

УДК: 616.61-092:616.361-089

СОСТОЯНИЕ ТКАНЕВОГО ГОМЕОСТАЗА ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ ЧЕРЕЗ 72 ЧАСА ОТ НАЧАЛА МОДЕЛИРОВАНИЯ ВНЕПЕЧЕНОЧНОГО ОБТУРАЦИОННОГО ХОЛЕСТАЗА

Л.С. Кизюкевич¹, к.м.н., доцент; О.Е. Кузнецов², к.б.н.; И.Э. Гуляй¹, к.б.н.

1 - УО «Гродненский государственный медицинский университет»

2 - УЗ «Гродненская областная клиническая больница»

Эксперимент выполнен на 68 беспородных белых крысах-самцах, массой 250±50 г. В комплексе гистологических, гистохимических и биохимических методов исследований установлено, что 72-часовая перевязка общего желчного протока сопровождается значительным увеличением в сыворотке крови концентрации биологически активных компонентов желчи (желчных кислот, билирубина), общих липидов, холестерина, активности АЛТ и АСТ. При этом почти в 40 раз увеличивается концентрация общих желчных кислот в моче. В гомогенатах почек опытных крыс активизируются процессы ПОЛ: возрастает содержание малонового диальдегида, уровень диеновых конъюгатов и активность каталазы, снижается концентрация α -токоферола. Основные структурно-метаболические нарушения в почечной паренхиме наблюдаются со стороны эпителиальных клеток проксимальных канальцев нефронов: увеличивается их высота и уменьшается объем ядер, отмечается дезорганизация микроворсинок щеточной каемки. На апикальной поверхности эпителиоцитов и в просвете проксимальных канальцев возрастает активность маркерного фермента микроворсинок щеточной каемки – ЩФ. Появляются признаки почечной недостаточности: полиурия, глюкозурия, уменьшение pH и удельного веса мочи, снижение концентрации ионов натрия в моче, повышение концентрации мочевины в сыворотке крови, уменьшение ее *min* клиренса.

Ключевые слова: холестаз, желчь, желчные кислоты, гомеостаз, нефрон, почки.

The experiment was carried out on 68 outbred white male rats weighing 250 ±50 g. Complex employment of histological, histochemical and biochemical methods of investigation showed that a 72-hour ligation of the common bile duct was accompanied by a marked increase in concentration of biologically active bile constituents (bile acids, bilirubin), common lipids, cholesterol in blood serum, as well as by the increase in alanine-aminotransferase (GPT) and aspartate aminotransferase (GOT) activity. At the same time there was a 40-fold increase in the concentration of common bile acids in urine. The processes of lipid peroxidation were activated in renal homogenates of the experimental rats: the level of malondialdehyde and diene conjugates as well as catalase activity increased, but the concentration of α -tocopherol decreased. Major structural changes and metabolic disorders of renal parenchyma were observed in epithelial cells lining proximal tubules of nephrons: their height increased and the size of their nuclei decreased, there was disorganization of brush border microvilli. Activity of the marker enzyme for the brush border microvilli -alkaline phosphatase- rose on the apical surface of epithelial cells and in the lumen of proximal tubules. Signs of renal failure appeared: polyuria, glycosuria, decreased pH and urine specific gravity, reduced concentration of sodium ions in urine, elevated concentration of blood urea and reduced minimum urea clearance.

Key words: cholestasis, bile, bile acids, homeostasis, nephron, kidneys.

Введение

Непроходимость желчных путей и последующее нарушение оттока желчи приводит к развитию такого грозного осложнения, как механической желтухи, составляющей в среднем 50% от всех видов желтух [11]. Данный вид желтухи является одним из основных и наиболее серьезных осложнений заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, частота тяжелых последствий и летальность при ней остаются высокими, что в значительной мере обусловлено развивающейся интоксикацией [21]. В условиях, когда возрастает количество желчных кислот и билирубина в крови, разные тканевые барьеры по-разному проницаемы для данных биологически активных веществ. При этом большое их количество проникает в межклеточную жидкость тех паренхиматозных органов, которые способны к активной резорбции [1-5, 15]. Все это может приводить к различным висцеральным синдромам, в том числе поражению почек [7]. Несмотря на то, что почечные дисфункции при механической желтухе хорошо известны, они, однако, остаются постоянной проблемой в гепатобилиарной практике [24]. Почечный синдром при болезнях пищеварительной системы протекает скрыто и обычно трудно диагностируется, что, несомненно, делает актуальным изучение проблемы сочетанной патологии [8]. Проблема изучения закономерностей структурной организации и регуляции

систем жизнеобеспечения в условиях здоровья и при развитии патологического процесса имеет ключевое значение в современной биологии и медицине. В этом случае на первый план должны выступать поиск, выявление и изучение динамики состояния ключевых звеньев гомеостаза целостного организма в порочном развитии от здоровья к пред болезни и, соответственно, болезни [18].

Цель работы – дать комплексную оценку структурно-функциональным нарушениям, развивающимся со стороны почечной паренхимы через 72 часа от начала моделирования экспериментального обтурационного подпеченочного холестаза.

Материалы и методы

В работе использован материал от 68 беспородных белых крыс-самцов, массой 250±50 г. У опытных животных (38 крыс) под эфирным наркозом моделировали 72-часовой обтурационный подпеченочный холестаз путем перевязки и последующего пересечения общего желчного протока (ОЖП) между двумя шелковыми лигатурами в области ворот печени – на расстоянии 0,5 см от места слияния долевых печеночных протоков. При постановке эксперимента всем опытным животным с целью исключения влияния операционного стресса на развитие функциональных и биохимических нарушений со стороны внутренних органов и систем организма ста-

вился адекватный контроль [16]. У всех крыс контрольной группы производилась ложная операция – ОЖП оставался интактным. Оперированные животные содержались в клетках со свободным доступом к воде и пище. За сутки до окончания эксперимента (через 48 часов) опытных и контрольных крыс помещали в отдельные метаболические клетки для сбора мочи.

Применяя общепринятые биохимические методики [6, 9] и используя биохимический микроанализатор Architect С 8000, производства Abbott Laboratories (США) и Biological alkali micro – analyzer, type: OP-266/1 (Radelkis), в суточном объеме мочи определяли концентрацию общих желчных кислот, уробилина, общего билирубина, содержание белка и глюкозы, удельный вес, pH, концентрацию и суточную экскрецию мочевины и ионов натрия и калия. В сыворотке крови по окончании эксперимента определяли концентрацию общих желчных кислот, общего билирубина, мочевины, электролитов (ионов Na^+ и K^+), холестерина, общих липидов, активность щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, ЛДГ и γ -ГТП. На основе полученных данных рассчитывали минимальный клиренс мочевины и ее концентрационный индекс (U/P) [12-13, 22]. По количеству собранной мочи и результатам биохимических исследований сыворотки крови и мочи оценивали степень нарушения функции почек – ведь только комплексный анализ биохимических показателей может способствовать ранней диагностике острой почечной недостаточности [19]. В конце опытного срока после предварительного эфирного наркоза животных забивали декапитацией. Кусочки ткани почки фиксировали в охлажденном ацетоне и жидкости Карнуа, после чего заключали в парафин. В парафиновых срезах изучали активность ЩФ по G. Gomori (1950), содержание РНП по Эйнарсону и гликопротеинов по Шабашу [23]. В приготовленных гистологических препаратах с помощью окуляр-микрометра проводили морфометрические исследования канальцев нефрона. Для цитохимического анализа кусочки ткани почки, содержащие корковое и мозговое вещество, тотчас после забоя животных помещали в жидкий азот. В криостатных срезах свежезамороженного материала в эпителиоцитах различных отделов канальцевого аппарата нефронов гистохимическими методами изучали активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по M. Nachlas et al. (1957), дегидрогеназы восстановленного НАД (НАДН-ДГ) по M. Nachlas et al. (1958), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) по R. Hess et al. (1958) и кислой фосфатазы (КФ) по G. Gomori (1950) [23]. Количественную оценку активности продуктов реакции проводили с помощью компьютерной программы Bioscan NT 2.0 и выражали в единицах оптической плотности (ед.о.п. $\times 10^3$). В гомогенатах почек определялись продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновые конъюгаты [14], малоновый диальдегид [17] и факторы антиоксидантной защиты – активность каталазы [10] и концентрация α -токоферола [20].

Для электронномикроскопических исследований кусочки ткани коркового вещества почечной паренхимы (2-3 мм²) фиксировали при комнатной температуре в 1% растворе OsO_4 на 0,05 М какодилатном буфере (pH = 7,2). Материал дегидрировали в нескольких порциях этилового спирта возрастающей концентрации и абсолютном ацетоне, после чего заливали в аралдит. Срезы контрастировали 2% раствором уранилацетата и цитратом свинца [25], после чего просматривали в электронном микроскопе JEM-100 CX II фирмы “JROL” (Япония).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программных пакетов

Statistica 8.0 (StatSoft Inc.) и Prism 5 for Windows (GraphPad Software Inc.). Для обработки данных использовался двусторонний непарный t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения данных в выборке и равенства дисперсий выборок. В случае отклонения распределения данных в выборке от нормального использовали двусторонний непарный U-критерий Манна-Уитни. Результаты считались достоверными при значениях $P < 0,05$, когда вероятность различий была больше или равна 95%. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований показали, что на протяжении 72 часов подпеченочного холестаза погибает 10,5% животных. У выживших опытных крыс спустя 72 часа эксперимента в сыворотке крови в 56 раз увеличивается концентрация общих желчных кислот и почти в 18 раз – концентрация общего билирубина, достоверно возрастает активность γ -ГТП, АЛТ, АСТ, содержание мочевины, холестерина и общих липидов, при этом активность ЩФ и концентрация электролитов (натрия и калия) остаются в пределах нормы (таблица 1).

Таблица 1 – Биохимические показатели сыворотки крови крыс через 72 часа от начала моделирования экспериментального обтурационного подпеченочного холестаза ($M \pm m$)

Показатели	Контрольные животные	Опытные животные
Общие желчные кислоты (мкмоль/л)	14,1 \pm 1,8	797,7 \pm 72,4***
Общий билирубин (мкмоль/л)	9,30 \pm 0,56	166,20 \pm 9,87***
Холестерин (ммоль/л)	2,36 \pm 0,10	7,70 \pm 0,56***
Общие липиды (г/л)	3,61 \pm 0,29	11,67 \pm 0,77***
Мочевина (ммоль/л)	4,57 \pm 0,23	7,61 \pm 0,98***
АЛТ (U/L)	48,45 \pm 2,77	641,5 \pm 84,56***
АСТ (U/L)	311,7 \pm 11,59	983,7 \pm 93,07***
ЛДГ (U/L)	2224,8 \pm 179,9	2126,4 \pm 136,5
γ -ГТП (ммоль/(ч·л))	0,85 \pm 0,10	2,30 \pm 0,07***
ЩФ (U/L) (Ед/л)	515,10 \pm 69,28	463,20 \pm 34,64
Концентрация Na^+ (ммоль/л)	146,30 \pm 2,17	146,80 \pm 1,89
Концентрация K^+ (ммоль/л)	4,56 \pm 0,14	4,66 \pm 0,26

Примечание: *показатель достоверности $P < 0,05$; **показатель достоверности $P < 0,01$; ***показатель достоверности $P < 0,001$

На этом фоне наблюдаются заметные изменения со стороны экскреторной функции почек – диурез возрастает почти в два раза, более чем в 40 раз повышается в моче концентрация общих желчных кислот, на 50% увеличивается концентрация глюкозы, достоверно уменьшается концентрация уробилина, ионов натрия, pH мочи и ее удельный вес, на 56,4% возрастает суточная экскреция мочевины, при этом концентрация мочевины, электролитов (ионов калия) и суточная экскреция электролитов (Na^+ и K^+) практически не отличаются от контрольных величин (таблица 2). До 58,3%, относительно контроля, снижается минимальный клиренс мочевины.

В гомогенатах почек опытных животных активируются процессы перекисного окисления липидов – в 2,8 раза увеличивается активность каталазы ($P < 0,001$), достоверно возрастает уровень диеновых конъюгатов и содержание малонового диальдегида, при этом снижается концентрация α -токоферола (таблица 3).

Гистологические исследования почек животных с холестазом показали, что здесь по сравнению с контролем в проксимальных канальцах корковых и юкстамедуллярных нефронов достоверно увеличивается высота выстилающих их эпителиоцитов, приводя при этом к уменьшению просвета канальцев (особенно это заметно в корковых нефронах на фоне даже незначительного умень-

Таблица 2 – Показатели экскреторной функции почек крыс через 72 часа от начала моделирования экспериментального обтурационного подпеченочного холестаза (M±m)

Показатели	Контрольные животные	Опытные животные
Диурез (мл)	8,5±1,4	16,1±2,0**
Общие желчные кислоты (мкмоль/л)	11,9±2,0	488,8±54,3***
Уробилин (мкмоль/л)	0,57±0,09	0,27±0,09*
Общий билирубин (мкмоль/л)	0,73±0,14	0,47±0,21
Уд. вес	1,026±0,002	1,015±0,002***
pH	6,3±0,1	5,5±0,2***
Глюкоза (ммоль/л)	0,6±0,1	0,9±0,1*
Концентрация мочевины (ммоль/л)	389,20±35,14	385,30±48,93
Концентрация ионов натрия (ммоль/л)	159,10±11,63	117,60±12,38*
Концентрация ионов калия (ммоль/л)	49,56±4,91	47,76±5,81
Суточная экскреция мочевины (ммоль/сут)	2,64±0,28	4,13±0,70*
Суточная экскреция ионов натрия (ммоль/сут)	1,78±0,13	1,34±0,20
Суточная экскреция ионов калия (ммоль/сут)	0,36±0,04	0,51±0,07

Примечание: *показатель достоверности $P < 0,05$; **показатель достоверности $P < 0,01$; *** показатель достоверности $P < 0,001$

Таблица 3 – Показатели перекисного окисления липидов в почках крыс через 72 часа от начала моделирования экспериментального обтурационного подпеченочного холестаза (M±m)

Показатели	Контрольные животные	Опытные животные
Диеновые конъюгаты (Ед/г ткани)	9,84±0,49	15,92±1,13***
Малоновый диальдегид (мкмоль/г ткани)	15,81±0,20	19,26±0,54***
α -токоферол (мкмоль/г ткани)	30,95±0,80	25,55±0,88***

Примечание: *показатель достоверности $P < 0,05$; **показатель достоверности $P < 0,01$; *** показатель достоверности $P < 0,001$

шения диаметра канальцев). Увеличение высоты эпителиоцитов проксимальных извитых канальцев корковых нефронов происходит параллельно с уменьшением объема их ядер. Объем ядер в эпителиоцитах дистальных извитых канальцев юкстамедуллярных нефронов увеличивается. Других заметных морфометрических изменений в канальцевом аппарате корковых и юкстамедуллярных нефронов опытных животных, относительно контрольных крыс, не наблюдается (таблица 4).

При электронномикроскопическом исследовании почек опытных животных отмечается дезорганизация микроворсинок щеточной каемки эпителиоцитов проксимальных канальцев. В цитоплазме эпителиоцитов у основания их микроворсинок наблюдаются многочисленные, по сравнению с аналогичными клетками контрольных животных, скопления везикул и пузырьков с повышенной электронной плотностью.

Результаты цитохимических исследований канальцевого аппарата почечной паренхимы показали, что при 72-часовом подпеченочном холестаза в цитоплазме эпителиоцитов различных участков проксимальных и дистальных извитых канальцев корковых и юкстамедуллярных нефронов наблюдаются незначительные разнонаправленные изменения (усиление или снижение) активности окислительно-восстановительных ферментов аэробного и анаэробного гликолиза, кислой фосфатазы, содержания РНП и гликопротеинов. Это является свидетельством того, что состояние тканевого гомеостаза почечной паренхимы на протяжении первых трех суток холестаза продолжает поддерживаться на компенсаторном уровне – цитоплазматические структуры эпителио-

Таблица 4 – Морфометрические показатели канальцевого аппарата нефронов почек крыс через 72 часа от начала моделирования экспериментального обтурационного подпеченочного холестаза (M±m)

Показатели	Контрольные животные	Опытные животные
Диаметр проксимальных извитых канальцев корковых нефронов (мкм)	31,20±0,31	30,73±1,09
Диаметр проксимальных извитых канальцев юкстамедуллярных нефронов (мкм)	31,78±0,30	32,23±0,57
Диаметр дистальных извитых канальцев корковых нефронов (мкм)	20,66±0,23	19,93±0,45
Диаметр дистальных извитых канальцев юкстамедуллярных нефронов (мкм)	20,86±0,23	21,38±0,38
Высота эпителиоцитов проксимальных извитых канальцев корковых нефронов (мкм)	10,46±0,13	11,39±0,29**
Высота эпителиоцитов проксимальных извитых канальцев юкстамедуллярных нефронов (мкм)	10,24±0,11	11,05±0,20**
Высота эпителиоцитов дистальных извитых канальцев корковых нефронов (мкм)	6,87±0,10	7,17±0,14
Высота эпителиоцитов дистальных извитых канальцев юкстамедуллярных нефронов (мкм)	6,77±0,11	6,83±0,17
Объем ядер эпителиоцитов проксимальных извитых канальцев корковых нефронов (мкм ³)	81,39±3,23	65,06±4,19*
Объем ядер эпителиоцитов проксимальных извитых канальцев юкстамедуллярных нефронов (мкм ³)	75,69±2,73	67,26±3,47
Объем ядер эпителиоцитов дистальных извитых канальцев корковых нефронов (мкм ³)	63,21±1,64	66,10±2,45
Объем ядер эпителиоцитов дистальных извитых канальцев юкстамедуллярных нефронов (мкм ³)	66,80±2,02	77,80±4,41*

Примечание: *показатель достоверности $P < 0,05$; **показатель достоверности $P < 0,01$; *** показатель достоверности $P < 0,001$

цитов (митохондрии, лизосомы, эндоплазматическая сеть) менее пораженных участков канальцевого аппарата нефронов берут на себя повышенную функциональную нагрузку с более пораженных участков. При этом наиболее чувствительной к повреждающему действию повышенных концентраций желчных кислот в крови и моче оказывается цитолемма апикальной части эпителиоцитов проксимальных канальцев нефронов. В микроворсинках щеточной каемки отмечается достоверное увеличение активности их маркерного фермента – ЩФ ($P < 0,05$), субстратные продукты реакции которой в отдельных участках проксимальных канальцев почти полностью заполняют просвет этих структур (рисунок 1, рисунок 2).

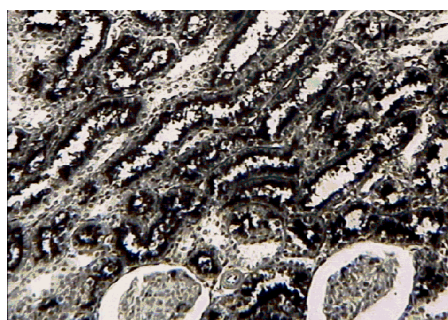


Рисунок 1 – Активность щелочной фосфатазы в микроворсинках щеточной каемки эпителиоцитов проксимальных извитых канальцев почки контрольной крысы. Окраска по Гомори. Ув. 150

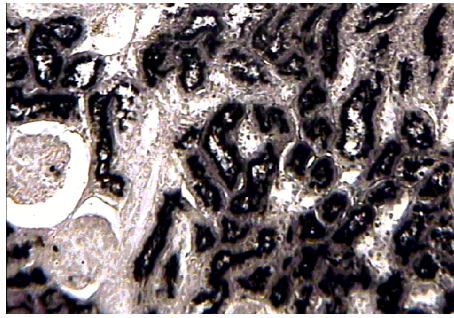


Рисунок 2 – Увеличение активности щелочной фосфатазы в микроворсинках щеточной каемки эпителиоцитов проксимальных извитых канальцев почки крысы через 72 часа подпеченочного холестаза. Окраска по Гомори. Ув. 150

Наблюдаемые электронномикроскопические и гистохимические изменения являются прямым морфологическим доказательством начинающихся процессов деструкции микроворсинок щеточной каемки и, как следствие, развития нарушений во второй стадии мочеобразования – фазе реабсорбции.

Выводы

1. 72-часовая подпеченочная перевязка общего желчного протока сопровождается нарушением внешнесекреторной функции печени, стойким и значительным увеличением в сыворотке крови концентрации биологически активных компонентов желчи (желчных кислот, билирубина), общих липидов, холестерина, активности АЛТ и АСТ.

2. В условиях развивающейся холатемии почечная паренхима выполняет повышенную нагрузку по выведению желчных кислот из организма – увеличивается их концентрация в моче.

3. На фоне стойкой холатемии и холатурии спустя трое суток от начала моделирования подпеченочного холестаза в гомогенатах почек опытных крыс активизируются процессы перекисного окисления липидов: возрастает содержание малонового диальдегида, уровень диеновых конъюгатов, активность каталазы и снижается концентрация α -токоферола.

4. У холемичных животных с 72-часовым холестазом появляются признаки почечной недостаточности, что сопровождается полиурией, глюкозурией, уменьшением pH и удельного веса мочи, снижением концентрации ионов натрия в моче, повышением концентрации мочевины в сыворотке крови, уменьшением ее min клиренса и концентрационного индекса, а также структурно-метаболическими нарушениями со стороны почечной паренхимы. При этом наблюдается дезорганизация микроворсинок щеточной каемки эпителиоцитов проксимальных канальцев нефронов и увеличение активности их маркерного фермента – ЩФ – как на поверхности микроворсинок, так и в просвете канальцев, что является прямым морфологическим доказательством начинающихся процессов деструкции микроворсинок щеточной каемки и развивающихся нарушений во второй стадии мочеобразования – фазе реабсорбции.

Литература

1. Ганиткевич, Я.В. Динамика содержания желчных кислот в тканях крыс при экспериментальной механической желтухе / Я.В. Ганиткевич, Я.И. Карбач, Т.Д. Ковтун // Укр. біохім. журн. – 1974. – Т.46, № 5. – С. 658-660.
2. Ганиткевич, Я.В. Желчные кислоты как факторы гомеостаза / Я.В. Ганиткевич // Физиологическая роль ПАВ: тез. докл. Всесоюзного симпозиума. – Черновцы, 1975. – С. 30-32.

3. Ганиткевич, Я.В. Поверхностно-активные вещества организма и их изменения при нарушении желчевыделения / Я.В. Ганиткевич // Физиология и патология пищеварения: краткое содержание докл. научн. конференции. – Львов, 1965. – С. 41-44.

4. Ганиткевич, Я.В. Проблема поверхностных явлений в организме и физиологической роли поверхностно-активных веществ / Я.В. Ганиткевич // Физиологическая роль ПАВ: тез. докл. Всесоюзного симпозиума. – Черновцы, 1975. – С. 3-5.

5. Ганиткевич, Я.В. Нові аспекти фізіології жовчовиділення / Я.В. Ганиткевич // Фізіологічний журнал. – 1975. – Т. 21, № 5. – С. 690-697.

6. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т / В.С. Камышников. – Мн.: Беларусь, 2000.

7. Капитонова, Э.К. Почечный синдром при дискинезии желчевыводящих путей у детей / Э.К. Капитонова, М.П. Шейбак // Актуальные вопросы гепатологии: материалы третьего Белорусского симпозиума гепатологов, Гродно, 7-8 окт. 1998 г. – Минск. 1998. – С. 85.

8. Капитонова, Э.К. Сочетанная патология пищеварительной системы и почек у детей / Э.К. Капитонова // Актуальные проблемы современной медицины: матер. научн. конфер., посвященной 60-летию института. – Витебск, 1994. – Т. 2. – С. 132.

9. Колб, В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Изд. второе, перераб. и доп. – Минск: Изд-во “Беларусь”, 1982. – 366 с.

10. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк и [др.] // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.

11. Проскурия, В.В. Неврологические расстройства при механической желтухе / В.В. Проскурия // Сов. мед. – 1988. – №4. – С. 115-118.

12. Рябов, С.И. Диагностика болезней почек / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин, Б.Б. Бондаренко. – Л.: Медицина. – 1979. – 255 с.

13. Рябов, С.И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин. – СПб. – 1997. – 304 с.

14. Стальная, И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот / И.Д. Стальная // Современные методы в биохимии. Под. ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина. – 1977. – С. 63-69.

15. Старосельский, В.Д. Поглощение желчных кислот тканями организма при холатемии / В.Д. Старосельский, А.И. Ромашкевич // Сб. трудов Крымского медицинского института. – Симферополь, 1967. – Т. 34. – С. 143-147.

16. Суджан, А.В. Оценка метаболических нарушений у хирургических больных / А.В. Суджан, Н.Б. Розанова // Вестник АМН СССР. – 1991. – № 7. – С. 27-29.

17. Тимошина, Р.С. Содержание соединений, реагирующих с 2-ТБК, в плазме крови здоровых людей и больных некоторыми эндокринопатиями / Р.С. Тимошина // Вопросы мед. химии. – 1987. – №1. – С. 72-75.

18. Удут, В.В. Структурная организация гомеостаза при патологическом процессе ЖКТ / В.В. Удут, С.А. Наумов, Е.В. Бородулина // Актуальные вопросы гастроэнтерологии: материалы 2-й научно-практ. конференции. – Томск, 1994. – С. 112-114.

19. Ужва, В.П. Ранняя диагностика острой послеоперационной почечной недостаточности / В.П. Ужва, Н.Ф. Мосинцева, А.Я. Гаура // Клин. хирургия. – 1993. – № 3. – С. 28-30.

20. Черняускене, Р.Ч. Одновременное флуорометрическое определение концентраций витамина Е и витамина А в сыворотке крови / Р.Ч. Черняускене, З.З. Варшкявичене, П.С. Грибаускас // Лабораторное дело. – 1984. – №6 – С. 362-365.

21. Шаповальянц, С.Г. Диагностическая ценность определения уровня молекул средней массы в плазме крови у больных с механической желтухой / С.Г. Шаповальянц, М.М. Тембулатов, А.В. Чжао // Хирургия. – 1990. – № 10. – С. 66-70.

22. Эмануэль, В.Л. Лабораторная оценка функционального состояния почек / В.Л. Эмануэль // Клин. и лаб. диагностика. – 1997. – № 10. – С. 25-32.

23. Pearse, A.G.E. Гистохимия теоретическая и прикладная / A.G.E. Pearse. – М.: Изд-во иностр. литературы. – 1962. – 598 с.

24. Renal dysfunction in obstructive jaundice (see comments) / V.J. Fogarty [et al.] // Br. J. Surg. – 1995. – Vol. 82, № 7. – P. 877-884.

25. Reynolds, E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy / E.S. Reynolds // J. Cell. Biol. – 1963. – Vol. 17. – P. 208-212.

Поступила 03.01.2011