

УДК: 616.61-008-089.843:615.361.013

В. М. Сірман, Р. М. Борис, О. П. Никитенко, В. Жуков, А. І. Гоженко

**Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса, Україна
UMK w Toruniu**

Резюме

Метою нашого дослідження було вивчення впливу трансплантації ембріональних прогеніторних клітин на функцію нирок при експериментальному перитоніті та при ад'ювантному артриті Пірсона у щурів. У роботі використано 189 самців білих щурів з середньою масою тіла $0,193 \pm 0,018$ кг. Дослідження проводили через 2, 4, 6 і 12 міс. після індукції ад'ювантного артриту Пірсона. При експериментальному перитоніті, проведено 7 серій експериментів на 486 самцях білих щурів з масою тіла 0,17-0,30 кг. Встановлено, що при обох експериментальних моделях запалення трансплантація ембріональних прогеніторних клітин сприяє значному підвищенню діурезу за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації, що суттєво знижує вміст креатиніну у плазмі крові. Крім того, під впливом трансплантації ембріональних прогеніторних клітин спостерігається дворазове зниження втрат білка з кінцевою сечею, стандартизованих за об'ємом клубочкового фільтрату.

Ключові слова: гостре ураження нирок, ШКФ, трансплантація ембріональних прогеніторних клітин.

EFFECT OF TRANSPLANTATION EMBRYONIC PROGENITOR CELLS ON RENAL FUNCTION

V. M. Sirman, R. M. Borys, O. P. Nykytenko, W. Zukow, A. I. Gozhenko

**Ukrainian Scientific Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health of Ukraine
UMK w Toruniu**

Resume

The aim of our study was to examine the influence of transplantation of embryonic progenitor cells in renal function in experimental peritonitis and in adjuvant arthritis in rats Pearson. The paper used 189 male albino rats with an average body weight of $0,193 \pm 0,018$ kg. The study was conducted at 2, 4, 6 and 12 months. After induction of adjuvant arthritis Pearson. In experimental peritonitis, held 7 series of experiments on 486 white male rats weighing 0,17-0,30 kg. Found that in both experimental models of inflammation transplantation of embryonic progenitor cells contributes to a significant increase in urine output by increasing glomerular filtration rate, which significantly reduces creatinine in blood plasma. In addition, under the influence of transplantation of embryonic progenitor cells there is a twofold decrease loss of protein from the final urine volume standardized glomerular filtrate.

Keywords: acute kidney damage, GFR, Transplantation of embryonic progenitor cells.

Фундаментальні дослідження останніх років довели здатність трансплантації стовбурових клітин суттєво впливати на перебіг багатьох патологічних процесів, що вказує на перспективу застосування даного методу для лікування хвороб людини [1-4]. Проте, як й всі нові методи терапії, лікування за допомогою пересадки стовбурових клітин потребує ретельного доклінічного вивчення і патофізіологічного обґрунтування. Одним з тяжких захворювань є ревматоїдний артрит (РА) – хронічний імуноопосередкований системний патологічний процес з прогресуючим ураженням суглобів за типом симетричного прогресуючого ерозивного поліартриту з деструкцією хрящової і кісткової тканини та розвитком позасуглобових (вісцеральних) проявів, зокрема, ураженням нирок.

Таким чином, основні патогенетичні механізми ураження суглобів і тканин інших органів при РА є досить чітко визначеними. В експерименті у тварин з різними моделями РА неодноразово вивчався вплив лікарських засобів на імунну систему, цитокіни, процеси протеолізу і ліпопероксидації, згортання крові і фібринолізу. Лімфо-моноцитарна інфільтрація визначена як морфологічний субстрат хронізації ревматоїдного запалення [5,6]. Водночас вплив трансплантації стовбурових клітин на зазначені механізми розвитку і хронізації імунного запалення при РА вивчалися не достатньо. Загалом, лікування РА є складним завданням. Найбільш часто використовуємомі НПЗП при тривалому пероральному прийомі часто чинять побічну дію і викликають серйозні ускладнення. У осіб похилого віку вони виражені у більшій мірі внаслідок змін фармакокінетики ліків на тлі погіршення функції печінки і нирок [7,8].

Одним з тяжких захворювань також є перитоніт – гострий запальний процес в черевній порожнині, що характеризується інтоксикацією та прогресуючим ураженням життєво важливих органів, зокрема нирок. Діагностика і лікування ускладнених форм перитоніту до теперішнього часу залишаються актуальними. Разом з тим наголошується на необхідності більш широкого застосування новітніх методів детоксикації в комплексному лікуванні перитоніту, оскільки чітко визначилась тенденція до тяжкого перебігу навіть місцевих форм перитоніту з розвитком глибокої ендогенної інтоксикації, яка супроводжується дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові [9-11].

Варто зазначити, що для вирішення проблеми перитоніту зроблено чимало. Вдосконалено методи перидуральної анестезії та інтракорпоральної детоксикації), впроваджено метод лаважу черевної порожнини при розлитому перитоніті препаратом сорбційно-детоксикаційної дії на основі поліорганоксилосанів, апробована методика непрямой електрохімічної детоксикації крові, доведена ефективність низькоінтенсивного гелій-неонового внутрішньовенного лазерного опромінювання крові при гнійно-деструктивних запальних захворюваннях черевної порожнини. Проте, незважаючи на зазначене, смертність від перитоніту залишається високою і досягає в різних вікових групах, в

залежності від етіології, від 22,5-30,0% до 54,5%, що зумовлено розвитком в післяопераційному періоді синдрому ендогенної інтоксикації з поліорганною недостатністю [10-13].

Поряд з цим в сучасну лікувальну практику починають впроваджуватись принципово нові технології основані на використанні трансплантації стовбурових клітин. Можна прогнозувати можливість їх використанню для лікування поліорганної недостатності при перитоніті.

Однак подальше використання цих технологій стримується недостатньою увагою до досліджень по патогенетичному обґрунтуванню їх застосування при окремих захворюваннях. Між тим ряд досліджень свідчить про позитивний вплив стовбурових ембріональних клітин на різні органи і системи [14], що вказує на необхідність подальшого удосконалення лікувальної тактики з використанням новітніх досягнень теоретичної і практичної медицини на основі їх патогенетичного обґрунтування.

Отже, таким чином, метою нашого дослідження було вивчення впливу трансплантації ембріональних прогеніторних клітин на функцію нирок при експериментальному перитоніті та ад'ювантному артриті Пірсона у щурів.

Матеріали та методи

Для вирішення поставлених задач проведені серії експериментів *in vivo*. У роботі використано 189 самців білих щурів з середньою масою тіла $0,193 \pm 0,018$ кг. Дослідження проводили через 2, 4, 6 і 12 міс. після індукції ад'ювантного артриту Пірсона. Для моделювання артриту використовували введення повного ад'юванта Фрейнда в апоневроз правої задньої кінцівки щурів під ефірним наркозом. Контрольну групу склали 11 щурів, яким замість повного ад'юванта Фрейнда в апоневроз правої задньої кінцівки вводили 0,1 мл вазелінового масла.

Для виділення ембріональних прогеніторних клітин вагітних самок вводили в наркоз (натрію етамінал - 40 мг на кг маси тіла) на 11-13 стадіях розвитку ембріонів за Астауровим. Після асептичної обробки операційного поля (96° етіловий спирт, йод) виконували серединну лапаротомію по *linea alba*. Обидва роги матки виводили в операційну рану і розрізали стерильними ножицями поперек (біля ембріонів). Останні вилущували в стерильну чашку Петрі з охолодженим до 4оС середовищем Хенкса з гентаміцином (кінцева концентрація - 0,001%). Після потрійної промивки з ембріонів виділяли ембріональні прогеніторні клітини за розробленою нами методикою. Суспензію ембріональних прогеніторних клітин профільтрували через капроновий фільтр (200 мкм). Контроль життєздатності клітин здійснювали шляхом світлової мікроскопії при забарвленні клітин трипановим синім. Щурам з артритом дослідної групи ембріональні прогеніторні клітини вводили у яремну вену (венесекція під нембуталовим наркозом: натрію етамінал, 40 мг на 1 кг маси тіла) у дозі $3,5 \times 10^7$ /мл на 0,1 кг маси тіла.

Для вирішення поставлених завдань при експериментальному перитоніті, проведено 7 серій експериментів на 486 самцях білих щурів з масою тіла 0,17-0,30 кг. Усього загинуло до початку лабораторних досліджень 223 щура, середня смертність склала 45,9%. Тварини що вижили пройшли

повне експериментальне обстеження.

Усі операційні втручання проводились відповідно вимогам щодо гуманного відношення до лабораторних тварин в асептичних умовах під уретановим наркозом (1000 мг на 1 кг маси тіла). Після серединної лапаротомії по l. alba моделювання стандартизованого поранення товстої кишки виконували очними ножицями, розсікаючи поперек кишкову стінку на $\frac{1}{2}$ її діаметру. Довжина розрізу становила 2 мм. Після поранення товстої кишки на розріз черевної порожнини накладали 5 швів (шовк), що запобігало тепловим втратам.

Ембріональні прогеніторні клітини вводили внутрішньовенно через 12 год після операційного втручання. Для виділення ембріональних прогеніторних клітин вагітних самок вводили в наркоз (натрію етамінал - 40 мг на кг маси тіла) на 11-13 стадіях розвитку ембріонів за Астауровим.

У першій серії експериментів після поранення товстої кишки негайно перевязували травмовні судини щоб запобігти кровотечі. У другій серії дослідів судини не лігували, навпаки, шляхом відсмоктування крові з черевної порожнини через шприц досягали загальної втрати крові в об'ємі 20% від маси тіла, що призводило до гострої анемізації тварин.

Евтаназію щурів проводили через 24 та 72 години після операції під легким ефірним наркозом. Для стабілізації крові при дослідженні функції нирок використовували гепарин, при дослідженні гемостазу – 3,8% розчин цитрату натрію (1:9).

У всіх серіях дослідження проводилось в умовах водного навантаження – в період напруженої роботи нирок, направленої на збереження постійності внутрішнього середовища організму. Форсований діурез створює умови для виявлення навіть скритих початкових порушень функції нирок та визначення резервів їх компенсації. Функціональний стан нирок вивчали кліренс-методом оцінки діяльності судинно-клубочкового апарату та функції проксимального та дистального каналцевих відділів нефрону [15-18].

Водне навантаження проводили за 2 години до евтаназії: через металічний зонд у шлунок вводили підігріту до 30⁰С водогінну воду у об'ємі 5% від маси тіла тварини. Сечу збирали на протязі 2 годин. По закінченню даного етапу експерименту проводили декапітацію щурів під ефірним наркозом. У момент декапітації тварин збирали кров у охолоджені центрифужні пробірки з гепарином. Кров центрифугували 30 хвилин при 3000 об/хв, після чого відбирали плазму для визначення складу електролітів та креатиніну.

Результати

У щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, діурез впродовж всього періоду спостереження є суттєво більшим, аніж у псевдолікованих тварин: через 2 міс. – на 61%, через 4 міс. – на 22%, через 6 міс. – на 72%, через 12 міс. – у 2,8 разу. Швидкість клубочкової фільтрації упродовж всього періоду спостереження також є вищою у щурів дослідної групи – відповідно строкам експерименту в 1,5, 2,1, 2,2 і 3,2 разу. Концентрація креатиніну в плазмі крові у тварин дослідної групи, навпаки, є меншою: через 2 міс. – на 21%, через 4 міс. – на 28%,

через 6 міс. – на 24%, через 12 міс. – у 2,1 разу. Концентрація білка в сечі є значно меншою у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини: через 2 міс. – на 38%, через 4 міс. – у 2,1 разу, через 6 міс. – у 2,0 рази, через 12 міс. – у 5,9 разу. Екскреція білка виявляється більшою у псевдолікованих щурів через 4 і 12 міс., проте не відрізняється від такої у тварин дослідної групи через 2 і 6 міс. Однак екскреція білка, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, протягом всього періоду спостереження є значно нижчою у щурів з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини: через 2 міс. – на 33%, через 4 міс. – у 3,5 разу, через 6 міс. – у 2,5 разу, через 12 міс. – у 7,7 разу (таблиця 1).

Вплив трансплантації ембріональних прогеніторних клітин (ЕПК) на динаміку змін екскреторної функції нирок у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Інтактні тварини n=11	Контрольна група n=20	Артрит Пірсона + ЕПК 2 місяці n=15 1 група	Артрит Пірсона + ЕПК 4 місяці n=11 2 група	Артрит Пірсона + ЕПК 6 місяців n=30 3 група	Артрит Пірсона + ЕПК 12 місяців n=30 4 група
1	2	3	4	5	6	7
Діурез, мл/100 г маси тіла за 2 год.	3,67±0,09	3,72±0,11 p>0,7	2,61±0,11 p<0,001 p _k <0,001	3,15±0,19 p<0,05 p _k <0,01 p ₁ <0,02	2,98±0,13 p<0,01 p _k <0,001 p ₁ >0,07 p ₂ >0,4	3,39±0,10 p>0,1 p _k <0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,2 p ₃ <0,02
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв.	949,50±49,43	876,30±41,25 p>0,2	459,10±21,67 p<0,001 p _k <0,001	738,10±54,42 p<0,01 p _k >0,05 p ₁ <0,001	685,40±20,93 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,2	792,66±28,11 p<0,01 p _k >0,08 p ₁ <0,001 p ₂ >0,3 p ₃ <0,01
Реабсорбція води, %	96,71±0,16	96,44±0,21 p>0,3	95,26±0,75 p>0,1 p _k >0,09	96,24±0,36 p>0,05 p _k >0,6 p ₁ >0,3	96,38±0,43 p>0,6 p _k >0,9 p ₁ >0,1 p ₂ >0,8	96,44±0,50 p>0,7 p _k >0,9 p ₁ >0,1 p ₂ >0,8 p ₃ >0,9
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	49,58±2,47	52,71±2,64 p>0,4	82,93±3,80 p<0,001 p _k <0,001	60,09±3,32 p<0,02 p _k >0,09 p ₁ <0,001	75,91±3,25 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ >0,1 p ₂ <0,01	54,27±2,76 p>0,3 p _k <0,6 p ₁ <0,001 p ₂ >0,2 p ₃ <0,001
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1,54±0,09	1,49±0,07 p>0,6	1,75±0,13 p>0,2 p _k >0,06	1,69±0,11 p>0,05 p _k >0,1 p ₁ >0,7	2,10±0,12 p<0,02 p _k <0,001 p ₁ >0,07 p ₂ >0,05	1,52±0,08 p>0,8 p _k >0,7 p ₁ >0,1 p ₂ >0,2 p ₃ <0,001
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	31,11±1,55	28,22±1,39 p>0,1	21,10±1,22 p<0,001 p _k <0,001	28,80±2,16 p>0,05 p _k >0,8 p ₁ <0,01	27,66±1,49 p>0,1 p _k >0,7 p ₁ <0,01 p ₂ >0,6	28,01±1,83 p>0,3 p _k >0,9 p ₁ <0,02 p ₂ >0,8 p ₃ >0,8
Концентрація білка в сечі, г/л	0,0036±0,0004	0,0029±0,0003 p>0,1	0,0246±0,0012 p<0,001 p _k <0,001	0,0183±0,0014 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ <0,01	0,0217±0,0011 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ >0,1 p ₂ >0,09	0,0096±0,0005 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Екскреція білка, мг/2 год.	0,0131±0,0012	0,0108±0,0010 p>0,1	0,0642±0,0025 p<0,001 p _k <0,001	0,0573±0,0057 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ >0,2	0,0647±0,0027 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ >0,9 p ₂ >0,1	0,0325±0,0019 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Екскреція білка, мкг/100 мкл клубочкового фільтрату	1,44±0,18	1,23±0,08 p>0,2	13,98±1,52 p<0,001 p _k <0,001	8,25±1,09 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ <0,01	9,44±1,08 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ <0,02 p ₂ >0,5	4,10±0,76 p<0,05 p _k <0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,001

Примітки:

p – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин;

p_k – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у щурів контрольної групи;p_{1,2,3} – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у відповідній дослідній групі;

n – кількість тварин у групі.

Концентрація іонів натрію в сечі через 2 міс. є у 2,1 разу меншою у тварин дослідної групи, через 4 міс. цей показник у досліджуваних групах практично не відрізняється, через 6 і 12 міс. є

відповідно у 2,2 і 4,2 рази нижчою у щурів з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини. Упродовж першої половини експерименту екскреція іонів натрію у тварин досліджуваних груп є практично однаковою, проте через 6 і 8 міс. спостереження втрати іонів натрію з сечею є відповідно на 22 і 40% меншими у щурів дослідної групи. Концентрація іонів калію в сечі через 4 і 12 міс. також є нижчою у тварин з артритом, які отримували ембріональні прогеніторні клітини – відповідно на 42 і 17%, хоча через 2 і 6 міс. суттєвих міжгрупових розбіжностей не виявляється. Екскреція іонів калію на початку досліду є вдвічі більшою у щурів дослідної групи, через 4 міс., навпаки, меншою на 26%, та надалі, через 6 і 12 міс. знову перевищує таку у псевдолікованих тварин відповідно в 1,9 і 2,1 рази. Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі через 2, 6 і 12 міс. дослідження є значно меншим у щурів з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини. Плазмова концентрація іонів калію, навпаки, через 6 і 12 міс. виявляється більшою у щурів дослідної групи. Концентрація в плазмі крові іонів натрію через 2 і 4 міс. у досліджуваних групах тварин є практично однаковою, проте через 6 і 12 міс. виявляється на 5,5 і 8,9% більшою у щурів, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини. Відносна реабсорбція іонів натрію через 2, 4 і 12 міс. спостереження є вищою у тварин дослідної групи (таблиця 2).

Вплив трансплантації ембріональних прогеніторних клітин (ЕПК) на динаміку змін ниркового транспорту іонів натрію і калію у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники, що вивчалися	Інтактні тварини n=11	Контрольна група n=20	Артрит Пірсона + ЕПК 2 місяці n=15 1 група	Артрит Пірсона + ЕПК 4 місяці n=11 2 група	Артрит Пірсона + ЕПК 6 місяців n=30 3 група	Артрит Пірсона + ЕПК 12 місяців n=30 4 група
1	2	3	4	5	6	7
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	5,84±0,46	5,43±0,32 p>0,4	12,35±0,83 p<0,001 p _k <0,001	6,62±0,92 p>0,4 p _k >0,1 p ₁ <0,001	9,74±0,66 p<0,01 p _k <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,02	7,92±0,74 p>0,1 p _k <0,02 p ₁ <0,001 p ₂ >0,3 p ₃ >0,07
Екскреція іонів натрію, мкмоль за 2 год.	21,13±1,32	20,20±1,27 p>0,6	32,23±2,57 p<0,01 p _k <0,001	20,13±2,48 p>0,8 p _k >0,9 p ₁ <0,01	29,03±2,12 p<0,05 p _k <0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,05	26,85±1,96 p>0,09 p _k <0,02 p ₁ >0,1 p ₂ >0,06 p ₃ >0,4
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	20,45±1,19	19,74±1,25 p>0,7	23,49±1,98 p>0,2 p _k >0,1	5,00±0,39 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ <0,001	17,21±0,95 p>0,06 p _k >0,1 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	19,13±0,88 p>0,4 p _k >0,6 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ >0,1
Екскреція іонів калію, мкмоль за 2 год.	75,23±4,95	73,40±3,60 p>0,7	61,31±3,61 p<0,05 p _k <0,05	15,43±1,13 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ <0,001	51,29±2,80 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	64,85±3,15 p>0,09 p _k >0,08 p ₁ >0,4 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі, од.	0,30±0,03	0,28±0,02 p>0,5	0,53±0,04 p<0,001 p _k <0,001	1,31±0,14 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ <0,001	0,57±0,03 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ >0,4 p ₂ <0,001	0,41±0,02 p<0,05 p _k <0,02 p ₁ >0,06 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
Концентрація іонів калію в плазмі крові, ммоль/л	4,86±0,09	4,90±0,10 p>0,7	4,27±0,08 p<0,001 p _k <0,001	4,02±0,10 p<0,001 p _k <0,001 p ₁ >0,05	4,72±0,11 p>0,4 p _k >0,2 p ₁ <0,02 p ₂ <0,001	4,85±0,09 p>0,9 p _k >0,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,3
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	148,60±0,54	147,51±0,49 p>0,1	141,57±0,79 p<0,001 p _k <0,001	145,60±0,82 p<0,01 p _k <0,05 p ₁ <0,01	147,30±0,62 p>0,2 p _k >0,8 p ₁ <0,001 p ₂ >0,1	147,86±0,59 p>0,4 p _k >0,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ >0,4
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,87±0,01	99,87±0,01 p>0,9	99,58±0,04 p<0,001 p _k <0,001	99,84±0,02 p>0,1 p _k >0,1 p ₁ <0,001	99,76±0,05 p>0,1 p _k >0,1 p ₁ <0,05 p ₂ >0,3	99,81±0,06 p>0,5 p _k >0,4 p ₁ <0,02 p ₂ >0,7 p ₃ >0,5

Примітки:

p – ступінь достовірності різниці показників відносно таких у інтактних тварин;

p_k – ступінь достовірності різниці показників відносно таких у щурів контрольної групи;

p_{1,2,3} – ступінь достовірності різниці показників відносно таких у відповідній дослідній групі;

n – кількість тварин у групі.

Концентраційний індекс іонів натрію через 2, 6 і 12 міс. є значно нижчим у щурів з артритом Пірсона, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини. Кліренс іонів натрію не має суттєвих міжгрупових розбіжностей аж до кінця дослідження, коли цей показник виявляється на 45% меншим у тварин дослідної групи. Водночас кліренс безнатрієвої води впродовж всього спостереження перевищує такий у псевдолікованих щурів: через 2 міс. – на 76%, через 4 міс. – на 23%, через 6 міс. –

на 88%, через 12 міс. – у 3,1 разу. Екскреція іонів натрію, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, у щурів з артритом Пірсона, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини, є значно меншою, ніж у псевдолікованих тварин: через 2 міс. – у 2,0 рази, через 4 міс. – у 2,4 разу, через 6 міс. – у 2,8 разу, через 12 міс. – у 5,4 разу. Протилежні зміни спостерігаються з боку фільтраційного заряду іонів натрію, який виявляється більшим у тварин дослідної групи відповідно строкам експерименту в 1,5, 2,0, 2,3 і 3,5 разу. Екскретуєма фракція іонів натрію через 6 і 12 міс. є відповідно на 22 і 40% меншою у щурів з ад'ювантним артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини. Абсолютна реабсорбція іонів натрію є суттєво більшою у тварин дослідної групи: через 2 міс. – на 48%, через 4 міс. – у 2,1 разу, через 6 міс. – у 2,3 разу, через 12 міс. – у 3,5 разу. Відповідної динаміки зазнає й проксимальна реабсорбція іонів натрію, яка перевищує показники у псевдолікованих щурів в 1,5, 2,1, 2,4 і 3,5 разу. Дистальний транспорт іонів натрію також виявляється більшим у тварин з артритом, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини: через 2 міс. – на 73%, через 4 міс. – на 22%, через 6 міс. – у 2,0 рази, через 12 міс. – у 3,4 разу. Проксимальна реабсорбція іонів натрію, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, через 6 і 12 міс. експерименту у щурів дослідної групи перевищує таку у псевдолікованих тварин з артритом відповідно на 6,7 і 10,2%. Стандартизований дистальний транспорт іонів натрію в досліджуваних групах тварин відрізняється лише через 4 міс. спостереження, коли дистальна реабсорбція іонів натрію є на 40% меншою у щурів з артритом, які отримували ембріональні прогеніторні клітини.

Результати порівняльного аналізу динаміки змін транспорту іонів натрію в проксимальних і дистальних каналцях у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні клітини (дослідна група), й у псевдолікованих тварин з артритом Пірсона (група порівняння) наведені у таблиці 3. Концентраційний індекс іонів натрію через 2, 6 і 12 міс. був значно нижчим у щурів з артритом Пірсона, яким вводили ембріональні прогеніторні клітини.

Таблиця 3

Порівняльний аналіз динаміки транспорту іонів натрію в проксимальних і дистальних каналцях нирок досліджуваних груп щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ($x \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Досліджувані групи	Термін від початку моделювання артриту Пірсона			
		2 місяці	4 місяці	6 місяців	12 місяців
1	2	3	4	5	6
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	Артрит	0,178±0,028 n=11	0,063±0,007 n=11	0,153±0,009 n=25	0,243±0,015 n=25
	Артрит + ЕПК	0,087±0,005 n=15 p<0,01	0,045±0,006 n=11 p>0,06	0,066±0,004 n=30 p<0,001	0,054±0,003 n=30 p<0,001

1	2	3	4	5	6
Кліренс іонів натрію, мл за 2 год.	Артрит	0,277±0,041 n=11	0,158±0,013 n=11	0,265±0,036 n=25	0,330±0,018 n=25
	Артрит + ЕПК	0,228±0,010 n=15 p>0,1	0,139±0,017 n=11 p>0,3	0,197±0,011 n=30 p>0,05	0,182±0,008 n=30 p<0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл за 2 год.	Артрит	1,35±0,11 n=11	2,44±0,12 n=11	1,48±0,07 n=25	1,03±0,08 n=25
	Артрит + ЕПК	2,38±0,10 n=15 p<0,001	3,01±0,19 n=11 p<0,05	2,78±0,13 n=30 p<0,001	3,21±0,09 n=30 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год. на 100 мкл клубочкового фільтрату	Артрит	13,60±2,17 n=11	6,67±0,60 n=11	11,95±0,98 n=25	18,21±0,87 n=25
	Артрит + ЕПК	7,02±0,35 n=15 p<0,01	2,80±0,33 n=11 p<0,001	4,24±0,26 n=30 p<0,001	3,39±0,19 n=30 p<0,001
Фільтраційний заряд іонів натрію, мкмоль/хв.	Артрит	43,97±2,91 n=11	52,52±2,68 n=11	43,28±1,65 n=25	33,41±1,90 n=25
	Артрит + ЕПК	64,99±3,14 n=15 p<0,001	107,50±7,97 n=11 p<0,001	100,96±6,56 n=30 p<0,001	117,20±5,28 n=30 p<0,001
Екскретуема фракція іонів натрію, мкмоль/хв.	Артрит	0,331±0,050 n=11	0,194±0,016 n=11	0,309±0,018 n=25	0,373±0,024 n=25
	Артрит + ЕПК	0,269±0,018 n=15 p>0,2	0,168±0,021 n=11 p>0,3	0,242±0,015 n=30 p<0,01	0,224±0,010 n=30 p<0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв.	Артрит	43,61±2,93 n=11	53,33±2,68 n=11	42,97±1,69 n=25	33,04±1,88 n=25
	Артрит + ЕПК	64,72±3,13 n=15 p<0,001	107,30±7,95 n=11 p<0,001	100,72±6,52 n=30 p<0,001	116,98±5,28 n=30 p<0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/ 2 год.	Артрит	5,05±0,34 n=11	5,93±0,32 n=11	4,95±0,41 n=25	3,82±0,39 n=25
	Артрит + ЕПК	7,43±0,37 n=15 p<0,001	12,45±0,95 n=11 p<0,001	11,68±0,65 n=30 p<0,001	13,56±0,91 n=30 p<0,001
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/ 2 год.	Артрит	194,50±17,70 n=11	359,80±19,66 n=11	204,49±9,75 n=25	139,82±7,46 n=25
	Артрит + ЕПК	337,27±12,92 n=15 p<0,001	438,30±26,92 n=11 p<0,05	409,92±15,33 n=30 p<0,001	474,40±13,74 n=30 p<0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв. на 100 мкл клубочкового фільтрату	Артрит	13,75±0,13 n=11	13,86±0,10 n=11	13,31±0,21 n=25	12,94±0,06 n=25
	Артрит + ЕПК	13,49±0,96 n=15 p>0,8	14,03±0,10 n=11 p>0,2	14,20±0,35 n=30 p<0,05	14,26±0,40 n=30 p<0,01

1	2	3	4	5	6
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв. на 100 мкл клубочкового фільтрату	Артрит	0,52±0,02 n=11	0,87±0,06 n=11	0,55±0,04 n=25	0,47±0,08 n=25
	Артрит + ЕПК	0,61±0,04 n=15 p>0,08	0,52±0,05 n=11 p<0,001	0,50±0,03 n=30 p>0,3	0,50±0,02 n=30 p>0,6

Примітки:

ЕПК – ембріональні прогеніторні клітини;

p – ступінь достовірності різниць показників у досліджуваних групах тварин;

n – кількість тварин у групі.

Результати порівняльного аналізу свідчать, що коридор розбіжностей показників функціонального стану нирок у щурів з артритом, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, та у псевдолікованих тварин перманентно розширюється через 4 міс. від початку експерименту.

Трансплантація ембріональних прогеніторних клітин у ранньому (24 год) періоді колоногенного перитоніту сприяє значному підвищенню діурезу за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації, що суттєво знижує вміст креатиніну у плазмі крові. Крім того, під впливом трансплантації ембріональних прогеніторних клітин спостерігається дворазове зниження втрат білка з кінцевою сечею, стандартизованих за об'ємом клубочкового фільтрату. Показники каналцевого транспорту іонів натрію і калію після введення тваринам з колоногенним перитонітом ембріональних прогеніторних клітин відповідають контролю на тлі більш низького, ніж у тварин контрольної групи, фільтраційного завантаження нефронів, та при значному збільшенні кліренсу безнатрієвої води. У гострому періоді колоногенного перитоніту трансплантація ембріональних прогеніторних клітин суттєво підвищує, однак не нормалізує проксимальну реабсорбцію іонів натрію. Дистальний транспорт іонів натрію під впливом трансплантації ембріональних прогеніторних клітин значно збільшується та перевищує контрольні показники. Висока інтенсивність процесів ацидифікації сечі при призначенні трансплантації ембріональних прогеніторних клітин зберігаються, але при цьому спостерігається деяке зміщення процесів ниркового кислотовиділення у бік переважання виведення іонів водню за рахунок амоніогенезу, що призводить до незначного збільшення рН сечі (таблиця 4).

Через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту у щурів, що отримували трансплантацію ембріональних прогеніторних клітин, значно збільшується швидкість клубочкової фільтрації, що сприяє різкому зниженню концентрації креатиніну у плазмі крові.

Вплив трансплантації ембріональних прогеніторних клітин на екскреторну функцію нирок через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту ($\bar{x} \pm S_x$)

Дослідні показники	Контрольна група, n=12	Колоногенний перитоніт, n=11	Колоногенний перитоніт + трансплантація ембріональних прогеніторних клітин, n=15
1	2	3	4
Діурез, мл за 2 год	4,26±0,13	3,04±0,22 p ₁ <0,001	4,71±0,07 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
Відносний діурез, %	85,20±2,51	60,82±4,32 p ₁ <0,001	94,09±1,38 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
Концентрація креатиніну у сечі, ммоль/л	0,863±0,046	1,203±0,111 p ₁ <0,01	0,671±0,019 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Концентрація креатиніну у крові, мкмоль/л	51,67±2,54	115,40±4,42 p ₁ <0,001	66,60±2,75 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв.	596,90±29,78	253,20±12,47 p ₁ <0,001	402,00±17,40 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Концентраційний індекс ендогенного креатиніну, од.	16,77±0,61	10,38±0,73 p ₁ <0,001	11,51±0,53 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Реабсорбція води, %	93,95±0,24	89,51±0,82 p ₁ <0,001	89,99±0,46 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Екскреція білка, мг за 2 год	0,288±0,021	0,311±0,041 p ₁ >0,6	0,378±0,038 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,049±0,004	0,126±0,017 p ₁ <0,001	0,096±0,010 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,50±0,05	3,16±0,18 p ₁ <0,001	0,77±0,15 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль за 2 год	2,05±0,17	10,07±1,23 p ₁ <0,001	3,61±0,69 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,36±0,04	3,98±0,45 p ₁ <0,001	0,90±0,17 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
Концентрація іонів калію у сечі, ммоль/л	6,00±0,67	23,36±2,86 p ₁ <0,001	7,17±0,49 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001

1	2	3	4
Екскреція іонів калію, мкмоль за 2 год	26,05±3,30	67,69±7,68 p ₁ <0,001	33,72±2,30 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Концентрація іонів калію в плазмі крові, ммоль/л	3,35±0,09	4,64±0,10 p ₁ <0,001	3,48±0,07 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	139,10±1,23	135,00±1,01 p ₁ <0,001	137,20±0,86 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Фільтраційний заряд натрію, мкмоль/хв	82,01±4,52	34,11±1,55 p ₁ <0,001	55,12±2,31 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	82,00±4,52	34,02±1,54 p ₁ <0,001	55,09±2,31 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,98±0,01	99,76±0,03 p ₁ <0,001	99,93±0,02 p ₁ =0,05 p ₂ <0,001
Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію та калію у сечі, од.	0,098±0,016	0,173±0,044 p ₁ >0,1	0,117±0,023 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Концентраційний індекс натрію, од.	0,0036±0,0004	0,0246±0,0015 p ₁ <0,001	0,0056±0,0011 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Кліренс іонів натрію, мл за 2 год	0,0150±0,0013	0,0736±0,0097 p ₁ <0,001	0,0262±0,0050 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл за 2 год	4,25±0,13	2,97±0,21 p ₁ <0,001	4,68±0,07 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001

Примітки:

p₁ – ступінь достовірності різниць показників у порівнянні з такими у контрольній групі;

p₂ – ступінь достовірності різниць показників відносно таких через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту;

n - число спостережень.

Крім того, під впливом трансплантації ембріональних прогеніторних клітин суттєво зменшуються стандартизовані показники втрати білка з кінцевою сечею, а також показники концентрації у сечі та екскреції іонів натрію, концентрації іонів калію у плазмі крові, коефіцієнту співвідношення концентрацій іонів натрію і калію у сечі, концентраційного індексу та кліренсу іонів натрію. Відмічається підвищення фільтраційного заряду, абсолютної реабсорбції іонів натрію, кліренсу безнатрієвої води, проксимальної реабсорбції та дистального транспорту іонів натрію, однак повного відновлення інтенсивності каналцевого транспорту іонів натрію під впливом ембріональних прогеніторних клітин не відбувається, хоча кліренс безнатрієвої води досягає контрольних величин. Підвищення реабсорбції іонів натрію супроводжується інтенсифікацією процесів ацидо- та амоніогенезу, підвищенням виділення з кінцевою сечею активних іонів водню та

зниженням рН сечі. При цьому показники кислотовидільної функції нирок не відрізняються від таких у щурів контрольної групи (таблиця 5).

Таблиця 5

Вплив трансплантації ембріональних прогеніторних клітин на екскреторну функцію нирок через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту ($\bar{x} \pm S_x$)

Досліджувані показники	Контрольна група, n=12	Колоногенний перитоніт, n=13	Колоногенний перитоніт + трансплантація ембріональних прогеніторних клітин, n=15
1	2	3	4
Діурез, мл за 2 год	4,26±0,13	4,35±0,14 $p_1 > 0,6$	4,49±0,08 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Відносний діурез, %	85,20±2,51	86,95±2,81 $p_1 > 0,6$	89,85±1,69 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Концентрація луб очково в сечі, ммоль/л	0,863±0,046	0,905±0,046 $p_1 > 0,5$	0,671±0,012 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Концентрація луб очково в крові, мкмоль/л	51,67±2,54	134,70±4,62 $p_1 < 0,001$	61,53±1,83 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
Швидкість луб очкового фільтрації, мкл/лу.	596,90±29,78	240,60±5,98 $p_1 < 0,001$	413,70±15,32 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Концентраційний індекс ендогенного луб очково, од.	16,77±0,61	6,73±0,29 $p_1 < 0,001$	11,05±0,31 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Реабсорбція води, %	93,95±0,24	84,84±0,59 $p_1 < 0,001$	90,83±0,27 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Екскреція білка, мг за 2 год	0,288±0,021	0,393±0,019 $p_1 < 0,01$	0,323±0,030 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Екскреція білка, мг/100 мкл луб очкового фільтрату	0,049±0,004	0,166±0,012 $p_1 < 0,001$	0,077±0,007 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
Концентрація іонів натрію у сечі, ммоль/л	0,50±0,05	8,65±0,97 $p_1 < 0,001$	1,00±0,10 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Екскреція іонів натрію, мкмоль за 2 години	2,05±0,17	38,09±4,53 $p_1 < 0,001$	4,47±0,41 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл луб очкового фільтрату	0,36±0,04	16,05±1,99 $p_1 < 0,001$	1,11±0,12 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Концентрація іонів калію у сечі, ммоль/л	6,00±0,67	7,32±0,74 $p_1 > 0,2$	6,60±0,72 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Екскреція іонів калію, мкмоль за 2 години	26,05±3,30	31,70±3,13 $p_1 > 0,2$	29,16±2,92 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

1	2	3	4
Концентрація іонів калію у плазмі крові, ммоль/л	3,35±0,09	5,37±0,11 p ₁ <0,001	3,97±0,10 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Концентрація іонів натрію у плазмі крові, ммоль/л	139,10±1,23	133,10±0,58 p ₁ <0,001	136,30±1,72 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Фільтраційний заряд натію, мкмоль/хв	82,01±4,52	32,03±0,84 p ₁ <0,001	56,38±2,12 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	82,00±4,52	31,71±0,85 p ₁ <0,001	56,35±2,12 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,98±0,01	98,98±0,12 p ₁ <0,001	99,93±0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію та калію у сечі, од.	0,098±0,016	1,303±0,185 p ₁ <0,001	0,171±0,017 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
Концентраційний індекс натрію, од.	0,0036±0,0004	0,0654±0,0076 p ₁ <0,001	0,0075±0,0007 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Кліренс іонів натрію, мл за 2 години	0,0150±0,0013	0,2869±0,0337 p ₁ <0,001	0,0329±0,0032 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл за 2 години	4,25±0,13	4,06±0,12 p ₁ >0,2	4,46±0,08 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05

Примітки:

p₁ – ступінь достовірності різниць показників у порівнянні з такими у контрольній групі;

p₂ – ступінь достовірності різниць показників відносно таких через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту;

n - число спостережень.

Внутрішньовенне введення ембріональних прогеніторних клітин анемізованим щурам з колоногенним перитонітом збільшує швидкість клубочкової фільтрації та знижує ступінь ретенційної гіперазотемії, суттєво поліпшує каналцевий транспорт іонів натрію та сприяє інтенсифікації кислотовидільної діяльності нирок, що зменшує смертність експериментальних тварин на 24%. Трансплантація ембріональних прогеніторних клітин нормалізує активність плазмових факторів внутрішнього механізму згортання крові, зменшує інтенсивність генерації тромбіну за зовнішнім шляхом гемокоагуляції та значно знижує функціональну активність тромбоцитарної ланки первинного гемостазу, а також суттєво поліпшує стан фібринолітичної системи плазми крові, що проявляється підвищенням ферментативної фібринолітичної активності, нормалізацією потенційної активності плазміногену, зменшенням антиплазмінової активності крові та зниженням плазмової концентрації розчинних комплексів фібрин-мономера. Під впливом трансплантації ембріональних прогеніторних клітин у анемізованих щурів з колоногенним перитонітом у тканинах головного мозку, серця, легень, печінки та нирок відбувається перебудова

структури сумарної фібринолітичної активності, що характеризується депресією неензиматичного фібринолізу з одночасним різким підвищенням ферментативного лізису фібрину.

Висновки

1. У динаміці колоногенного перитоніту в очеревині спостерігається розповсюдження патологічного процесу з гломерулярно-судинних структур нефрону на ниркові канальці. Однак в цей період за умовами експерименту немає ніяких зовнішніх нефротоксичних впливів, які могли б викликати тубулярні ушкодження з розвитком нефротичного синдрому. Трансплантація ембріональних прогеніторних клітин у ранньому (24 год) періоді перитоніту сприяє підвищенню діурезу та швидкості клубочкової фільтрації, знижує вміст креатиніну у плазмі крові та зменшує втрати білка з кінцевою сечею; суттєво підвищує інтенсивність проксимальної реабсорбції та дистального транспорту іонів натрію, а також ацидо- та амоніогенезу. Через 72 год після моделювання перитоніту у щурів, що отримували трансплантацію ембріональних прогеніторних клітин, збільшується швидкість клубочкової фільтрації, знижується концентрація креатиніну у крові, зменшуються втрати білка з сечею, підвищується кліренс безнатрієвої води, фільтраційний заряд, проксимальна реабсорбція та дистальний транспорт іонів натрію, що супроводжується інтенсифікацією ацидо- та амоніогенезу, підвищенням виділення з кінцевою сечею активних іонів водню та зниженням рН сечі.

2. У щурів з артритом Пірсона, яким трансплантували ембріональні прогеніторні клітини, зміни екскреторної функції нирок характеризуються помірним зменшенням діурезу, зменшенням швидкості клубочкової фільтрації та збільшенням вмісту креатиніну в плазмі крові, через 2 міс. спостереження. Надалі відбувається поступове підвищення об'єму кінцевої сечі, швидкості клубочкової фільтрації з нормалізацією плазмової концентрації креатиніну через 12 міс. досліду. Проте в цей період екскреція білка залишається більшою за контрольні величини. Подібні зміни спостерігаються і з боку ниркового транспорту іонів натрію: показники концентрації в сечі і екскреції іонів натрію суттєво підвищуються через 2 міс. і надалі зазнають поступового зменшення, досягаючи контролю наприкінці експерименту. Динаміка змін канальцевого транспорту іонів натрію характеризується початковим різким пригніченням їхньої проксимальної реабсорбції, що через 4 міс. змінюється підвищенням активного транспорту іонів натрію в початкових відділах нефрону, який через 12 міс. практично не відрізняється від контрольних величин на тлі збільшення фільтраційного заряду іонів натрію. Екскретуєма фракція іонів натрію наприкінці дослідження залишається дещо підвищеною, що обумовлено незначним зменшенням дистального транспорту іонів натрію.

3. Ембріональні прогеніторні клітини можуть розглядатися як ефективний терапевтичний захід для корекції вторинних порушень функцій нирок при різних соматичних захворюваннях.

Література

1. Ватутин И.Т., Гринь В.К., Калинкина Н.В. и др. Роль трансплантации стволовых гемопоэтических клеток в регенерации поврежденных тканей // Укр. мед. часопис, - 2003. - Т. 35, № 3. - С.42-49.
2. Петренко А.Ю., Грищенко В.И. Трансплантация стволовых клеток -перспективное направление терапии XXI века. 2. Стволовые к кроветворные клетки из разных источников // Междунар. мед. журп. - 2003. - №1. -С. 123-129.
3. Петренко А.Ю., Грищенко В.И. Трансплантация стволовых клеток -терапия XXI века. 1. Характеристика и свойства стволовых клеток // Пробл. криобиол. - 2001. - № 2. - С.3-12.
4. Цымбалюк В.И., Пичкур Л.Д., Руденко В.А. и др. Иммунологические аспекты трансплантации эмбриональной нервной ткани // Журн. вопр. нейрохирургии. – 2001. – № 3. –С.28-31.
5. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков // Вестник РАМН. - 1999. - № 5. - С.28-32.
6. Кухарчук О.Л. Вплив алотрансплантації ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітини на інтенсивність ліпопероксидації та протелізу в суглобах щурів з ад'ювантним артритом Пірсона/ О.Л. Кухарчук, В.В. Радченко, В.М. Сірман// укр. ревматол. журн.-2003,-№2(12). -С. 45-49
7. Augello A., Tasso R., Negrini S.M. et al. Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P.1175-1186.
8. Zheng Z.H., Li X.Y., Ding J. et al. Allogeneic mesenchymal stem cell and mesenchymal stem cell-differentiated chondrocyte suppress the responses of type II collagen-reactive T-cells in rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). – 2008. – Vol. 47. – P.22-30.
9. Хомко О.Й. Стан активності деяких гормональних та ферментних систем у хворих з різними формами гострого перитоніту: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.03 / Харківській мед. ун-т. - Харків, 1996.- 25 с.
10. Антонюк С.М., Свиридов Н.В., Головня П.Ф., Андриенко И.Б. Комплексное лечение перитонита // Клін. хірургія.-1996.-№2-3.-С. 5-6.
11. Зайцев В.Т., Донец Н.П., Климова Е.М., Николаева З.Н. Новые аспекты лечения перитонита // Клін. хірургія.-1996.-№2-3.-С. 25-26.
12. Зубков О.Б., Гречко Б.В., Кошель Ю.Н., Мельник Л.А. Роль ферментов протеолиза в комплексной патогенетической терапии разлитого перитонита // Клін. хірургія.-1996.-№2-3.-С.27.
13. Иванов Б.Н., Фоменко Г.В., Заворотный А.В. и др. Оптимизация программного лечения перитонита // Клін. хірургія.-1996.-№2-3.-С. 27-28.
14. Сірман В.М. Вплив алотрансплантації ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин на пероксидне окислення ліпідів та інтенсивність тканинного-фібринолізу в суглобах щурів з ад'ювантним артритом Пірсона/ В.М. Сірман// Медицина третього тисячоліття: Перший Міжн. Конгрес- круїз, 10-14жовтня 2003р. – Одеса-К., 2003.-С. 190-192.
15. Наточин Ю.В. Клиническая и молекулярная физиология осморегулирующей функции почки (к 200-летию со дня рождения Ф.Г.Я. Генле) // Клиническая нефрология. — 2009. — № 4. — С. 25-31.
16. Giassock R. J. The global burden of chronic kidney disease: How valid are the estimates? / R. J. Giassock, C. Winearls // Nephron. Clin. Pract. – 2008. –№110. – P. 39–47.
17. Функціональний нирковий резерв: фізіологічне значення функціонального ниркового резерву та обґрунтування методики його визначення / А.І. Гоженко, А.В. Кравчук, В.М. Сірман, О.П. Никитенко, Л.В. Романів // Нирки. – 2015. - № 4 (14). – С. 7-11.
18. Хамініч А.В. Функціональний стан нирок в умовах спонтанного та індукованого діурезу у нефрологічно здорових осіб / А.В. Хамініч, А.І. Гоженко, Л.В. Романів, Т.Л. Лебедева, В.А. Жуков // Вісник морської медицини. — 2008. — № 3–4. — С. 70-75.

References

1. Vatutin I.T., Grin V.K., Kalinkina N.V. et al. Role of Transplantation of hematopoietic stem cells in regeneration of damaged tissue // Ukr. med. chasopis, - 2003. - T. 35, № 3. - P.42-49. (Rus.)
2. Petrenko A. Uy., Grischenko V.I. Stem cell transplantation therapy -perspektivnoe direction of the XXI century. 2. Hematopoietic stem cells from different sources // Mejdunar. med. jurn. - 2003. - №1. - P. 123-129. (Rus.)
3. Petrenko A. Uy., Grischenko V.I. Stem cell transplantation -therapy XXI century.1. Characteristics and properties of stem cells // Probl. kriobiol. - 2001. - № 2. - P. 3-12.
4. Cimbalyuk V.I., Pichkur L.D., Rudenko V.A. et al. Immunological aspects of transplantation of embryonic neural tissue // Jurn. vopr. neirohirurgii. – 2001. – № 3. –P.28-31. (Rus.)
5. Freidlin I.S., Nazarov P.G. Regulatory functions of pro-inflammatory cytokines and acute-phase proteins // Vestnik RAMN. - 1999. - № 5. - P.28-32. (Rus.)
6. Kuharchuk O.L. Impact alotransplantatsiyi embryonic pluripotent progenitor cells and the intensity of lipid peroxidation protelizu in the joints of rats with adjuvant arthritis Pearson / O.L. Kuharchuk, V.V. Radchenko, V.M. Sirman// Ukr. revmatol. jurn.-2003,-№2(12). -P. 45-49 (Ukr.).
7. Augello A., Tasso R., Negrini S.M. et al. Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P.1175-1186.
8. Zheng Z.H., Li X.Y., Ding J. et al. Allogeneic mesenchymal stem cell and mesenchymal stem cell-differentiated chondrocyte suppress the responses of type II collagen-reactive T-cells in rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). – 2008. – Vol. 47. – P.22-30.
9. Homko O.Y. State of activity of certain hormonal and enzyme systems in patients with various forms of acute peritonitis: Author. Dis. candidate. honey. Science: 14.01.03 / Harkivskiy med. un-t. - Harkiv, 1996.- 25 p. (Ukr.)
10. Antonuyk S.M., Sviridov N.V., Golovnya P.F., Andrienko I.B. Comprehensive treatment of peritonitis // Klin. hirurgiya.-1996.-№2-3.-P. 5-6. (Rus.)
11. Zaycev V.T., Donec N.P., Klimova E.M., Nikolaeva Z.N. New aspects of the treatment of peritonitis // Klin. hirurgiya.-1996.-№2-3.-P. 25-26. (Rus.)
12. Zubkov O.B., Grechko B.V., Koshel Yu.N., Melnik L.A. The role of proteolytic enzymes in the complex pathogenetic therapy of peritonitis // Klin. hirurgiya.-1996.-№2-3.-P.27. (Rus.)
13. Ivanov B.N., Fomenko G.V., Zavorotniy A.V. et al. Optimization software treatment of peritonitis // Klin. hirurgiya.-1996.-№2-3.-P. 27-28. (Rus.)
14. Sirman V.M. Impact alotransplantatsiyi embryonic pluripotent progenitor cells in lipid peroxidation and tissue-intensity fibrinolysis in the joints of rats with adjuvant arthritis Pearson / V.M. Sirman// Medicine Third Millennium: Pershiy Mijn. Kongres- kruiz, 10-14 november 2003 y. – Odesa - K., 2003.- P. 190-192. (Ukr.)
15. Natochin Yu.V. Clinical and molecular physiology of osmoregulation renal function (to the 200th anniversary of the birth F.G.YA. Henle)// Clinical nephrology. — 2009. — № 4. — P. 25-31. (Rus.)
16. Giassock R. J. The global burden of chronic kidney disease: How valid are the estimates? / R. J. Giassock, C. Winearls // Nephron. Clin. Pract. – 2008. –№110. – P. 39–47.
17. Functional renal reserve: physiological significance of renal functional reserve and study method of its determination / A.I. Gozhenko, A.V. Kravchuk, V.M. Sirman, O.P. Nikitenko, L.V. Romaniv // Kidneys. – 2015. - № 4 (14). – P. 7-11. (Ukr.)
18. Haminich A.V. Renal function in terms of spontaneous and induced diuresis in renal health persons / A.V. Haminich, A.I. Gozhenko, L.V. Romaniv, T.L. Lebedeva, V.A. Zukow // Journal of Maritime Medicine. — 2008. — № 3–4. — P. 70-75. (Ukr.)