

УДК 616-092.9; 612.084; 612.018.2

ВОДОВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК К АНТИДИУРЕТИЧЕСКОМУ ГОРМОНУ У КРЫС С АУТОИММУННЫМ НЕФРИТОМ

¹Джиоев И.Г., ²Клочков Д.А., ¹Кабоева Б.Н., ^{1,3}Батагова Ф.Э.

¹Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, e-mail: inal44@mail.ru;

²Филиал № 3 ФГКУ «1602 Военно-клинический госпиталь», Владикавказ;

³Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН
и Правительства Республики Северная Осетия – Алания, Владикавказ

Изучение чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону при аутоиммунном нефрите проводили на 36 крысах линии Вистар, создавая модель однократным введением в подмышечные и паховые области и внутрибрюшинно по 0,2 мл гомогената коркового вещества почки с полным адьювантом Фрейнда. Исследования проводили через две недели, один и два месяца. Морфологически в почках наблюдалась неравномерность сосудистой сети, разнокалиберность клубочков с лимфо- и лейкоцитарными инфильтратами, участки кровоизлияний, дистрофические изменения канальцев и скопления белковых масс в полости трубочек. В течение первого месяца после иммунизации отмечалась протеинурия, повышение водного диуреза за счет снижения канальцевой реабсорбции воды, несмотря на уменьшение скорости клубочковой фильтрации. Через два месяца протеинурия усилилась, появились гипопропротеинемия и гиперкреатининемия, снизился диурез, клубочковая фильтрация и объемная скорость почечного кровотока, ослабла чувствительность канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону.

Ключевые слова: аутоиммунный нефрит, полный адьювант Фрейнда, водовыделительная функция почек, протеинурия, антидиуретический гормон, десмопрессин

WATER SECRETORY FUNCTION OF KIDNEYS AND SENSITIVITY OF KIDNEYS TO THE ANTIDIURETIC HORMONE AT RATS WITH AUTOIMMUNE NEPHRITIS

¹Dzhioev I.G., ²Klochkov D.A., ¹Kaboeva B.N., ^{1,3}Batagova F.E.

¹North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: inal44@mail.ru;

²Branch № 3 of Federal public commercial institution

«1602 Military and clinical hospital», Vladikavkaz;

³Institute of Biomedical Research of Vladikavkaz scientific center of the Russian Academy
of Sciences and Government of the Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz

Studying of sensitivity of renal tubular apparatus to antidiuretic hormone with autoimmune nephritis was performed on 36 Wistar rats, creating a model of a single administration s/c in the axillary and inguinal region, and i.p. to 0,2 ml kidney cortex homogenate and Freund's complete adjuvant. Researches were carried out in two weeks, one and two months. Morphologically there were marked irregularity in the kidney vasculature, variegated with lymph and glomerular leukocytic infiltrates, areas of hemorrhage, dystrophic changes in the tubules and the accumulation of the protein mass in the cavity of tubules. During the first month after immunization proteinuria were marked, increase of water diuresis by reducing tubular reabsorption of water, despite the decrease of glomerular filtration rate. Two months later, increased proteinuria, emerged hypoproteinemia and hypercreatinemia, decreased urine output, glomerular filtration rate and renal blood flow volume rate, diminished sensitivity of renal tubular apparatus to antidiuretic hormone.

Keywords: autoimmune nephritis, complete Freund's adjuvant, dopamine, water secretory functions of kidneys, proteinuria, antidiuretic hormone, desmopressin

Актуальность настоящей работы обусловлена высокой частотой нефрологических заболеваний, которые в большинстве случаев протекают латентно и клинические проявления часто наблюдаются при уже запущенных случаях, что не позволяет практическому здравоохранению оказывать эффективную помощь. Заболевания почек, как правило, характеризуются тяжелым течением, развитием рецидивов и в 1,5% случаев, переходят в почечную недостаточность, при которой летальность достигает 50% [3, 5]. К тому же нефропатии вызывают дисбаланс в других системах, в частно-

сти сердечно-сосудистой и эндокринной, а поражения почек возникают при других заболеваниях (печени, сахарном диабете, тяжелых гестозах, коллагенозах и др.) и патологических состояниях (интоксикация, шок, синдром длительного сдавления) [2, 4]. По европейским эпидемиологическим данным, заболеваниями почек страдают около 10% населения, а в России до 16,5% [7], и в последние десятилетия отмечается значительное омоложение нефрологической патологии, что уже, помимо широкой распространенности, приобретает и социальную значимость. Поэтому науч-

но-исследовательские работы, способные вскрыть механизмы изменений работы почек и оказать помощь практическому здравоохранению при лечении почечных болезней, остаются актуальными.

Целью настоящей работы являлось изучение водовыделительной функции почек и выяснение чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону у крыс с экспериментальным аутоиммунным нефритом.

Материалы и методы исследований

Для решения поставленной цели на 24 половозрелых крысах линии Wistar возрастом 8-10 месяцев и весом в 180–220 г создавалась экспериментальная модель аутоиммунного нефрита [9], которую вызывали путём однократного введения крысам в пяти местах (п/к в подмышечные и паховые области, внутрибрюшинно) по 0,2 мл равнодолевой смеси гомогената коркового вещества почки (на 100,0 мг ткани 1,0 мл физраствора) с полным адьювантом Фрейнда (водно-жировая эмульсия, содержащая вазелиновое масло, ланолин, БЦЖ или мурамилдипептид и эмульгатор, способный к депонированию антигена, усиливая его захват фагоцитами и оказывая активирующее влияние на макрофаги и Т-клетки).

Для выяснения чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону в условиях водного диуреза крысам в/м вводился десмопрессин – синтетический аналог вазопрессина (получен в результате дезаминирования цистеина и замещения L-аргинина на D-аргинин), обладающий выраженным и длительным антидиуретическим эффектом на дистальные извитые канальцы и собирательные трубочки. Доза десмопрессина для крыс (0,15 мкг/100 г) рассчитывалась в нашей лаборатории эмпирически с условием того, чтоб его антидиуретический эффект длился около одного часа [1].

На 12 интактных крысах изучали водовыделительную функцию почек, влияние десмопрессина и объемную скорость кровотока, для чего животным внутрибрюшинно вводили анестетик общего действия «Золетил» в дозе 0,1 мл/100 г, а затем из сердца отбирали кровь для исследований и почки для морфологии.

Опыты на крысах с аутоиммунным нефритом ставили через две недели после иммунизации, через месяц и в конце второго месяца и каждый раз после их завершения у шести крыс определяли скорость объемного кровотока, а затем брали кровь и почки. Поэтому через один месяц после иммунизации количество опытных крыс было 18, а в конце второго месяца – 12.

Водный диурез у крыс создавали внутрижелудочным введением водопроводной воды в объеме 5% веса. Мочу собирали в специальных клетках-воронках в течение трех часов отдельно за каждый. В собранной моче и плазме крови спектрофотометрически определяли содержание эндогенного креатинина (метод Поппера), общего белка (метод Лоури в моче и биуретовый в плазме крови) [6]. Расчетные показатели, по которым можно судить о функции почек, – диурез, скорость клубочковой фильтрации, объем канальцевой реабсорбции воды и степень протеинурии. Объемную скорость почечного кровотока определяли инвазивным способом с помощью ультразвукового флуометра Transonic NT 313 (США). О морфологи-

ческой картине почек судили по результатам световой микроскопии (толщина срезов 7-8 мкм, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 600 раз). Полученные результаты статистически обрабатывались с применением параметрического метода сравнения средних величин, а степень достоверности оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Все исследования проводили в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России № 708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики».

Результаты исследования и их обсуждение

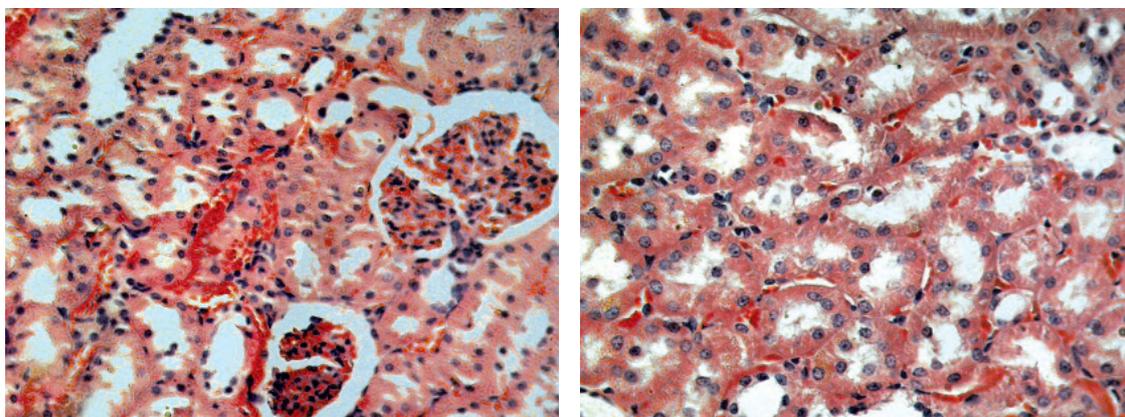
Начнем описательную часть исследования с морфологической характеристики почек. Через две недели после введения гомогената с адьювантом Фрейнда отмечались расширение полости капсул и капиллярной сети, появление лимфо- и лейкоцитарных инфильтратов вокруг клубочков, частичный отёк стромы, дистрофические изменения и белковые отложения в отдельных канальцах. Мозговое вещество почек особо не менялось.

Через месяц после иммунизации можно было уже констатировать разнокалиберность клубочков – от резко увеличенных и полнокровных до мелких и сморщенных, а лимфо- и лейкоцитарные инфильтраты вокруг них уже были с явлениями облитерации капсул и редукции части капилляров, участки полнокровия и кровоизлияний. Канальцы дистрофически изменены с разрушением щёточной каёмки и десквамацией эпителия. В полости трубочек скопления рыхлых и уплотнённых белковых масс. В канальцах мозгового вещества имела мелкая вакуольная дистрофия. Сосудистая сеть неравномерна – от сужения, до полнокровия (рисунок). В конце второго месяца отмеченные изменения у семи крыс приобрели более выраженное ухудшенное состояние с явлениями дистрофических изменений.

До выяснения чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону при аутоиммунном нефрите, предварительно исследовали влияние десмопрессина у интактных крыс, введение которого после водной нагрузки вызвало за первый час полное отсутствие диуреза у восьми крыс из двенадцати, а у оставшихся четырех он был равен $0,49 \pm 0,06$ мл/час/100 г, то есть десмопрессин вызвал у 2/3 крыс полный антидиурез, а у других снизил его по сравнению с контролем в 3,28 раз. Это было обусловлено усилением обратного всасывания воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефронов. Скорость клубочковой фильтрации не менялась (табл. 1). Диурез оказался сниженным и на втором часе, а за третий час, наоборот,

повысился, но суммарный трехчасовой диурез оставался на 23,4% меньше ($p < 0,02$). То есть у интактных крыс чув-

ствительность части канальцевого аппарата почек, регулируемая вазопрессинном, сохранена.



Морфология коркового и мозгового вещества почек крыс с аутоиммунным нефритом. Окраска азур-эозином. Увеличение в 600 раз

Таблица 1

Водный диурез, скорость клубочковой фильтрации и объем канальцевой реабсорбции у интактных крыс и после введения десмопрессина

Время	Стат. показатель	Диурез (мл/ч/100 г)	Клубочковая фильтрация (мл/ч/100 г)	Канальцевая реабсорбция (%)
Интактные крысы				
1 час	$M \pm m$	$1,49 \pm 0,12$	$16,35 \pm 1,25$	$90,88 \pm 0,46$
2 час	$M \pm m$	$1,59 \pm 0,11$	$18,06 \pm 1,36$	$91,19 \pm 0,53$
3 час	$M \pm m$	$0,78 \pm 0,06$	$12,75 \pm 1,03$	$93,87 \pm 0,39$
За 3 часа	$M \pm m$	$3,86 \pm 0,29$	$47,16 \pm 3,64$	$91,98 \pm 0,46$
Интактные крысы + Десмопрессин				
1 час	$M \pm m // p$	$0,49 \pm 0,06 // < 0,001$	$15,82 \pm 1,21 // *$	$96,90 \pm 0,57 // < 0,001$
2 час	$M \pm m // p$	$1,08 \pm 0,07 // < 0,001$	$17,64 \pm 1,94 // *$	$93,87 \pm 0,49 // < 0,001$
3 час	$M \pm m // p$	$1,39 \pm 0,1 // < 0,001$	$14,52 \pm 1,13 // *$	$90,43 \pm 0,57 // < 0,001$
За 3 часа	$M \pm m // p$	$2,96 \pm 0,23 // < 0,02$	$47,98 \pm 4,28 // *$	$93,77 \pm 0,54 // < 0,02$

Определение влияния десмопрессина на объемную скорость почечного кровотока выявило незначительное ее снижение ($11,86 \pm 0,65$ мл/мин – интактные крысы, $10,16 \pm 0,82$ мл/мин – десмопрессин), что, скорее всего, было связано со способностью десмопрессина незначительно суживать сосуды и слабо увеличивать артериальное давление [8]. Не менялись в плазме крови содержания общего белка и креатинина ($61,27 \pm 2,46$ г/л и $73,25 \pm 2,63$ мкмоль/л – интактные крысы, $60,05 \pm 3,12$ г/л и $71,87 \pm 3,46$ мкмоль/л – десмопрессин).

У крыс с аутоиммунным нефритом через две недели после иммунизации водный диурез статистически значимо повысился за каждый час (на 38,6% за три

часа), что было обусловлено снижением канальцевой реабсорбции воды ($p < 0,001$), несмотря на то, что одновременно уменьшалась и скорость клубочковой фильтрации (табл. 2). Угнетение первоначального этапа процесса мочеобразования, очевидно, связано с характерным для нефритов поражением клубочков [5], на что указывают и наши морфологические изменения (от полнокровных до мелких и сморщенных), а не выявленное незначительное (на 7,7%) снижение объемной скорости кровотока. Одновременно усилилась протеинурия (на 61,1%), а в плазме крови повысилось содержание креатинина ($82,46 \pm 3,21$ мкмоль/л, $p < 0,05$) и незначительно снизился уровень общего белка ($57,28 \pm 2,68$ г/л). Все

отмеченные изменения у крыс через месяц после иммунизации усилились. Это и повышение содержания креатинина в плазме крови ($87,55 \pm 4,34$ мкмоль/л, $p < 0,01$), и протеинемия ($52,74 \pm 2,26$ г/л, $p < 0,05$), и степень протеинурии, и полиурия, вы-

званная снижением обратного всасывания воды в канальцах почек, и продолжающееся снижение скорости клубочковой фильтрации (табл. 2). Начала уменьшаться и объемная скорость почечного кровотока ($9,52 \pm 0,84$ мл/мин).

Таблица 2

Водный диурез (мл/ч/100 г), скорость клубочковой фильтрации (мл/ч/100 г), объем канальцевой реабсорбции воды (%) и степень протеинурии (мкг/мл) у крыс с аутоиммунным нефритом

Условия опыта	Исследуемый показатель	Стаг. показатель	1 час	2 час	3 час	За 3 часа	
Интактные крысы	Диурез	$M \pm m$	$1,49 \pm 0,12$	$1,59 \pm 0,11$	$0,78 \pm 0,06$	$3,86 \pm 0,29$	
	Фильтрация	$M \pm m$	$16,35 \pm 1,25$	$18,06 \pm 1,36$	$12,75 \pm 1,03$	$47,16 \pm 3,64$	
	Реабсорбция	$M \pm m$	$90,88 \pm 0,46$	$91,19 \pm 0,53$	$93,87 \pm 0,39$	$91,98 \pm 0,46$	
	Протеинурия	$M \pm m$	$4,87 \pm 0,39$	$4,31 \pm 0,57$	$6,25 \pm 0,56$	$5,14 \pm 0,51$	
Аутоиммунный нефрит	Через 2 недели	Диурез	$M \pm m$ p	$1,92 \pm 0,16$ < 0,02	$2,35 \pm 0,19$ < 0,02	$1,08 \pm 0,07$ < 0,05	$5,35 \pm 0,42$ < 0,02
		Фильтрация	$M \pm m$ p	$12,39 \pm 1,17$ < 0,05	$13,86 \pm 1,38$ < 0,05	$9,37 \pm 0,92$ < 0,02	$35,62 \pm 3,39$ < 0,05
		Реабсорбция	$M \pm m$ p	$84,52 \pm 0,76$ < 0,001	$83,06 \pm 0,84$ < 0,001	$91,37 \pm 0,60$ < 0,001	$86,32 \pm 0,73$ < 0,001
		Протеинурия	$M \pm m$ p	$7,64 \pm 0,52$ < 0,001	$8,15 \pm 0,62$ < 0,001	$9,05 \pm 0,70$ < 0,002	$8,28 \pm 0,61$ < 0,001
	Через 1 месяц	Диурез	$M \pm m$ p	$2,05 \pm 0,15$ < 0,01	$2,13 \pm 0,18$ < 0,01	$0,89 \pm 0,06^*$	$5,07 \pm 0,39$ < 0,02
		Фильтрация	$M \pm m$ p	$11,43 \pm 0,86$ < 0,005	$12,92 \pm 1,02$ < 0,01	$10,21 \pm 0,82^*$	$34,56 \pm 2,70$ < 0,02
		Реабсорбция	$M \pm m$ p	$82,06 \pm 1,12$ < 0,001	$83,51 \pm 1,34$ < 0,001	$91,28 \pm 0,77$ < 0,001	$85,62 \pm 1,07$ < 0,001
		Протеинурия	$M \pm m$ p	$16,41 \pm 1,27$ < 0,001	$15,64 \pm 1,09$ < 0,001	$18,15 \pm 1,31$ < 0,001	$16,73 \pm 1,22$ < 0,001
	Через 2 месяца	Диурез	$M \pm m$ p	$0,73 \pm 0,12$ < 0,001	$0,95 \pm 0,10$ < 0,001	$0,46 \pm 0,04$ < 0,001	$2,14 \pm 0,27$ < 0,001
		Фильтрация	$M \pm m$ p	$10,09 \pm 0,95$ < 0,001	$10,57 \pm 1,31$ < 0,001	$8,73 \pm 0,92$ < 0,05	$29,39 \pm 3,18$ < 0,02
		Реабсорбция	$M \pm m$	$92,76 \pm 0,96^*$	$91,01 \pm 0,76^*$	$94,73 \pm 0,88^*$	$92,83 \pm 0,86^*$
		Протеинурия	$M \pm m$ p	$20,25 \pm 1,76$ < 0,001	$18,64 \pm 1,23$ < 0,001	$18,02 \pm 1,46$ < 0,001	$18,97 \pm 1,48$ < 0,001

Примечание. * – отсутствие достоверных отличий.

К завершению экспериментов в конце второго месяца (табл. 2) уменьшились количество мочи, особенно за первый час (в 2 раза), скорость клубочковой фильтрации, объемная скорость кровотока ($8,96 \pm 0,72$ мл/мин, $p < 0,02$), содержание общего белка в плазме крови ($50,62 \pm 1,88$ г/л, $p < 0,02$) и одновременно повысились канальцевая реабсорбция воды, содержание креатинина в плазме крови ($92,36 \pm 5,12$ мкмоль/л, $p < 0,02$) и протеинурия (в 3,7 раз).

Таким образом, введение крысам 1,0 мл смеси гомогената коркового вещества почек

и полного адьюванта Фрейнда первоначально вызывает повышение водного диуреза за счет торможения канальцевой реабсорбции воды, а через два месяца – угнетение диуреза и объемной скорости почечного кровотока, протеинурию, снижение в плазме крови содержания общего белка и увеличение креатинина.

Выяснение чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону при аутоиммунном нефрите у крыс показало, что введение десмопрессина не оказало влияния на содержание в плазме крови креатинина и общего

белка, а также на степень протеинурии. Что касается диуреза и основных процессов мочеобразования, то в первый месяц, когда отмечалось повышение диуреза, введение десмопрессина хоть и заблокировало выделение мочи, однако не столь выражено, как у интактных крыс. И диурез в двухнедельных опытах отсутствовал у 10 крыс из 21, в конце первого месяца – у 10 из 18. При этом у крыс, у которых за первый час выделялась моча, ее количество по сравнению с интактными было статистически значимо ($p < 0,001$) больше и в двухнедельных ($0,83 \pm 0,05$ мл/ч/100 г), и в месячных ($1,06 \pm 0,08$ мл/ч/100 г) опытах. Расчет основных процессов мочеобразования показал, что скорость клубочковой фильтрации особо не менялась, а изменения диуреза были обусловлены канальцевой реабсорбцией воды ($93,08 \pm 0,87\%$ через две недели и $90,24 \pm 1,23\%$ через месяц), которая была большей, чем у крыс с аутоиммунным нефритом ($84,52 \pm 0,76\%$ через две недели и $82,06 \pm 1,12\%$ через месяц).

Спустя два месяца после иммунизации крыс эффект десмопрессина стал значительно слабее и если у 2/3 интактных крыс он вызвал полное отсутствие водного диуреза за первый час, а через один месяц – примерно у половины, то сейчас только у 1/4 крыс (у 9 крыс из 12). То есть к концу второго месяца после введения крысам смеси гомогената коркового вещества почек и полного адьюванта Фрейнда происходит ослабление чувствительности канальцевого аппарата к антидиуретическому гормону, что говорит о поражении не только клубочков, но и канальцев.

Список литературы

1. Джиоев И.Г., Хубулов И.Г., Ураков С.С., Еналдиева Д.А. Влияние хронической фторидной интоксикации на чувствительность почек к антидиуретическому гормону у крыс // Физиология и патология почек и водно-солевого обмена: материалы международной научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Н.Н. Прониной. – Владикавказ, 2012. – С. 93–98.
2. Зинкевич Ю.А., Глушко Н.А., Сафина Ю.А., Тюрин О.Д. Спектр и активность Ig-протеиназ мочи как маркер хронического пиелонефрита // Терапевтический архив. – 2004. – № 4. – С. 43–45.
3. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. Диагностика и лечение болезней почек. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 384 с.
4. Мухин Н.А., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия / под ред. И.Е. Тареевой // Нефрология. – М.: Медицина, 2000. – гл. 24. – С. 448–453.

5. Рябов С.И. Нефрология: рук. для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 672 с.

6. Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондоренко Б.Б. Диагностика болезней почек. – Л.: Медицина, 1979. – 256 с.

7. Федеральная служба государственной статистики Здравоохранение в России. – 2013.

8. Mannucc P.M. Desmopressin (DDAVP) in the Treatment of bleeding disorders // Treatment of hemophilia. – 2012. – № 11. – P. 1–9

9. Pusey C.D., Holland M.J., Cashman S.J., Sinico R.A., Lloveras J.J., Evans D.J., Lockwood C.M. Experimental autoimmune glomerulonephritis induced by homologous and isologous glomerular basement membrane in Brown-Norway rats // Nephrol Dial Transplant. – 1991. – Vol.6, № 7. – P. 57–65.

References

1. Dzhioev I.G., Hubulov I.G., Urakov S.S., Enaldieva D.A. Vliyaniye hronicheskoy ftoridnoy intoksikatsii na chuvstvitelnost' pochek k antidiureticheskomu gormonu u kryis / Materialy mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii «Fiziologiya i patologiya pochek i vodno-solevogo obmena», posvyaschennoy 100-letiyu so dnya rozhdeniya professora N.N. Proninoy. Vladikavkaz, 2012. pp. 93–98

2. Zinkevich, Yu.A. Glushko, N.A. Safina, Yu.A. Tyurin O.D. Spekr i aktivnost' Ig-proteinaz mochi kak marker hronicheskogo pielonefrita // Terapevticheskiy arhiv. 2004. no 4. pp. 43–45.

3. Mulin N.A., Tareeva I.E., Shilov E.M. Diagnostika i lecheniye bolezney pochek. M.: GEOTAR-MED, 2002. 384 p.

4. Mulin N.A., Shestakova M.V. Diabeticheskaya nefropatiya / Nefrologiya. Pod red. Tareevoy I.E. –M.: Meditsina, 2000. gl. 24. pp. 448–453.

5. Ryabov, S.I. Nefrologiya: ruk. dlya vrachey / S.I. Ryabov. – SPb.: SpetsLit, 2000. 672 p.

6. Ryabov S.I., Natochin Yu.V., Bondorenko B.B. Diagnostika bolezney pochek. L.: Meditsina, 1979. 256 p.

7. Federalnaya sluzhba gosudarstvennoy statistiki Zdravoohraneniye v Rossii. 2013.

8. Mannucc P.M. Desmopressin (DDAVP) in the Treatment of bleeding disorders // Treatment of hemophilia. 2012. no. 11. pp. 1–9

9. Pusey C.D., Holland M.J., Cashman S.J., Sinico R.A., Lloveras J.J., Evans D.J., Lockwood C.M. Experimental autoimmune glomerulonephritis induced by homologous and isologous glomerular basement membrane in Brown-Norway rats // Nephrol Dial Transplant. – 1991. – Vol. 6, no. 7. pp. 57–65.

Рецензенты:

Брин В.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ;

Болиева Л.З., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии с клинической фармакологией, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 02.12.2014.