

© Ю.В.Наточин, 2012
УДК 616.61+001

Ю.В. Наточин¹

НЕФРОЛОГИЯ И ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА

Yu. V. Natochin

NEPHROLOGY AND FUNDAMENTAL SCIENCE

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Россия.

РЕФЕРАТ

Прогресс нефрологии тесно связан с достижениями смежных наук, которые интенсивно развивались в конце XX в. Ключевую роль в стратегии развития нефрологии играло изучение природы регуляции отдельных процессов, обеспечивающих работу организма как целого. Характеристика функции почек рассматривается как сочетание её экскреторной и инкреторной функций, анализируются механизмы влияния на неё регуляторных систем, механизмы дисфункций. В основе лежат молекулярные системы с широким разнообразием типов и подтипов рецепторов, взаимодействие различных вариантов котранспортеров, насосов, водных и ионных каналов, которые обеспечивают высокую эффективность координированной работы почек по стабилизации физико-химических параметров внутренней среды. Развитие физиологии имеет важнейшее значение для прогресса клинической медицины, её достижения предопределяют понимание механизмов функций, выяснение дефекта, лежащего в основе дисфункций, разработку способов компенсации нарушенных функций.

Ключевые слова: физиология, почка, нефрология.

ABSTRACT

Progress of nephrology is closely related to achievements of the allied sciences that developed particularly intensively at the end of XX century. The key role in nephrological development strategy is played by investigation of individual processes regulation nature providing activity of the organism as a whole. Renal function specification is seen as combination of its excretory and incretory functions, mechanisms of influence on it by regulatory systems and disfunction mechanisms are analyzed. Basically are used molecular systems with wide variety of types and subtypes of receptors, interaction of different varieties of cotransporters, pumps, water and ion channels, which provide high effectiveness of coordinated kidney work for stabilization of physicochemical data of internal environment. Development of physiology is important for clinical medicine progress, its achievements predetermine understanding of function mechanisms, identification of defect that formed basis of disfunctions, development of impaired functions compensation methods.

Key words: physiology, kidney, nephrology.

ВВЕДЕНИЕ

В клинике внутренних болезней обследование и лечение пациентов с различными формами патологии, в том числе и заболеваниями почек, дает бесценные факты для изучения функций и дисфункций различных органов и систем. В XX в. созданы предпосылки для тесного научного общения исследователей структуры и функции почек и клиницистов, нефрология выделилась в самостоятельную научную дисциплину. Прогресс в понимании природы явлений жизни был связан с использованием методов классических наук и развитием новых направлений, получивших широкое распространение во второй половине и в конце XX в., в том числе молекулярной биологии, молекулярной генетики, биоинформатики, клеточной биологии, различных

подходов биомедицины, что во многом определило новый облик медицины, стало доминирующим направлением в ряде её разделов.

Классическое положение о необходимости лечить не болезнь, а больного, казалось бы отошло в сторону в связи с жесткой стандартизацией схем лечения, но представление о целостности организма, о принципах регуляции функций в организме человека не только не утратило своего значения, но, используя новые методы науки, обретает неожиданные возможности для разработки эффективных подходов диагностики и индивидуальных схем лечения. Сочетание классических направлений нефрологии и новейших способов исследования, необходимость использования системного подхода при анализе участия почек во взаимодействии с другими органами свидетельствует о необходимости не только оценки роли различных направлений современной фундаментальной науки в

Наточин Ю.В. 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44; E-mail: natochin@iephb.ru

развитии нефрологии, но способствует разработке стратегии её развития. Задачей настоящей статьи является обсуждение проблемы соотношения фундаментальной науки и клинической нефрологии, тенденций её развития.

Вторая половина XX в. дала много фактов о новых сторонах деятельности почек, эти данные позволяют иначе представить функциональную роль почек и требуют интегративных подходов для оценки способов взаимодействия функций нефронов и интерстиция, при соотношении инкреторной, метаболической и экскреторной функций почек. Последняя из упомянутых функций ранее рассматривалась как единственная, но это не отвечает современным данным, и необходимо по-новому осмыслить механизмы работы систем регуляции функции почек, которые обеспечивают её роль как ключевого органа в системе гомеостаза.

Ушел в прошлое расплывчатый, хотя и отражающий отчасти суть термин нейрогуморальная регуляция. В наши дни требуется идентификация типов и подтипов рецепторов гормонов и медиаторов, анализ взаимодействия многочисленных вариантов котранспортеров, насосов, водных и ионных каналов, что в итоге обуславливает эффективную, слаженную работу почек и иных эффекторных органов в стабилизации объёма и физико-химических параметров жидкостей внутренней среды. Развитие физиологии, в том числе физиологии почки, имеет значение для прогресса клинической медицины, что способствует раскрытию механизмов функций почки, выяснению локуса, лежащего в основе дисфункции.

НЕФРОЛОГИЯ В СИСТЕМЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

Представляет интерес перечислить те сферы фундаментальной науки, те разделы физиологии, которые имеют отношение к нефрологии, очертить их контуры, чтобы иметь возможность целостного рассмотрения проблем нефрологии в современном мире фундаментальных наук.

В системе естественных наук для *нефрологии* безусловно приоритетное значение имеют Физика, Химия и Биология. При более детальном подходе ряд сопредельных наук в той или иной степени вносят вклад в развитие и понимание проблем нефрологии, к их числу относятся:

- Анатомия, функциональная анатомия человека
- Антропология
- Биофизика
- Биохимия, функциональная биохимия человека
- Генетика человека

- Иммунология
- Психология
- Физиология
- Цитология.

Однако природа «оживленных» структур почки, выяснение функции каждого из элементов почки и особенно их регуляции, отклонение от нормы при дисфункции – удел **Физиологии**, поэтому можно говорить об её доминантном значении в решении фундаментальных проблем **Нефрологии**. Кратко перечислим те разделы физиологии, которые имели особое значение в становлении нефрологии:

- Иммунофизиология
- Физиология водно-солевого обмена
- Физиология дыхания
- Физиология желудочно-кишечного тракта
- Физиология кожи, покровов
- Физиология крови
- Физиология кровообращения
- Физиология нервной системы
- Физиология органов чувств
- Физиология почек
- Физиология размножения
- Физиология эндокринной системы.

Для клинициста-нефролога очевидно значение ряда разделов физиологии человека, которые могут вовлекаться в решение проблем нефрологии:

- Возрастная физиология
- Физиология психической деятельности
- Физиология труда, спорта, экстремальных состояний
- Экологическая физиология.

В последние десятилетия важное значение приобрели **прикладные аспекты нефрологии**, связанные с такими науками, как:

- Авиационная, космическая, гипербарическая медицина
- Педагогика
- Токсикология.

Минувшие десятилетия внесли серьезные изменения в жизнь, быт человека, что сказывается на функции различных его физиологических систем, в том числе находит отражение в нефрологической клинике, влияет на течение ряда форм патологии почек, необходимо при разработке вопросов рационального питания, принципов здорового образа жизни. Один из основных вопросов статьи связан с обсуждением соотношения нефрологии и физиологии почки, понимание в широком контексте функциональной роли структур почки и их химизма. Определение физиологии как науки на протяжении XIX и XX вв. претерпело ряд изменений, а нефрология оформилась как самостоятельная на-

ука лишь во 2-й половине XX в. В конце XIX в. физиология формулировалась как наука о жизни (от греч. *physis* – природа и *logos* – учение), в середине XX в. задачей физиологии считалось изучение общих и частных механизмов деятельности организма человека и животных. В конце XX в. физиология рассматривалась как наука о жизнедеятельности целостного организма, его клеток, тканей, органов, систем, механизмах их регуляции и взаимодействии с внешней средой.

Термин физиология имеет ключевое значение для нашего обсуждения, он состоит из двух частей – «природа» и «правило». В китайском языке иероглифы физиологии обозначают «логика жизни» [1]. Нефрология связана с физиологией и новыми направлениями естественных наук, в которых достигнуты поистине выдающиеся достижения в понимании молекулярных основ жизненных процессов. Э.Шредингер, один из создателей квантовой механики, лауреат Нобелевской премии по физике 1933 г., в феврале 1943 г. в Дублине в Тринити-колледж прочитал лекции, в которых стремился ответить на вопрос – «Как могут физика и химия объяснить явления в пространстве и времени, которые имеют место внутри живого организма» [2, с. 14]. В наши дни даже у тех, кто имеет химическое и физическое образование, но задумывается о проблемах биологии, все чаще звучит мысль, не начинаем ли мы учить студентов методам, забывая о стратегических проблемах, для которых создавались эти методы [3]. Немаловажный вопрос состоит в том, как построить физиологический эксперимент, чтобы примененные методы дали истинный ответ на поставленный вопрос, как с помощью методов и результатов фундаментальных исследований прийти к пониманию природы явления, новым технологиям и их использованию в клинике.

РОЛЬ ФИЗИОЛОГИИ В РАЗВИТИИ НЕФРОЛОГИИ

Принципы классической физиологии позволили понять механизм работы почек, обосновать значение клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции в механизме мочеобразования и разработать методы оценки функционального состояния почек. Настало время «собирать камни», предпринять попытку интегративного, синтетического подхода к решению проблем нефрологии. Этот шаг необходим, исходя из реальных трудностей процесса познания при невероятном обилии новых фактов, которыми была так богата вторая половина XX в. и ознаменовано начало XXI в. В нефрологии представлены оба подхода – анали-

тический и синтетический, оптимально, конечно, сочетание обеих линий развития. Для клиники важен интегративный подход [4], где можно использовать новейшие и классические приемы исследования состояния почек в целостном организме [5–7], изучать молекулярные процессы в структурах почки при воздействии регуляторных систем в целостном организме, выяснять работу всей цепочки от гена к функции клетки, органа и организма [8–10]. Это позволило бы проникнуть в суть центральных проблем нефрологии – изменения регуляции функций, взаимозависимости и соподчиненности разных форм регуляции, соотношения нарушения разных элементов почек и систем их регуляции, состояния компенсаторных механизмов при той или иной форме патологии.

В регуляции участвуют нервная система, гормоны – как продукты клеток эндокринных желез, локально секретируемые физиологически активные вещества – аутокоиды [6], регуляторные пептиды клеток желудочно-кишечного тракта – инкретины [11]. Остается неясным, что служит стимулом секреции аутокоидов, какие физиологические факторы и патологические процессы меняют их секрецию. Предопределена возможность образования регуляторных молекул, но остается неопределенность в том, что касается скорости их синтеза, судьбы в организме.

Неоспоримо фундаментальное значение наук о жизни для медицины. Бесспорно, необходимо исследование каждой молекулы, каждого иона, их физико-химических характеристик для понимания возможной роли в функциях живого. Очевидно значение идентификации генов, ответственных за образование того или иного белка, в ряде случаев и их дефекты, которые находят проявление при различных формах патологии. Несмотря на исключительное значение всего сказанного, физиологу ясно, что организм – ансамбль, в котором значима роль каждого элемента. Огромные задачи решает система регуляции, меняющая функциональное состояние отдельных компонентов в организме применительно к данному мгновению. Учитывая компенсаторные возможности органов и систем, дублирующие механизмы регуляции, понимание реальных физиологических способов решения проблем адаптации представляет собой трудную задачу.

На функцию каждого из элементов почки каждое мгновение действуют разнообразные физиологически активные вещества, необходимо свести воедино влияние разных систем регуляции, чтобы обеспечить слаженную работу почек в организме как целом. Человек, стрекоза, амёба, бактерия жи-

вут во внешней среде, взаимодействуя с ней и, в то же время, каждый из них реализован как целостная система, целостный единый организм. Простейшее и многоклеточный организм реагируют как целое, идет ли речь об инфузории или тушканчике, муравье или человеку. Сложность организации каждой особи выдвигает проблему исключительной трудности – как обеспечено взаимодействие систем регуляции организма, слаженная работа каждого из компонентов клеток – генов, ферментов, медиаторов, которые обуславливают слаженную деятельность элементов особи как целого. Каким образом достигается высочайшая точность регуляции миллиардов реакций, в которые вовлечены у человека миллиарды клеток и которая создает не только ощущение единства, но и реальную целостность, и дает многочисленные примеры фантастической эффективности в создании шедевров творчества, среди которых музыкальные творения, поэтические озарения, волнующие душу и вдохновляющие произведения скульпторов, невероятные технические достижения?

Физиология является основой медицины, в том числе и нефрологии. Это связано не только с её значением для понимания природы функций организма, но и её ключевой ролью в проникновении в механизм гомеостаза и поведения организма как целого. Классики отечественной медицины XIX и XX вв. обосновали тезис о необходимости лечить не болезнь, а больного [12], их отличало стремление использовать достижения физиологии для оказания помощи больному. А.И.Яроцкий, ученик С.П.Боткина, писал: «В настоящее время задача врача, который имеет перед собою больного, не поставить диагноз болезни, а изучить все стороны этого человека, определить в каком состоянии находятся все его органы, как они функционируют, в которых из них деятельность повышена и в которых понижена, и в каких направлениях замечаются в них отклонения от нормы. Когда организм болен, это значит, что он не находится в соответствии с той средой, которая его окружает» [13, с. 68–69]. Это своеобразная декларация примата целостности.

Роль физиологии в нефрологии состоит в использовании её результатов и методов для понимания этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. Исходя из того, что у каждого пациента имеется полимодальность регуляции, вовлечение компенсаторных возможностей организма для репарации повреждений, новые технические инструменты позволяют вычленивать наиболее ранимые элементы системы и ключевые звенья для восстановления

нарушенных функций. Современный уровень развития физиологии требует для суждения статистически значимых величин, в нефрологии утверждается доказательная медицина. В то же время, важно, что статистика относится к признаку вообще, а решение врача при постановке диагноза и назначении лечения требует понимания особенностей данного пациента, выбор из нескольких возможностей того, что нужно пациенту, для него это решение равно 100%, а по статистическим данным этот вариант быть может встречается в одном случае из 100. Из сказанного следует существенное различие физиологии и медицины, медицина – наука и искусство до той поры, пока медицина не становится физикой и химией жизни, в клинической медицине многое зависит от интуиции врача. Этот тезис применим и к фундаментальной науке, когда речь идет об интуиции, прозрении, внезапном рождении новой идеи.

Выше уже шла речь об отличии исследователей, которые занимаются нефрологией и физиологией. Врачу многое дано в знании, умении, ощущении. Вспомним шум трения плевры, заострённые черты лица при воспалении в брюшной полости, глухие или звонкие тоны сердца, вид фаланг пальцев, это и многое другое важное говорит специалисту о столь существенном, что зачастую требует немедленного вмешательства. Эти признаки значимы для постановки диагноза, создания врачом схемы обследования и, в конце-концов, лечения. В симптоме физиология позволяет понять отличие от нормы, раскрыть механизм дисфункции, врач использует эти данные для лечения больного.

КВАНТОВАЯ СЕКРЕЦИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ В ПОЧКЕ

Не счесть клинических примеров, когда имеется нормальная концентрация гормонов в крови, нет значительных структурных нарушений в почке, но нефрон ареактивен, мочеобразование изменено. Одним из патогенетических механизмов такого состояния является неадекватная секреция в почке аутоакоидов. Нервная и эндокринная системы реагируют на стимулы, в их деятельности ключевую роль играет причинность. Физико-химические условия жидкостей внутренней среды служат не только фоном, но и активным модулятором регуляторных влияний. Образование аутоакоидов во многом основано на вероятностных, казалось бы, непредсказуемых событиях.

Нервная система отвечает правилу – в ответ на стимул, раздражение возникает реакция, рефлекс, что соответствует принципу причинности Спино-

зы – сила ответа зависит от силы раздражителя. В XX в. становление физиологии эндокринной системы показало, что её клетки в ответ на раздражитель секретируют гормон, который направлен всем клеткам, а селективность реакции зависит от наличия в клетке соответствующих рецепторов. Подобный принцип применим и к тем случаям, когда сигнальные молекулы образуются в клетках эндокринных желез и в полифункциональных органах, таких как желудок и кишечник, сердце, почка, органы иммунной системы, клетки которых способны к синтезу и секреции физиологически активных веществ дистантного действия. Примерами таких веществ могут служить секретин, глюкагоноподобный пептид 1, тромбозин, эритропоэтин, витамин D₃. Секретируемые в этих органах вещества сами по себе не всегда влияют на клетки исполнительных органов, иногда они действуют, побуждая другие клетки. Так, глюкагоноподобный пептид 1 влияет на клетки поджелудочной железы и стимулирует при гипергликемии секрецию инсулина, или секретируемый в почке фермент ренин отщепляет от ангиотензиногена в плазме крови ангиотензин I, что приводит к образованию ангиотензина II. В этих случаях, как и при рефлекторном ответе, имеется причинно-следственная цепочка, хотя реакция может модулироваться, изменяться под влиянием агентов, влияющих на последовательно начинающие действовать компоненты системы реализации стимула.

Несколько лет назад нами было высказано предположение, что кроме нервной и эндокринной систем в регуляции функций в многоклеточном организме необходимо учитывать еще 2 системы – систему локально образующихся и действующих в месте их появления физиологически активных веществ и систему физико-химических факторов околкеклеточной среды, состав которой строго контролируется и служит фоном для клеточных реакций. Концентрация ионов во внеклеточной жидкости может оказывать специфическое влияние на некоторые типы клеток, т.е. эти вещества могут играть роль триггеров или модуляторов. В отношении аутокидов менее понятны силы, стимулы образования этих веществ, менее очевиден конкретный фактор физиологической причинности [14]. Эта мысль требует пояснения – речь идет об экзогенных или эндогенных стимулах, а не о спонтанном, самопроизвольном образовании физиологически активного вещества. Еще нет меры оценки активности таких факторов, поскольку сложно измерить скорость их секреции (когда речь идет об инкреторном процессе), кроме итогового ответа. Становится очевид-

ной необходимость анализа этой проблемы, новых подходов для проникновения в механизмы физиологии регуляций. В физиологии складывается ситуация, в какой-то степени подобная началу XX в. при создании квантовой физики Н.Бора. Он дискутировал с А.Эйнштейном, верящим в причинный мир Б.Спинозы, а новая физика декларировала постулат, «что в загадочном и трудно постижимом мире микрочастиц царствует её величество вероятности» [15].

В основе физиологических картин даже в макросистемах целостного организма человека процессы разворачиваются на уровне атомов и молекул, вся многогранная деятельность клеток и активность межклеточных контактов реализуются на нонауровне. Речь идет о расстояниях порядка одной миллиардной доли метра – нм (nm, нона – лат. – девять), а не о маленьких размерах (нано от греч. nanos – карлик). Толщина монослоя белка в мембране – около 1 нм. В физиологии при проникновении в функции макроорганизма нужно соотносить и законы макромира, и законы микромира с их закономерностями. В многоклеточном организме передача информации на большое расстояние осуществляется при участии нервного импульса или гормона, однако в подавляющем большинстве случаев на завершающем этапе реализация сигналов происходит химическим путем. Это обеспечено медиаторами нервной системы, гормонами, аутокидами, влиянием физико-химических условий околкеклеточной среды. Следовательно, существует, по меньшей мере, ещё один уровень процессов, базальный, который характеризует исходную активность протекающих в клетке реакций.

Важнейшая задача организма для сохранения особи в ситуации непрерывного взаимодействия с окружающей средой связана с поддержанием постоянства физико-химических параметров внутренней среды. Чем выше в иерархии органического мира находится организм, тем больше энергии он расходует на стабилизацию состава внутренней среды, объема её жидкостей, температуры. К числу строго регулируемых параметров крови относятся осмоляльность, концентрация отдельных катионов, анионов, глюкозы, аминокислот. Рецепция реализуется в некоторых системах специализированными клетками, либо в иных случаях реакция на изменение состояния окружающей среды обусловлена ответом клеток, продуцирующих гормоны или физиологически активные вещества дистантного действия [16].

Рассмотрим проблему физико-химических параметров околкеклеточной среды как фактора регу-

ляции. Она имеет прямое отношение к влиянию веществ на различные стороны клеточной активности нефрона. Клетка возникла в среде с определенным соотношением катионов и анионов, прежде всего K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Их значение разнообразно и исключительно важно для разных сторон деятельности клеток, в том числе синтеза белков, биоэлектрической активности, реакции на стимулы внешней среды. Так, снижение осмоляльности окологклеточной жидкости и вызванное этим разбухание внутриклеточного содержимого, её набухание, вызывает секрецию простагландинов, а это приводит к снижению встраивания аквапоринов в мембрану. Тем самым внутриклеточная реакция способствует секреции аутокоидов и предупреждает дальнейшее набухание клеток. Выше были перечислены 4 типа систем регуляции, которые определяют деятельность многоклеточного организма. Достижениями естествознания XX в. стало выяснение молекулярных механизмов реализации перечисленных физиологических функций, воздействия на них систем регуляции.

ИНТЕГРАТИВНАЯ НЕФРОЛОГИЯ

Термин «интегративная» используют часто, но вкладывают неоднозначный смысл в эти слова. В отношении нефрологии интегративный подход основан на понимании необходимости взаимодействия, взаимовлияния, соподчинения регуляторных систем (нервных, эндокринных, аутокоидов) для обеспечения оптимальной реакции почек у человека на ситуацию во внутренней и внешней среде, создания лучших возможностей жизни. В этой необычайно многокомпонентной и многослойной системе с невероятным числом участников (миллиарды клеток, огромные пространства микроокружения клеток) мудрость тела в итоге обеспечивает то, что У. Кеннон обозначил термином *гомеостаз*. В нефрологии есть еще одно значение интегративного подхода – в его основе понимание значения интеграции отдельных типов клеток в разные отделы канальцев, объединение популяций нефронов в почку, участие эпителия, интерстиция и иных тканей в почке как интегрированном органе, подчиненном влиянию систем регуляции и обладающем потенциальной возможностью дистантного действия при участии физиологически активных веществ на процессы в разных органах и тканях во имя целостности организма.

При обсуждении конструкции организма, способного жить независимой жизнью в окружающей среде, зачастую возникают противоречивые тенденции и появляется непрестанная необходимость

к приспособлению, адаптации. Отсюда и потребность в существовании систем регуляции. Их значение в консолидации организма, его непрерывном воспроизводстве как целостного образования, и одновременно поиска компромисса, приспособления к понимаемым в широком смысле слова требованиям внешней среды. В процессе метаболизма в клетке образуются и разрушаются структуры, идет непрерывное воссоздание особи. Динамика активности веществ в организме находится под влиянием внутриклеточных и внеклеточных факторов, которые могут сдвигать соотношение между синтезом и деструкцией этих веществ, влиять на активность происходящих процессов.

Эти проблемы были предметом размышлений у К.Бернара, И.М.Сеченова, И.П.Павлова, Д.Баркрофта. Вначале доминирующим было признание роли нервной системы, затем стала ясной необходимость участия в процессах регуляции эндокринной системы. Это привело к формулированию Д.Баркрофтом [4] положения о дублировании механизмов регуляции функций. Речь шла о сочетании нервной и гормональной регуляции. Современный этап включает необходимость вовлечения в понимание регуляции специфики независимого, собственного мира процессов, происходящих в каждой клетке, но живущей в государстве – организме как целом.

Диалектика регуляций состоит в понимании того, что в организме параллельно реализуются две программы – 1) гомеостаз, стабилизация внутренней среды с многими взаимосвязанными системами регуляций и обратными связями; 2) поведенческие акты, жизненный путь особи как представителя вида, успешное существование каждого представителя которого может быть обеспечено лишь при стабилизации внутренней среды. В этом процессе ключевая роль принадлежит почкам, что нашло понимание у физиологов XIX–XX вв.

ОТ ИЗУЧЕНИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ПОЧКИ В XIX в. К НЕФРОЛОГИИ XXI в.

Морфофункциональные исследования почек привели к пониманию механизма мочеобразования. В XVII в. – XIX в. М. Мальпиги, Л Беллини, А.М. Шумлянский, У. Боумен заложили фундамент микроанатомии и гистологии почек, К.Людвиг, Р.Гейденгайн сформулировали представление о роли для мочеобразования фильтрации жидкости в клубочках, реабсорбции и секреции веществ в канальцах. Предложенный И.П.Павловым в 1883 г. метод фистулы мочевого пузыря лег в основу исследования регуляции функции почек в целост-

ном организме. В те же десятилетия XIX в. провидением Р. Брайта и последующими исследованиями клиницистов стало ясно, что заболевания почек проявляются выделением белка с мочой, анемией, изменением концентрационной способности почек. Суть «павловской» физиологии – в построении схемы регуляции различных органов в целостном организме, в том числе проникновения в природу регуляции функции почек. Для этого важно было исследовать работу почек в хроническом опыте, без наркоза. Много десятилетий спустя, уже в XX в. станет понятно, почему в состоянии стресса, в условиях острого опыта, когда в кровь поступают большие количества вазопрессина из нейрогипофиза, катехоламинов из надпочечников, наступает антидиурез, резко меняется характер деятельности почек. Разработанный И.П.Павловым во время работы на кафедре у С.П. Боткина метод изучения функции почек в хроническом эксперименте имеет важнейшее значение для понимания природы регуляции функций почек в здоровом и больном организме.

Одной из ключевых проблем нефрологии является понимание роли почек в стабилизации состава жидкостей внутренней среды. В 1939 г. Л.А. Орбели в лекции в Государственном институте для усовершенствования врачей спросил: «За чем же “гонится” почка: за тем, чтобы дать мочу определенного состава или за тем, чтобы сохранить плазму? Специальные опыты, произведенные в этом направлении, заставляют признать, что “установка” почки не на то, чтобы создать какой-то постоянный состав мочи, а на то, чтобы обеспечить постоянство состава крови. Нам, врачам, это понятно. Мы знаем, что в каждый данный момент моча представляет своеобразную жидкость, резко отличающуюся от мочи предшествующего момента. Колебания состава мочи чрезвычайно велики, а плазма крови сохраняет необычайное постоянство» [5, с. 92].

Ушло в прошлое представление о почке только как органе выделения. Глубокий анализ значенности почек в деятельности организма как целого – в воссоздании самой целостности особи. Гомеостаз необходим для рождения новой мысли и ясности ума, проявления светлых чувств, будь то улыбка ребенка или волнение влюбленной девушки, прозрения ученого или нового достижения спортсмена. Всё это невозможно без постоянства состава и объема жидкостей внутренней среды, только в этих условиях проявляются высшие потенции нервной системы, координированные действия двигательной системы, высшие эмоциональные проявления.

Какова же интегративная роль почек в стабилизации внутренней среды? Траты организма человека для осуществления деятельности почек даже в покое огромны, они нужны только для того, чтобы обеспечить постоянство внутренней среды. Более того, чем выше находится организм на эволюционной лестнице, тем больше артериальное кровоснабжение почки, тем более значителен объем гломерулярной фильтрации, тем выше объем жидкости, реабсорбируемой в проксимальном канальце. Прирост гломерулярной фильтрации от низших позвоночных к человеку по отношению к массе или поверхности тела возрастает в 10–100 раз. Такая же тенденция выявлена и при развитии ребенка [17]. Сравнение скорости клубочковой фильтрации в расчете на 1,73 м² площади поверхности тела свидетельствует об ее возрастании с момента рождения до значений взрослого человека почти на 400%, в такой же степени растет и реабсорбция Na⁺. Так как это происходит у теплокровных, следовательно, дело не в повышении температуры, а отражает закономерности развития. Её суть – обеспечение все более высокой стабильности околоклеточной среды, несмотря на необходимость для этого столь значительных энергозатрат. В минуту кровоснабжение почек в покое составляет до 25% (!) от объема крови, поставляемого сердцем в аорту. Это исключительно высокий уровень органного кровоснабжения, причем в почке профильтрованная из плазмы крови жидкость во время её реабсорбции возвращается в сосуды с идеальными физико-химическими параметрами. Это необходимо, чтобы обеспечить высочайший уровень стабильности среды около клеток разных органов, прежде всего мозга и сердца. В итоге поддерживается постоянным объем каждой клетки, сохраняются условия необходимых режимов биоэлектрических явлений, многогранной деятельности клеток во всем их разнообразии.

Почки участвуют в том, чтобы обеспечить на должном уровне объем крови, артериальное давление, свертываемость крови, концентрацию в ней ионов, осмоляльность. Это зависит от секреции в почке ренина, дофамина, эндотелина, активных форм витамина D₃, тромбопоэтина, простагландинов и многих других веществ, участвующих в роли триггеров и модуляторов функций. На вопрос, как шло становление этих функций почек, почему они отданы почке, дает ответ эволюционная физиология. У млекопитающих вся кровь в почку поступает только по почечной артерии, у морских костистых рыб, амфибий, рептилий и птиц кровь в почки притекает из двух источников – артериальная

кровь поступает из аорты по почечной артерии, венозная кровь – по ренопортальной системе, воротной вене почек. Почки контролируют в определенном смысле объем поступающей в них крови, артериальное давление, насыщение крови O_2 , а тем самым количество эритроцитов, оценивают химический состав внутриклеточной жидкости в области *macula densa*. Все эти функции сосредоточены в юкстагломерулярном аппарате. Сигнал о перечисленных выше параметрах крови воспринимается и реализуется в виде секреции ренина, эритропоэтина. Образующийся физиологически активный ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию, усиливает секрецию альдостерона надпочечниками, в итоге возрастает реабсорбция в кровь натрия, восстанавливается объем крови. Таким путем реализуется одна из гомеостатических функций почки, при снижении кровотока по приносящей артериоле увеличивается секреция ренина, наступает сужение сосудов, увеличивается всасывание Na^+ , и растет объем крови. Тем самым оба эффекта обеспечивают нормализацию артериального давления – способствуют увеличению объема внутрисосудистой жидкости и повышению тонуса сосудов. Почки являются органом образования физиологически активных веществ, от которых зависит количество эритроцитов в крови и свертывание крови. Секреция в кровь эритропоэтина и тромбопоэтина приводит к повышению образования эритроцитов и тромбоцитов.

В сутки в клубочках почек у человека фильтруется около 180 г глюкозы, в моче практически глюкозы нет, следовательно, она реабсорбируется в кровь и при этом частично используется для метаболизма клеток почки. Имеется 2 семейства транспортеров, участвующих в переносе глюкозы через люминальную и базолатеральную мембраны почки: одно из них представлено Na -зависимыми транспортерами глюкозы, другое – Na -независимыми. В последнем из упомянутых семейств обнаружено 12 вариантов транспортеров глюкозы, 1 фруктозы и 1 миоинозитола [9]. Среди Na -зависимых котранспортеров глюкозы имеются изоформы с высоким сродством и изоформы с низкой аффинностью. Аналогичная картина касается реабсорбции различных аминокислот, анионов, большинства компонентов ультрафильтрата, многолики и Na -зависимые транспортеры.

Важный элемент многообразия регуляции функций клеток почки с четкой регламентацией касается каждого варианта рецепторов гормонов, аутокоидов. Известны несколько типов рецепторов вазопрессина (V_{1a} , V_{1b} , V_2), рецепторов простагландина E_2 , более 12 вариантов аквапоринов [18], разные типы натри-

евых каналов. Перераспределение аквапоринов 2, 3 и 4 в главных клетках собирательных трубок связано с состоянием водного обмена, его регуляцией при участии аргинин-вазопрессина, который определяет встраивание аквапорина 2 из внутриклеточных везикул в плазматическую мембрану [19].

В настоящее время известно более 320 генов, связанных с трансмембранным транспортом различных органических и неорганических веществ, описано более 20 заболеваний при дефекте этих генов. К их числу относится семейная почечная глюкозурия, синдром Фанкони, идиопатическая почечная гипоурикемия, цистинурия I типа и др. [9]. В процесс регуляции при действии гормонов и аутокоидов вовлекаются различные вторичные мессенджеры (цАМФ, цГМФ, IP_3 и др.). Выявлено несколько изотимов ферментов, например фосфодиэстераз, которые превращают циклические нуклеотиды в монофосфаты, лишая их физиологической активности.

В регуляции функции почек участвуют гормоны, аутокоиды, медиаторы нервной системы, внеклеточные нуклеотиды, нуклеозиды, речь идет о пуринергических эффектах на мембраны клеток со стороны внеклеточной жидкости. Они обладают сигнальной функцией, пуриновые рецепторы являются G-белок сопряженными. Семейство рецепторов P-1 имеет 4 подтипа, на которые действует аденин. АТФ стимулирует P2Y-рецепторы, имеющие ряд подтипов и локализованные на клетках приносящей и выносящей артериол клубочка, клетках эпителия проксимального канальца, тонкого восходящего отдела петли Генле, собирательных трубок. Существуют специфические агонисты P2Y, P2X и других пуриновых рецепторов, их эффекты в почке разнообразны. Пуриновые рецепторы участвуют в регуляции почечной микроциркуляции, модулируют действие гормонов, влияют на реабсорбцию электролитов.

В процесс регуляции вовлекается столь большое количество компонентов, что необходима гипотеза о механизме, который обеспечивает строго упорядоченное и высокоэффективное осуществление каждой функции, необходимо выяснение взаимосвязи и взаимозависимости регулируемой активности компонентов. Данные молекулярной генетики, применение методов молекулярной биологии позволяют вскрыть механизм молекулярной организации отдельных процессов, но физиологические подходы необходимы для проникновения в механизм явления и ясного понимания организации того, что создает целостность в рамках многообразия. Ген определяет белок, встроенный в структуру живого, белок ожива-

ет, меняет функцию при действии различных регуляторных систем, осуществляя предназначенную ему роль в том направлении и с той скоростью, которая необходима для здорового организма. Отклонение от нормы каждого элемента чревато развитием патологического процесса. Проникновение в механизмы этих явлений и есть одна из граней роли Физиологии в Нефрологии. В итоге совокупной деятельности всего многообразия элементов почек и систем их регуляции достигается высокая эффективность работы системы стабилизации физико-химических параметров плазмы крови, внеклеточной жидкости у животных и человека.

Почки имеют отношение и к иммунной защите организма как проявление гомеостатической их функции. В организме полимеры пищи попадают в желудочно-кишечный тракт, и в нем белки, липиды, углеводы превращаются в мономеры, происходит защита многоклеточного организма от микроорганизмов, защита от антигенов. Однако в отличие принятой точки зрения о непроницаемости желудочно-кишечного тракта для полипептидов и белков, в действительности, наши исследования показали, что нонапептиды (например вазотоцин), белки (например, зеленый и желтый флюоресцентный белки) [20] могут нерасщепленными и неизменными проникать через эпителий кишечника и поступать в кровь, а разрушаются они в клетках проксимального сегмента нефрона. Это может рассматриваться как одна из форм участия почек в неспецифической иммунной защите. Тем самым можно рассматривать почки как один из органов защиты внутренней среды от чужеродных веществ и последующим использованием продуктов гидролиза для построения новых клеток.

ФИЗИОЛОГИЯ ЖИВОЙ МОЛЕКУЛЫ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ НЕФРОЛОГИЯ

В 1897 г. И.П.Павлов высказал мысль, что будущее принадлежит «физиологии живой молекулы» [21]. Это пророчески близко проблемам современной молекулярной физиологии. Исследования, относящиеся к молекулярной нефрологии, включают химическое строение физиологически активных веществ, структуру и функцию макромолекул, рецепторов медиаторов и гормонов, молекулярные механизмы протекания элементарных физиологических актов, молекулярные основы регуляции, а с другой стороны – дисфункции, развития патологического процесса. Тем самым, речь идет не только о химизме процессов, но и их преобразовании в функциональные состояния, а в некоторых случаях исходе в патологию. В этих случаях очевидно,

что изучение физиологии живой молекулы применительно к функции почки представляется более сложной для изучения, она должна включать анализ функций молекулы, встроенной в канву живого организма с многообразием и многоплановостью одновременных регуляторных влияний и воздействий на неё, её ответа на эти влияния *in vivo*.

Использование фрагментов полипептидов и липидов в качестве регуляторных молекул зависело от того, что эти два класса химических соединений были основой построения мембран клеток на заре эволюции жизни. В клетках выявлено более 1000 липидов. Большая часть арахидоновой кислоты входит в состав глицерофосфолипидов. Среди функций производных арахидоновой кислоты – влияние на экспрессию генов, активность протеинкиназ, индукция апоптоза, регуляция концентрации внутриклеточного кальция, модуляция действия вазопрессина. Эти эффекты липидов установлены на высоких ступенях эволюции живых систем, но на начальных этапах построения протоцитов в условиях абиогенного синтеза липидов, их разрушения, фрагменты молекул могли стать квантами системы регуляции.

Передача информации, вероятно, была основана на квантовом освобождении физиологически активных веществ, что совпало на ранних этапах эволюции клеток с развитием физиологических функций. Несформированная система служит предтечей тех патологических состояний, при которых процессы в клетках не подчинены контролю более высоких уровней регуляции. Примером может быть несбалансированная секреция аутокоидов (в частности, простагландинов) в мозговом веществе почки, что лежит в основе патогенеза одной из форм ночного энуреза у детей.

Физиология почек в XIX в. и начале XX в. и клиника внутренних болезней (нефрология еще не стала самостоятельной областью знания) оперировали представлениями о функции зримых анатомических и гистологических объектов, описанием их свойств. Середина, последняя треть XX в. и начало XXI в. были связаны с проникновением в молекулярную организацию живых систем, в нонамир, где функция подчинена иным законам, и физическим, и физиологическим. Возникли новые проблемы в понимании механизмов реализации стимулов, лежащих в основе регуляций. Так, стало ясно, в отличие от представлений первой половины XX в., что антидиуретический гормон не сам увеличивает водные поры в мембране клеток и факультативную реабсорбцию воды, а в действительности он запускает каскад реакций. Один из этапов этих реак-

ций стал ясен после открытия цАМФ, другой этап связан с секрецией клетками аутокоидов, физиологически активных веществ, меняющих облик, общий рисунок процесса регуляции в клетке и в организме. Выявлено сходство химической структуры регуляторных молекул и принципов организации систем регуляции у организмов разного уровня развития, а при дефекте на любом уровне может развиваться та или иная форма патологии. Наличие сходных молекул регуляторных пептидов у простейших и бактерий, их влияние на метаболизм и реакции этих организмов можно соотнести с их ролью в регуляции функций у многоклеточных организмов, у человека.

ВОДНО-СОЛЕВОЙ ГОМЕОСТАЗ, НЕФРОЛОГИЯ И ПРОБЛЕМА ЭВОЛЮЦИИ ЖИЗНИ

Новые идеи о происхождении жизни позволяют построить непротиворечивую модель возникновения жидкостей внутренней среды, подойти к обоснованию одного из ключевых положений физиологии, касающихся возникновения плазматической мембраны и гомеостаза. Если еще недавно полагали, что жизнь возникла на рубеже кембрия, что живые существа обитают на Земле сотни миллионов лет, то по новым данным появление жизни датируют почти 4 млрд лет. В условиях ранней Земли около 4 млрд лет назад, когда температура на поверхности планеты стала приближаться к современной, появились водоемы, в которых физико-химические условия должны были быть благоприятны для живых существ, внутриклеточных процессов. На примере морских животных видно, что миллионы лет спустя животные обрели внутреннюю среду гемолимфу, кровь, отличающуюся от среды внешней. Концентрация каждого из катионов стала строго подчиняться гомеостатическому контролю, их концентрация во внеклеточной жидкости очень тонко регулируется. Но и в отношении некоторых ионов имеется система контроля не только вне, но и внутри клетки. Так, например, речь должна идти не об общем содержании кальция в цитозоле, в клетке, а о концентрации в них ионизированного кальция. Отличия концентрации Ca^{2+} по отношению к внеклеточной жидкости в этом случае могут достигать 20 000 раз. Увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле токсично. Внутри клетки непрерывно функционирует эффективное депонирование кальция, что позволяет клетке использовать кальций в качестве внутриклеточной сигнальной системы. В относительно высокой концентрации кальций находится в эндоплазматической сети клетки, во многих других частях клетки повышение concentra-

ции кальция служит сигналом к программируемой клеточной смерти.

В процессе эволюции сформировалась система поддержания постоянства объема и физико-химических условий жидкостей внутренней среды. В этой системе у многоклеточных ключевое значение имеет нефридий, почка. В эволюции позвоночных в течение сотен миллионов лет очевидна тенденция ко все более высокой степени стабилизации состава крови, жидкостей внутренней среды. Возможности развития жизни заложены в физико-химических особенностях элементов, которые входят в состав живых организмов. Основным катионом, имеющим ключевое значение во внутриклеточном содержимом, служит калий, во внеклеточной жидкости – натрий. Ответа на вопрос, почему именно калий был избран природой, а не натрий, стал главным внутриклеточным катионом, нет. В то же время ясно, что без ответа на фундаментальные вопросы науки трудно добиться существенного прогресса в понимании основ явлений жизни и их отклонения от нормы при патологии.

По канонам современной иммунологии большинство микроорганизмов инактивируется с участием доиммунных механизмов резистентности к инфекциям, и процесс не доходит до иммунного воспаления с участием лимфоцитов. Существенно подчеркнуть, что многие биологические способы защиты от инфекций сформировались в эволюции до появления лимфоцитов, возраст которых оценивается всего в 450 млн лет. Вряд ли следует рассуждать о том, что парамеция менее сложно организована, чем многоклеточное существо. Разместить в одной клетке простейших великое разнообразие функций – это ли не величайшее достижение творческого проявления гения природы!

НЕФРОЛОГИЯ И ОБРАЗ ЖИЗНИ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА

От науки современное общество ждет ответа на многие вопросы, среди них – сколько пить, каким должен быть рацион. Известно, что в последние десятилетия увеличилось потребление жидкости. Приносит ли такой водный режим пользу или вред? Среднесуточное потребление жидкости выросло с 1700 мл в 70-е годы XX в. до 2200 мл и более в 90-е годы. Статические исследования показали, что это способствует снижению риска заболеваний коронарных сосудов и рака мочевого пузыря, но возрастает опасность появления водной интоксикации (особенно при одновременном потреблении наркотических средств). Об эффективности работы почек можно судить по кон-

стантности физико-химических параметров сыворотки крови, в этом проявляется гомеостатическая функция почек. Не всегда врач осознает, что чем шире диапазон колебаний показателей мочи, тем эффективнее деятельность почек – это и есть норма. Отклонение от нормы функции почек находит выражение в появлении в моче веществ, которых в ней не должно быть (альбумин, белок, эритроциты, глюкоза, аминокислоты и др.), либо в общих нарушениях в организме (отеки, гипертензия, анемия, остеопороз).

Рассмотрим осморегулирующую функцию почек человека. Принципы осмотического концентрирования мочи сходны у человека и млекопитающих животных. Особенностью почек у человека является соотношение разных популяций нефронов, количество и распределение в мембранах клеток V_1 - и V_2 -рецепторов, скорость синтеза аутокидов. От эффективности систем осмотического разведения и концентрирования мочи зависит стабильность осмотического давления крови. Клиницист, каждодневно читающий результаты лабораторного анализа плазмы крови, может быть удивлен значению, которое достигла концентрация натрия. В действительности ошибка определения или недостаточно вдумчивое прочтение данных такого анализа, может стать трагедией для пациента. Врач обращает внимание на графу лабораторного листка, где даны крайние значения «нормы», но всегда ли можно им доверять, всегда ли они сделаны специалистом? Так в одном из справочников приводится концентрация Na в сыворотке крови 130–156 ммоль/л [23]. При такой верхней границе это означает тяжелую гиперосмию, никак не совместимую с нормой. Несколько лет назад, рассматривая данные анализов проб сыворотки крови пациентов неврологической клиники с ишемическим инсультом, обратил внимание на нарастающую гипернатриемию в зависимости от длительности пребывания больного в стационаре (!). Знакомство с историей болезни показало, что пациенты поступали с инсультом в состоянии комы, им для снижения отека мозга и обезвоживания проводили инфузию физиологического раствора, не контролируя осмоляльность крови. Врач не обратил внимания, что на фоне гипертермии нарастало обезвоживание, в состоянии комы не ощущалась жажда, физиологический раствор лишь отягчал ситуацию, больные впадали в гипернатриемическую кому, а достигнув несовместимых с жизнью значений ($Na \approx 170$ ммоль/л), уходили в мир иной.

Известна и не требует аргументации польза грудного вскармливания ребенка. В учебниках фи-

зиологии рассказывается об этапах гидролиза полимеров пищи до мономеров (аминокислоты, моносахара, жирные кислоты) и их всасывание. Принципиальная схема действительно такова, но имеется много фактов, которые свидетельствуют о том, что у здорового человека, ребенка, у млекопитающих животных возможно всасывание в кишке нерасщепленных полипептидов, белков. Одним из примеров служит всасывание в кишечнике ребенка при грудном вскармливании эритропоэтина из молока [24]. Нами было показано в эксперименте на примере зеленого флюоресцентного белка и вазотоцина, что они всасываются нерасщепленными в кишке, с током крови достигают почек, где реабсорбируются клетками проксимальных канальцев, попадают в вакуоли, сливающиеся с лизосомами для последующего гидролиза [20]. Этот механизм всасывания в кишке нерасщепленного нонапептида лежит в основе нового подхода к лечению ночного энуреза у детей с использованием минирина.

Для нефрологии важно аргументировать положение о том, какие параметры деятельности почек в норме должны иметь численные значения, а какие не могут быть качественно охарактеризованы. Такой подход имеет принципиальное значение для клиники. В этой связи, очевидно, что эффективность работы почек отражает стабильность физико-химических характеристик сыворотки крови, основных процессов, обеспечивающих мочеобразование. В то же время не может быть сужена до так называемых средних величин концентрация в моче физиологически значимых для организма веществ. Необходимо осознавать суть парадокса – чем шире диапазон ряда значений концентрации веществ в моче, тем лучше работает почка, с другой стороны – появление каких веществ в моче отражает нарастающую неэффективность работы почки.

В плазматических мембранах клеток эпителия нефрона встроено все многообразие транспортеров, которые обеспечивают реабсорбцию или секрецию практически всего спектра необходимых для жизни веществ. В ряде случаев не один, а несколько генов определяют семейство транспортеров для переноса ионов, глюкозы и других веществ, дефект ряда генов может быть не летален, но находит отражение в формах патологии, имеющих характерную клиническую картину. Для клиники важно понять, как регулируется и осуществляется физиологическая функция, зависящая от данной совокупности генов. Подобная ситуация наблюдается и в отношении физиологически активных веществ, образующихся в почке, их концентрации в сыворотке крови, что должно быть обязательно сопостав-

лено с сиюминутным состоянием организма. Патология находит отражение в появлении в моче веществ, несвойственных здоровому человеку. Особенностью человека является зависимость состояния ряда функций от Слова, которое может влиять на функциональное состояние разных систем у человека. Дело не только в библейском значении слова в Евангелии от Иоанна, а во всеобъемлющем значении слова, в модуляции функций у человека.

Высокая эффективность деятельности почки у человека, о чем можно судить по редчайшим изменениям количества каждого из удаляемых веществ в зависимости от их потребления с пищей и образования в организме, создает картину столь высокой сложности, что иногда необходимо создание специальной физической измерительной аппаратуры, поскольку стандартные приборы грубее и не воспринимают изменений в крови, которые ощущают все системы регуляции. Одной из исключительных по значению проблем является выяснение того, каким образом достигается присущая здоровому человеку высокая точность работы сложнейшей по многокомпонентности системы регуляции функции почек, когда в ней участвует одновременно много компонентов. Этот подход принимается клиницистами, которые рассматривают комплекс методов в оценке роли почек в организме как необходимый шаг к нефрологии нового формата [25]. В настоящее время часто известны не все участники этого регуляторного ансамбля, и изменяется концентрация лишь определенных физиологически активных веществ. Но калейдоскоп состава внеклеточной жидкости столь разнообразен и мобилен, в него вовлечено столь много самостоятельных ярких элементов, что требуются принципиально новые идеи, чтобы понять, как в океане фантастической изменчивости и разнообразия достигается невероятная стабильность физико-химических параметров жидкостей внутренней среды, что создает условия для буйства фантазий и игры мысли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание проблем нефрологии вряд ли можно сводить только к запросам клиники, лечению ряда форм патологии почек. Требуется несравненно более широкий подход к науке о почке – исследование её становления, развития, роли во всем многообразии деятельности организма, патологии как самой почки, так и её вовлечение в процессы при заболеваниях других органов и систем, в адаптацию организма в широком смысле слова. Нефрология широко использует данные и методы многих наук. Среди них классические и молодые науки, включая

молекулярную генетику, молекулярную биологию. Понимание природы деятельности почек у человека во многом зависит от достижений в изучении ее морфологии, физиологии, биохимии.

Генетика – чертеж структурной, молекулярной организации почек, организма, образующиеся на матрице гена белки, их функция и ответ на факторы регуляции определяют сиюминутное состояние почек, декомпенсация – отклонение от нормы, приводит к развитию заболеваний. Выяснение причин болезни служит основой поиска адекватной терапии. Проникновение в мир генов, обеспечивающих полноценную реализацию функций, физиологическое изучение состояния почек, служит одним из подходов к построению образа функции, здания современной нефрологии.

Описание генома человека, выяснение природы ряда наследственных заболеваний с точной идентификацией поврежденного гена стало выдающимся событием науки на рубеже XX–XXI вв. Появилась возможность характеристики индивидуальных геномов. Но стало ясно, что синтез белков, их модификация, их функциональные особенности зависят от взаимодействия с липидами, углеводами, ионами металлов. Эта макросистема находится под влиянием физико-химических условий среды, где действует этот белок, и эффективна в зависимости от влияния на нее физиологически активных веществ. Из этого следует, что при одной и той же исходной генетической карте возможны разные физиологические ответы и, напротив, подобные функциональные реакции могут быть при ином сочетании генов, но в другой среде при другом сочетании регуляторных веществ. Закljučая статью, подчеркнем, что новейшие методы в построении здания современной нефрологии будут малоэффективны без выяснения роли всех компонентов системы регуляции, их реального взаимодействия в целостном организме, без понимания индивидуальных особенностей пациента, исследования *in vivo* ключевого компонента патологического процесса, что даст возможность найти в клинике алгоритм адекватной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Boyd CAR, Noble D, eds. *The Logic of Life*. Oxford University Press, Oxford, 1993
2. Шредингер Э. *Что такое жизнь с точки зрения физики?* ГИЛЛ., М., 1947
3. Свездлов ЕД. *Взгляд на жизнь через окно генома*. Т. 1. Наука, М., 2009
4. Баркрофт Дж. *Основные черты архитектуры физиологических функций*. Биомедгиз, М.–Л., 1937
5. Орбели ЛА. *Физиология почек*. В: Орбели ЛА. *Избранные труды*. Т. 4. Наука. М.–Л., 1966; 85–106

6. Наточин ЮВ. Новое о природе регуляций в организме человека. *Вестн РАН* 2000;70 (1): 21-35
7. Smith HW. *The Kidney. Structure and function in health and disease*. Oxford University Press, New York, 1951
8. Horisberger JD, Doucet A. Renal ion-translocating ATPases: the P-type family. In: Alpern RJ, Hebert StC, eds. *Seldin and Giebisch's the kidney. Physiology and Pathophysiology. Forth Edition*. Elsevier, Amsterdam, 2008; 91-146
9. Landowski CP, Suzuki Y, Hediger M. The mammalian transporter families. In: Alpern RJ, Hebert StC, eds. *Seldin and Giebisch's the kidney. Physiology and Pathophysiology. Forth Edition*. Elsevier, Amsterdam, 2008; 91-146
10. Greger R, Windhorst U, eds. *Comprehensive human physiology*. V.1, 2. Springer, Berlin, Heidelberg, 1996; 2568
11. Марина АС, Кутина АВ, Наточин ЮВ. Стимуляция эксцитотомом осмотически свободной воды почкой крыс при гипергидратации. *Докл АН* 2011; 437(4): 568-570
12. Боткин СП. *Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции*. М., 1950
13. Яроцкий АП. *Идеализм, как физиологический фактор*. Тип. К. Маттисен, Юрьев. 1908
14. Наточин ЮВ. От квантовой к интегративной физиологии. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 2010; 96 (11): 1043-1061
15. Мороз О. *Прекрасна ли истина?* Знание, М., 1982
16. Гриффин Дж, Охеда С, ред. *Физиология эндокринной системы*. БИНОМ, Лаборатория знаний, М., 2008
17. Кузнецова АА, Наточин ЮВ. Исследование развития функции почек и их регуляции у детей на фоне патологического процесса. *Журн эвол биохим физиол* 2005; 41 (3): 277-284
18. Agre P, King LS, Yasui M et al. Aquaporins water channels – from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 2002; 542: 3-6
19. Nedvetsky PI, Tamma G, Beulshausen S et al. Regulation of aquaporin-2 trafficking. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 190: 133-157
20. Seliverstova EV, Burmakin MV, Natochin YuV. Renal clearance of absorbed intact GFP in the frog and rat intestine. *Comp Physiol Biochem A* 2007; 147: 1067
21. Павлов ИП. Памяти Р.Хейденхайна. В: Павлов ИП. *Избранные труды*. Медицина, М., 1999; 245 – 256
22. Наточин ЮВ. Возникновение мембран. В: *Проблемы происхождения жизни*. ПИН РАН, М., 2009; 215-228
23. Погосбекова МГ, Козинец ГИ, Гиноман ЛМ. *Анализ крови и мочи. Как его интерпретировать*. Мир, М., 1992; 80
24. Semba RD, Juul SE. Erythropoietin in human milk: physiology and role in infant health. *J Hum Lact* 2002; 18(3): 252-261
25. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011; 15(2): 11-19

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 11-04-01636а), программы «Ведущие научные школы» (проект НШ-65100.2010.4) и программы ОФФМ РАН.

Поступила в редакцию 23.01.2012 г.
Принята в печать 24.02.2012 г.