21.
379.	Harris R.C., Breyer M.D. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney // <i>Am. J. Physiol.: Renal Physiol.</i> 2001. Vol. 281. F. 1-11.
380.	Hasegawa T., Suzuki M., Tanaka S. Immunocytochemical studies on translocation of phosphorylated aquaporin -h2 protein in granular cells of the frog urinary bladder before and after stimulation with vasotocin // <i>Cell. Tissue Res.</i> 2005. Vol.322 (3). P. 407-415.
381.	Hay E.D., Zuk A. Transformations between epithelium and mesenchyme: normal, pathological, and experimentally induced // <i>Am. J. Kidney Dis.</i> 1995. Vol.26. P. 678-690.
382.	Heidenhain R. Versuche über den Vorgang der Harnabsonderung. <i>Pflüg. Arch.</i> 1874, 9, 1-27.
383.	Heller H. The comparative physiology of the neurohypophysis // <i>Experientia.</i> 1950. Vol.6 (10). P. 368-376.
384.	Heller H. The effect of neurohypophyseal extracts on the water balance of lower extremities // <i>Biol. Rev.</i> 1945. Vol.20. P. 147.
385.	Henle F. Zur Anatomie der Nieren. <i>Abhandl. der Gesellsch. Der Wiss. Göttingen</i> , 1862, 10.
386.	Hewitson T.D., Becker G.J. Interstitial myofibroblasts in IgA glomerulonephritis // <i>Am. J. Nephrol.</i> 1995. Vol.15. P. 111-1117.
387.	High concentrations of oxytocin cause vasoconstriction by activating vasopressin V1A receptors in the isolated perfused rat kidney / C. Loichot, J.P. Krieger, W. De Jong, D. Nisato, J.L. Imbs, M. Barthelmebs // <i>Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.</i> 2001. Vol.3634. P. 369-375.
388.	Homologous and heterologous phosphorylation of the vasopressin V1a receptor / N. Ancellin, L. Preisser, S.M. Le, M. Barbado, C. Créminon, B. Corman, A. Morel // <i>Cell. Signal.</i> 1999. Vol.11 (10). P. 743-751.
389.	Hoyle C.H. Neuropeptide families and their receptors: evolutionary perspectives // <i>Brain Res.</i> 1999. Vol.848 (1-2). P. 1-25.
390.	Hüffner C.G. Zur vergleichenden Anatomie u. Physiologie d. Harnkanälchen // <i>Diss. med. Leipzig.</i> 1866.
391.	Human renal cortical interstitial cells with some features of smooth muscle cells participate in tubulointerstitial and crescentic glomerular injury / C.E. Alpers, K.L. Hudkins, J. Floege, R.J. Johnson // <i>J. Am. Soc. Nephrol.</i> 1994. Vol.5. P. 201-209.
392.	Hyaluronan content in the kidney in different states of body hydration / P. Hansell, V. Goransson, C. Odland, B. Gerdin // <i>Kidney Int.</i> 2000. Vol.58. P. 2061-2068
393.	Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation / T.H. Hostetter, J.L. Olson, H.G. Rennke, M.A. Venkatachalam, B.M. Brenner // <i>Am. J. Physiol.</i> 1981. Vol.241 (1). F. 85-93.
394.	Hyponatremia and antidiuresis syndrome / M.C. Vantuyghem, A.S. Balavoine, J.L. Wémeau, C. Douillard // <i>Ann. Endocrinol. Paris</i> , 2011. Vol.72 (6). P. 500-512.

395.	Immediate administration of tolvaptan prevents the exacerbation of acute kidney injury and improves the mid-term prognosis of patients with severely decompensated acute heart failure / A. Shirakabe, N. Hata, M. Yamamoto, N. Kobayashi, T. Shinada, K. Tomita, M. Tsurumi, M. Matsushita, H. Okazaki, Y. Yamamoto, S. Yokoyama, K. Asai, W. Shimizu // <i>Circ. J.</i> 2014. Vol.78 (4). P. 911-921.
396.	Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure / D.E. Forman, J. Butler, Y. Wang, W.T. Abraham, C.M. O'Connor, S.S.Gottlieb, E. Loh, B.M. Massie, M.W. Rich, L.W. Stevenson, J.B. Young, H.M. Krumholz // <i>J. Am. Coll. Cardiol.</i> 2004. Vol.43. P. 61-67.
397.	Increased tubular reabsorption of sodium in compensatory renal growth / E.I. Weinman, K. Rengurst, R. Stroug, M. Kashgarian, J.P. Haysiett // <i>Am. J. Physiol.</i> 1973. Vol.224 (3). P. 565-571.
398.	Influence of the renal cortical interstitium on the serum creatinine concentration and serum creatinine clearance in different chronic sclerosing interstitial nephritides / S. Mackensen, K.E. Grund, M. Sindjić, A. Bohle // <i>Nephron.</i> 1979. Vol.24 (1). P. 30-34.
399.	Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist / V.H. Gattone, X. Wang, P.C. Harris, V.E. Torres // <i>Nature Med.</i> 2003. Vol.9. P. 1323-1326.
400.	Investigation of the hypoosmolal syndrome in carcinomas of the lung / M. Alonso, T.F. Rodríguez, R.J.M. Rubio, V.J.A. Escobar, A.A. Reig // <i>Med. Clin. (Barc).</i> 1979. Vol.72 (7). P. 292-294.
401.	Johnston H.H., Herzog J.P., Lauler D.P. Effect of PGE1 on renal hemodynamics, sodium and water excretion // <i>Am. J. Physiol.</i> 1967. Vol.213 (4). P. 939-946.
402.	Kalluri R. Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis // <i>J Clin Invest.</i> 2003. Vol.112. P. 1776-1784.
403.	Kaneto H., Morrissey J, Klahr S. Increased expression of TGF- β 1 mRNA in the obstructed kidney of rats with unilateral ureteral ligation // <i>Kidney Int.</i> 1993. Vol.44. P. 313-321.
404.	Kleeman C.R., Epstein F.H., White C. The effect of variations in solute excretion and glomerular filtration on water diuresis // <i>J. Clin. Invest.</i> 1956. Vol.35 (7). P. 749-756.
405.	Kriz W., Bankir L. A standard nomenclature for structures of the kidney. The Renal Commission of the International Union of Physiological Sciences (IUPS). // <i>Kidney Int.</i> 1988. Vol.33(1). P. 1-7.
406.	Kriz W., Lever A.F. Renal countercurrent mechanisms structure and function // <i>Am. Heart. J.</i> 1969. Vol.78 (1). P. 101-118.
407.	Kuncio G.S., Neilson E.G., Haverty T. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis // <i>Kidney Intern.</i> 1991. Vol.39 (3). P. 50-556.
408.	Ladd. M. Renal excretion of sodium and water in man as affected by prehydration, saline infusion, Pitressin and Thiomerin // <i>J. Applied. Physiol.</i> 1952. Vol.4. P. 602.
409.	Lan Transforming growth factor beta regulates tubular epithelial-myofibroblasts transdifferentiation in vitro / J.M. Fan, Y.Y. Ng, P.A. Hill, D.J. Nikolic-Paterson, W. Mu, R.C. Atkins, H.Y. // <i>Kidney Int.</i> 1999. Vol.56 (4). P. 1455-1467.
410.	Long-term prognosis of focal sclerosis glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes / M. Wehrmann, A. Bohle, H. Held, G. Schumm, H. Kendziorra, H. Presslar // <i>Clin. Nephrol.</i> 1990. Vol.33. P. 115-122.
411.	Lucas K. Evolution of animal function // <i>Science Progress in the twentieth century.</i> London, 1909. P. 472-483.
412.	Ludwig C. Nieren und Harnbereitung. <i>Wagner's Handwörterbuch der Physiologie.</i> 1844, 2, 628-640.
413.	Luminal PGE receptors regulate salt and water transport in rabbit cortical collecting duct / Y. Sakairi, H.R. Jacobson, T.D. Noland, M.D. Breyer // <i>Am. J. Physiol.</i> 1995. Vol.269 (2 Pt 2). F. 257-265.
414.	Mac Crae. Disease of the urinary system. <i>Osler's Modern Medicine</i> , 3 ed. Vol.V. 1927.
415.	Macallum A.B. The inorganic composition of the blood in invertebrates and vertebrates and its origin // <i>Proc. Roy. Soc. Lond. Ser. D.</i> 1910, 82. P. 602-624.
416.	MacKay L.L., MacKay E.M., Addis T. J. Factors which control renal weight. XII. The nitrogen intake as varied by the addition of urea to the diet // <i>J. Nutr.</i> 1931. Vol.4. P. 379.
417.	Malpighi M. <i>De vicerum structura exercitata anatomica.</i> Bologna. 1666.
418.	Manotham K., Tanaka T., Matsumoto M. Transdifferentiation of cultured tubular cells induced by hypoxia // <i>Kidney Int.</i> 2004. Vol.65. P. 871-880.
419.	Marshall E. The comparative physiology of the kidney in relation to theories of renal secretion // <i>Physiol. Rev.</i> 1934. Vol.14. P. 133-159.
420.	Marshall E., Smith H. The glomerular development of the vertebrate kidney in relation to habitat // <i>Biol. Bull.</i> 1930. Vol.59 (2). P. 135-153.
421.	Mazzali M., Jefferson J.A. Microvascular and tubulointerstitial injury associated 19. with chronic hypoxia-induced hypertension // <i>Kidney Int.</i> 2003. Vol.63. P. 2088-2093.

422.	Medici D., Kalluri R. Endothelial-mesenchymal transition and its contribution to the emergence of stem cell phenotype // <i>Semin. Cancer Biol.</i> 2012. Vol.22. (5-6). P. 379-384.
423.	Metin A., Aykol N. Diclofenac sodium suppository in the treatment of primary nocturnal enuresis. <i>Int Urol Nephrol.</i> 1992. Vol.24 (2). P. 113-117.
424.	Miles B.E., Paton A., de Wardener H. E. Maximum Urine Concentration // <i>Brit. Med. J.</i> 1954. Vol.2 (4893). P. 901-905.
425.	Möller E., McIntosh J.R., Van Slyke D.D. Studies of urea excretion: II. Relationship between urine volume and rate of urea excretion by normal adult // <i>J. Clin Invest.</i> 1929. Vol.427 (6). P. 425.
426.	Møller S., Krag A., Bendtsen F. Kidney injury in cirrhosis: pathophysiological and therapeutic aspects of hepatorenal syndromes // <i>Liver Int.</i> 2014. Vol.34 (8). P. 1153-1163.
427.	Muchaneta-Kubara E.C., Nahas A.M. Myofibroblast phenotypes expression in experimental renal scarring // <i>Nephrol. Dial. Transplant.</i> 1997. Vol.12. P. 904-915.
428.	Mudge G.H., Foulks J., Gilman A. Effect of urea diuresis on renal excretion of electrolytes // <i>Am. J. Physiol.</i> 1949. Vol.158 (2). P. 218-230.
429.	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction / J.E. Udelson, F.A. McGrew, E. Flores, H. Ibrahim, S. Katz, G. Koshkarian, T. O'Brien, M.W. Kronenberg, C. Zimmer, C. Orlandi, M.A. Konstam // <i>J. Am. Coll. Cardiol.</i> 2007. Vol.49. P. 2151-2159.
430.	Nath K.A. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage // <i>Am. J. Kidney Dis.</i> 1992. Vol.20. P. 1-17.
431.	National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification // <i>Am. J. Kidney Dis.</i> 2002; 39 [2 Suppl 1]: S. 1–266.
432.	Neonatal ureteral obstruction alters expression of renal sodium transporters and aquaporin water channels / Y. Shi, C. Li, K. Thomsen, T.M. Jørgensen, M.A. Knepper, S. Nielsen, J.C. Djurhuus, J. Frøkiaer // <i>Kidney Int.</i> 2004. Vol.66 (1). P. 203-215.
433.	Ng Y.Y., Huang T.P., Yang W.C. Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in progressive tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats // <i>Kidney Int.</i> 1998. Vol.54. P. 864-876.
434.	Nieto M.A. Epithelial-Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives // <i>Int. J. Dev Biol.</i> 2009. Vol.53. P. 1541-1547.
435.	Observations on the concentrating and diluting mechanisms of the diseased kidney / N.S. Bricker, R.R. Dewey, H. Lubowitz, J. Stokes, T. Kirkensgaard // <i>J. Clin. Invest.</i> 1959. Vol.38 (3). P. 516-523.
436.	Okoń K. Tubulo-interstitial changes in glomerulopathy. Prognostic significance // <i>Pol. J. Pathol.</i> 2003. Vol.54 (3). P. 163-169.
437.	Oliver J. When is the kidney not a kidney? // <i>J. Urol. (Baltimore).</i> 1950. Vol.63. P. 373.
438.	Oliver J., Bloom F., MacDowell M. Structural and functional transformations in the tubular epithelium of the dog's kidney in chronic Bright's disease and their relation to mechanisms of renal compensation and failure // <i>J. Exp. Med.</i> 1941. Vol.73 (1). P. 141-160.
439.	Origin of first cells at terrestrial, anoxic geothermal fields / A.Y. Mulkidjanian, A.Yu Bychkov, D.V. Dibrova, M.Y. Galperin, E.V. Koonin // <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 2012. Vol.109. P. 821-830.
440.	Orloff J., Handler J.S., Bergstrom S. Effect of prostaglandin (PGE ₁) on the permeability response of bladder to vasopressin theophylline and adenosine 3',5'-monophosphate // <i>Nature.</i> 1965. Vol.205. P. 397-398.
441.	Orloff J., Wagner H. N., Davidson D.G. The effect of variations in solute excretion and vasopressin dosage on the excretion of water in the dog // <i>J. Clin. Invest.</i> 1958. Vol.37 (3). P. 458-464.
442.	Page L.B., Reem, G.H. Urinary concentrating mechanism in the dog // <i>Am. J. Physiol.</i> 1952. Vol.171 (3). P. 572-577.
443.	Palm C., Gross P. V2-vasopressin receptor antagonists-mechanism of effect and clinical implications in hyponatraemia // <i>Nephrol. Dial. Transplant.</i> 1999. Vol.14 (11). P. 2559-2562.
444.	Pappenheimer J.R., Kinter W.B. Hematocrit ratio of blood within mammalian kidney and its significance for renal hemodynamics // <i>Am. J. Physiol.</i> 1956. Vol.185 (2). P. 377-390.
445.	Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial nephritides / A. Bohle, G.A. Müller, M. Wehrmann, S. Mackensen-Haen, J.C. Xiao // <i>Kidney Int. Suppl.</i> 1996. Vol.54. S. 2-9.
446.	Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of YM087, a combined V1/V2 vasopressin receptor antagonist in normal subjects / M. Burnier, A.F. Fricker, D. Hayoz, J. Nussberger, H.R. Brunner // <i>Eur. J. Clin. Pharmacol.</i> 1999. Vol.55 (9). P. 633-637.
447.	Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S.A. Role of endothelialmesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders // <i>Am. J. Pathol.</i> 2011. Vol.179 (3). P. 1074-1080.

448.	Pitressin-resistant hyposthenuric chronic renal disease // M.A. Holliday, T.J. Egan, C.R. Morris, A.S. Jarrah, J.L. Harrah // <i>Am. J. Med.</i> 1967. Vol.42. P. 378-387.
449.	Platt R. Structural and functional adaptation in renal failure // <i>British Medical Journal.</i> 1952. Vol.1 (28). P. 1372-1377.
450.	Platt R. Structural and functional adaptation in renal failure // <i>Brit. Med. J.</i> 1952. Vol.1 (21). P. 1313-1317.
451.	Polynocturia in chronic kidney disease is related to natriuresis rather than to water diuresis / M. Fukuda, M. Motokawa, S. Miyagi, K. Sengo, W. Muramatsu, N. Kato, T. Usami, A. Yoshida, G. Kimura // <i>Nephrol. Dial. Transplant.</i> 2006. Vol.21. P. 2172-2177.
452.	Quirin H., Schaeffer G., Kluthe R. Investigations into urea elimination in patients with advanced chronic renal failure during forced diuresis // <i>Dtsch. Med. Wochenschr.</i> 1976. Vol.101 (24). P. 923-927.
453.	Radisky D.C. Epithelial-mesenchymal transition // <i>J.Cell. Science.</i> 2005. Vol.118. P. 4325-4326.
454.	Rastaldi M.P. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for the development of renal tubulointerstitial fibrosis // <i>J. Nephrol.</i> 2006. Vol.19. P. 19-27.
455.	Reduced AQP1, -2, and -3 levels in kidneys of rats with chronic renal failure (CRF) induced by surgical reduction in renal mass / T.H. Kwon, J. Frøkiaer, M.A. Knepper, S. Nielsen // <i>Am. J. Physiol.</i> 1998. Vol.275 (5 Pt 2). F. 724-741.
456.	Regulation of plasma arginine vasopressin in patients with chronic renal failure maintained on hemodialysis / M.H. Jawadi, L.S. Ho, D. Dipette, D.L. Ross // <i>Am. J. Nephrol.</i> 1986. Vol.6. P. 175-181.
457.	Regulation of rat proximal tubule epithelial cell growth by fibro-blast growth factors, insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta, and analysis of fibroblast growth factors in rat kidney / G.H. Zhang, T. Ichimura, A. Wallin, M. Kan, J.L. Stevens // <i>J. Cell. Physiol.</i> 1991. Vol.148. P. 295-305.
458.	Rehmannia glutinosa ameliorates renal function in the ischemia/reperfusion-induced acute renal failure rats / D.G. Kang, E.J. Sohn, M.K. Moon, Y.M. Lee, H.S. Lee // <i>Biol. Pharm. Bull.</i> 2005. Vol.28 (9). P. 1662-1667.
459.	Renal adaptation to dietary sodium restriction in moderate renal failure resulting from chronic glomerular disease / B. Cianciaruso, V. Bellizzi, R. Minutolo, G. Colucci, V. Bisesti, D. Russo, G. Conte, L. De Nicola // <i>J. Am. Soc. Nephrol.</i> 1996. Vol.7 (2). P. 306-313.
460.	Renal Tubular Dysfunction in Sick Cell Disease / G.B. Silva, A.P.F. Vieira, A.X. Couto Bem, M.P. Alves, G.C. Meneses, A.M.C. Martins, T.R. Sanches et al. // <i>Kidney Blood Press Res.</i> 2013. Vol.38. P. 1-10.
461.	Renoprotective effect of <i>Alpinia oxyphylla</i> Fructus on ischemia/reperfusion-induced acute renal failure / E.J. Kim, Y.J. Lee, Y.M. Ahn, H. Lee, D.G. Kang, H.S. Lee // <i>Arch. Pharm. Res.</i> 2013. Vol.36 (8). P. 1004-1012.
462.	Response of deep nephrons and the terminal collecting duct to a reduction in renal mass / J. Buerkert, D. Martin, J. Prasad et al. // <i>Am. J. Physiol.</i> 1979. Vol.236 (5). F. 454-464.
463.	Response of lens epithelial cells to injury: role of lumican in epithelial mesenchymal transition / S. Saika, T. Miyamoto, S. Tanaka S et al. // <i>Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.</i> 2003. Vol. 44 (5). P. 2094-2102.
464.	Rhyu D.Y. Role of reactive oxygen species in TGF- β -induced mitogen-activated protein kinase activation and epithelial-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells // <i>J. Am. Soc. Nephrol.</i> 2005. Vol.16. P. 667-675.
465.	Richards A.N. Physiology of the Kidney. The Wesley M. Carpenter Lecture // <i>Bull. N. Y. Acad. Med.</i> 1938. Vol.14 (1). P. 5-20.
466.	Richards A.N. Urine formation in the perfused kidney // <i>Am. J. Physiol.</i> 1922. Vol.59. P. 184.
467.	Richards A.N., Plant O.H. Urine formation in the perfused kidney. The influence of alterations on renal blood pressure on the amount and composition of the urine // <i>Am. J. Physiol.</i> 1922. Vol.59. P. 144.
468.	Ring R. H. The Central Vasopressinergic System: Examining the Opportunities for Psychiatric Drug Development // <i>Current Pharmaceutical Design.</i> 2005. Vol.11. P. 205-225.
469.	Risdon R.A., Sloper J.C., De Wardener H.E. Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis // <i>Lancet.</i> 1968. Vol.2 (7564). C. 363-366.
470.	Rzouq F., Alahdab F., Olyae M. New insight into volume overload and hepatorenal syndrome in cirrhosis, "the hepatorenal reflex hypothesis" // <i>Am. J. Med. Sci.</i> 2014. Vol.348 (3). P. 244-248.
471.	Schainuck L.I., Striker G.E., Cutler R.E., Benditt E.P. Structural-functional correlations in renal disease. II. The correlations // <i>Hum. Pathol.</i> 1970. Vol.1 (4). P. 631-641.
472.	Scheinman J.I: Sick cell disease and the kidney // <i>Nat. Clinic. Pract.Nephrol.</i> 2009. Vol.5. P. 78-88
473.	Schumlansky Al. De structura renum tractatus physiologico-anatomicus edente. Wurzburg. 1778.
474.	Seem C.C.P., Dossetor J.F., Penney M.D. Nephrogenic diabetes insipidus due to a new mutation of the arginine vasopressin V2 receptor gene in a girl presenting with non-accidental injury // <i>Ann. Clin. Biochem.</i> 1999. Vol.36 (Pt 6). P. 779-782.
475.	Sharpe C.C., Thein S.L. Sick cell nephropathy – a practical approach // <i>Br. J. Haematol.</i> 2011. Vol.155. P. 287-297.

476.	Short-term effects of low protein-normal sodium diet on renal function in chronic renal failure / B. Cianciaruso, V. Bellizzi, A. Capuano, G. Bovi, A. Nastasi, G.Conte, L. De Nicola // <i>Kidney Int.</i> 1994. Vol.45 (3). P. 852-860.
477.	Short-term effects of tolvaptan on renal function and volume in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease / M.V. Irazabal, V.E. Torres, M.C. Hogan, J. Glockner, B.F. King, T.G. Ofstie, H.B. Krasa, J. Ouyang, F.S. Czerwiec // <i>Kidney Intern.</i> 2011. Vol.80 (3). P. 295-301.
478.	Silva G.B., Libório A.B., Daher E.F: New insights on pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sickle cell nephropathy // <i>Ann. Hematolog.</i> 2011. Vol.90. P. 1371-1379.
479.	Singhal S., Baikati K.K., Jabbour II, Anand S. Management of refractory ascites // <i>Am. J. Ther.</i> 2012. Vol.19 (2). P. 121-132.
480.	Smad3-signaling is required for epithelial-mesenchymal transition of lens epithelium after injury / S. Saika, S. Kono-Saika, Y. Ohnishi et al. // <i>Am. J. Pathol.</i> 2004. Vol.164 (2). P. 651-663.
481.	Smith H. W. Lectures on the Kidney. Lawrence, Univ. of Kansas Press, 1943.
482.	Smith H.W. Principles of renal physiology. N.Y.: Oxford University Press, 1956. 237 p.
483.	Smith H.W. The Kidney. Structure and Function in Health and Disease. New York, Oxford Univ. Press, 1951. 1050 p.
484.	Smith H.W. The retention and physiological role of urea in the Elasmobranchii <i>Biol. Rev.</i> 1936. Vol.11 (1). P. 49-82.
485.	Smith H.W. Water regulation and its evolution in the fishes // <i>Quart. Rev. Biol.</i> 1932. Vol.7 (1). P. 1-26.
486.	Smith H.W., Finkelstein N, Alimimisa et al. The renal clearances substituted hippuric acid and other aromatics acides in dog and man // <i>J. Clin. Invest.</i> 1945. Vol.24. P. 388.
487.	Smith H.W., Goldring W., Chasis H. The Measurement of the Tubular Excretory Mass, Effective Blood Flow and Filtration Rate in the Normal Human Kidney // <i>J. Clin. Invest.</i> 1938. V.17. P. 263.
488.	Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit / K. Herrman, C. Bose, K. Lewis, M. Laughon // <i>Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.</i> 2009. Vol.94 (1). F. 48-50.
489.	Structural-functional correlations in renal disease. II. The correlations / L.I. Schainuck, G.E. Striker, R.E. Cutler, E.P. Benditt // <i>Hum. Pathol.</i> 1970. Vol.1 (4). P. 631-641.
490.	Structure and function of the kidney in diabetic glomerulosclerosis. Correlations between morphological and functional parameters / R. Bader, H. Bader, K.F. Grund, S. Mackensen-Haen, H. Christ, A. Bohle // <i>Pathol. Res. Pract.</i> 1980. Vol.167 (2-4). P. 204-216.
491.	Strutz F. The fibroblast — a (trans-) differentiated cell? // <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 1995. Vol.10. P. 1504-1506.
492.	Strutz F., Muller G.A. Transdifferentiation comes of age // <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2000. Vol.15. P. 1729-1731.
493.	Strutz F., Neilson E.G. New insights into mechanisms of fibrosis in immune renal injury // <i>Springer Semin. Immunopathol.</i> 2003. Vol.24 (4). P. 459-476.
494.	Studies of Experimental Renal Failure in Dogs. I. Effect of 5/6 Nephrectomy on Concentrating and Diluting Capacity of Residual Nephrons / J.W. Coburn, H.C. Gonick, M.E. Rubini, C.R. Kleeman // <i>J. Clin. Invest.</i> 1965. Vol.44 (4). P. 603-614.
495.	Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hyper-tension / R.J. Johnson, J. Herrera-Acosta, G. Schreiner, B. Rodriguez-Iturbe // <i>N. Engl. J. Med.</i> 2002. Vol.346. P. 913-923.
496.	Szalai C., Triga D., Czinner A. C112R, W323S, N317K mutations in the vasopressin V2 receptor gene in patients with nephrogenic diabetes insipidus. Mutations in brief no. 165. Online // <i>Hum. Mutat.</i> 1998. Vol.12 (2). P. 137-138.
497.	Tang W.H., Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure // <i>Heart.</i> 2010. Vol.96. P. 255-260.
498.	Teitelbaum I., McGuinness S. Vasopressin resistance in chronic renal failure. Evidence for the role of decreased V2 receptor Mrna // <i>J. Clin. Invest.</i> 1995. Vol.96. P. 378-385.
499.	TGF-beta 1 induces proliferation in human renal fibroblasts via induction of basic fibroblast growth factor (FGF-2) / F. Strutz F., M. Zeisberg, A. Renziehausen, B. Raschke, V. Becker, C. van Kooten, G. Müller // <i>Kidney Int.</i> 2001. Vol.59 (2). P. 579-592.
500.	The amphioxus genome and the evolution of the chordate karyotype / N.H. Putnam, T. Butts, D.E. Ferrier et al. // <i>Nature.</i> 2008. Vol.453 (7198). P. 1064-1071.
501.	The collection and analysis of fluid from single nephrons of the mammalian kidney / A.M. Walker, P.A. Bott, J. Oliver, M.C. MacDowell // <i>Am. J. Physiol.</i> 1941. Vol.134. P. 580-595.
502.	The consequences of tubulointerstitial changes for renal function in glomerulopathies. A morphometric and cytological analysis / A. Bohle, S. Mackensen-Haen, H. von Gise, K.E. Grund, M. Wehrmann, C. Batz, O. Bogenschütz, H. Schmitt, J. Nagy, C. Müller et al. // <i>Pathol. Res. Pract.</i> 1990. Vol.186 (1). P. 135-144.
503.	The early role of FSP1 in epithelial-mesenchymal transformation / H. Okada, T.M. Danoff, R. Kalluri, E.G. Neilson // <i>Am. J. Physiol.</i> 1997. Vol.273. P. 563-574.

504.	The elaboration of concentrated urine in renal disease / D.S. Baldwin, H.J. Berman, H.O. Heinemann, H.W. Smith // <i>J. Clin. Invest.</i> 1955. Vol.34 (5). P. 800-807.
505.	The influence of glomerular and interstitial factors on the serum creatinine concentration in renal amyloidosis / S. Mackensen, K.E. Grund, R. Bader, A. Bohle // <i>Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histol.</i> 1977. Vol. 375 (3). P. 159-168.
506.	The influence of glomerular filtration rate, solute excretion and hydration on the concentrating mechanism of the experimentally diseased kidney in the dog / N.S.Bricker, S.W. Kime, P.A. Morrin, T.J. Orlowski // <i>Clin. Invest.</i> 1960. Vol.39. P. 864-875.
507.	The long-term prognosis of the primary glomerulonephritides. A morphological and clinical analysis of 1747 cases / A. Bohle, M. Wehrmann, O. Bogenschütz, C. Batz, W. Vogl, H. Schmitt, C.A. Müller, G.A. Müller // <i>Pathol. Res. Pract.</i> 1992. Vol.188 (7). P. 908-924.
508.	The mechanism of salt wastage in chronic renal disease / A.J. Coleman, M. Arias, N.W. Carter, F. C. Rector, D.W. Seldin // <i>J. Clin. Invest.</i> 1966. Vol.45 (7). P. 1116-1125.
509.	The role of glomerular hyperfiltration in the initiation and progression of diabetic nephropathy / B.M. Brenner, T.H. Hostetter, J.L. Olson, H.G. Rennke, M.A. Venkatachalam // <i>Acta Endocrinol Suppl (Copenh).</i> 1981. Vol.242. P. 7-10.
510.	Therapeutic effects of tolvaptan, a potent, selective nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist, in rats with acute and chronic severe hyponatremia / T. Miyazaki, Y. Yamamura, T. Onogawa, S. Nakamura, S. Kinoshita, S. Nakayama, H. Fujiki, T. Mori // <i>Endocrinology.</i> 2005. Vol.146. P. 3037-3043.
511.	Tigerstedt R. Niere und Kreislauf. <i>Compt. rend. XII Congr. intern. med., Moscou.</i> 1898, 2,sect, II, 23-30.
512.	Tolvaptan delays the onset of end-stage renal disease in a polycystic kidney disease model by suppressing increases in kidney volume and renal injury / M. Aihara, H. Fujiki, H. Mizuguchi, K. Hattori, K. Ohmoto, M. Ishikawa, K. Nagano, Y. Yamamura // <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> 2014. Vol.349 (2). P. 258-267.
513.	Tolvaptan reduces the risk of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure in high-risk population / Y. Matsue, M. Suzuki, M. Seya, R. Iwatsuka, A. Mizukami, W. Nagahori, M. Ohno et al. Hashimoto // <i>J. Cardiol.</i> 2013. Vol.61. P. 169-174.
514.	Tolvaptan: an orally active vasopressin V(2)-receptor antagonist – pharmacology and clinical trials / T. Miyazaki, H. Fujiki, Y. Yamamura, S. Nakamura, T. Mori // <i>Cardiovasc. Drug. Rev.</i> 2007. Vol.25. P. 1-13.
515.	Torres V.E., Bankir L., Grantham J.J. A case for water in the treatment of polycystic kidney disease // <i>Clin. J. Am. Soc. Nephrol.</i> 2009. Vol.4 (6). P. 1140-1150.
516.	Transforming growth factor- β 1 expression and phenotypic modulation in the kidney of hypertensive rats / A. Hama-guchi, S. Kim, K. Ohta, K. Yagi, T. Yukimura, K. Miura, T. Fukuda, H. Iwao // <i>Hypertension.</i> 1995. Vol.26. P. 199-207.
517.	Tubular atrophy in the end-stage kidney: a lectin and immunohistochemical study / T. Nadasdy, Z. Laszik, K.E. Blick, F.G. Silva et al. // <i>Hum. Pathol.</i> 1994. Vol.25. P. 22-28.
518.	Tubular injury: the first symptom of hypertensive kidney involvement? / L. Tylicki, J. Manitius, Lysiak-Szydłowski, B. Rutkowski // <i>Med. Sci. Monit.</i> 2003. Vol.9. CR. 135-141.
519.	Tubulointerstitial disease in aging: evidence for underlying peritubular capillary damage, a potential role for renal ischemia / S.E. Thomas, S. Anderson, K.L. Gordon, T.T. Oyama, S.J. Shankland, R.J. Johnson // <i>J. Am. Soc. Nephrol.</i> 1998. Vol.9 (2). P. 231-242.
520.	Urine osmolality. A definitive test of renal function / M.H. Jacobson, S.E. Levy, R.M. Kaufman, W.E. Gallinek, O.W. Donnelly // <i>Arch. Intern. Med.</i> 1962. Vol.110. P. 83-89.
521.	Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure / L.C. Costello-Boerrigter, W.B. Smith, G. Boerrigter, J. Ouyang, C.A. Zimmer, C. Orlandi, J.C. Burnett // <i>Am. J. Physiol. Renal. Physiol.</i> 2006. Vol.290. F. 273-278.
522.	Vasopressin-resistant hyposthenuria in advanced chronic renal disease / R.L. Tannen, E.M. Regal, M.J. Dunn, R.W. Schrier // <i>N. Engl. J. Med.</i> 1969. Vol.280. P. 1135–1141.
523.	Warhol R.M., Eichenholz A., Mulhausen R.O. Osmolality // <i>Arch. Intern. Med.</i> 1965. Vol.116 (5). P. 743-749.
524.	Wesson L., Anslow W.P., Smith H.W. The excretion of strong electrolytes // <i>Bull. N. Y. Acad. Med.</i> 1948. Vol.24 (9). P. 586-606.
525.	Wesson L.G. III. Electrolyte excretion studies in the dog // <i>Methods in Medical Research.</i> 1952. Vol.5. P. 175-191.
526.	Wesson L.G., Anslow W.P. Effect of osmotic and mercurial diuresis on simultaneous water diuresis // <i>Am. J. Physiol.</i> 1952. Vol.170 (2). P. 255-269.
527.	Wesson L.G., Anslow W.P. Excretion of sodium and water during osmotic diuresis in the dog // <i>Am J Physiol.</i> 1948. Vol.153 (3). P. 465-474.
528.	West C.D., Bayless R.K. Relation of the saluresis of urea and mannitol loading to the normal excretion of electrolyte // <i>Am. J. Physiol.</i> 1957. Vol.191 (3). P. 512-524.

529.	West C.D., Kaplan S.A., Fomon S.J., Rapoport S. Urine flow and solute excretion during osmotic diuresis in hydrated dogs: role of distal tubule in the production of hypotonic urine // <i>Am. J. Physiol.</i> 1952. Vol.170 (2). P. 239-254.
530.	Willis B.C., duBois R.M., Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung // <i>Proc. Am. Thorac. Soc.</i> 2006.(3). P. 377-382.
531.	Wilson D. R., Sonnenberg H. Medullary collecting duct function in the remnant kidney before and after volume expansion // <i>Kidney Int.</i> 1979. Vol.15. P. 487-501.
532.	Wirz H., Hargitay B., Kuhn K. Localisation des Konzentrationsprozesses in der Niere durch Direkte Kryoskopie // <i>Helvetica Physiol. pharmacol. Acta.</i> 1951. Bd.9. S. 196-207.
533.	Yang J., Dai C., Liu Y. Hepatocyte growth factor gene therapy and angiotensin II blockade synergistically attenuate renal interstitial fibrosis in mice. // <i>J. Am. Soc. Nephrol.</i> 2002. Vol.13 (10). P. 2464-2477.
534.	Yang J., Liu Y. Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis. // <i>Am. J. Pathol.</i> 2001.Vol.159 (4). P. 1465-1475.
535.	Zak G.A., Brun C., Smith H.W. The mechanism of formation of osmotically concentrated urine during the antidiuretic state // <i>J. Clin. Invest.</i> 1954. Vol.33 (7). P. 1064-1074.

Разумов Владимир Валентинович

**АЗОТЕМИЧЕСКОЕ РАСПЯТИЕ МЕДИЦИНЫ
И ДЕЗОРГАНИЗАЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ ФУНКЦИЙ
КАК ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕКАПИТУЛЯЦИЯ**

Редактор *В.В.Разумов*

Подписано к печати 04.07.2016 г. Печать офсетная
Объём 19,25 усл. печ. л. Формат 60×84, 1/16
Тираж 100 экз. Заказ № 6260

Отпечатано в ООО "Полиграфист"
654005, г. Новокузнецк, ул. Орджоникидзе 11