

ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА БАРСУКОВА

соискатель кафедры анатомии и физиологии человека, Карельская государственная педагогическая академия (Петрозаводск, Российская Федерация)
e_barsukova@mail.ru

АНАТОЛИЙ ИВАНОВИЧ ГОРАНСКИЙ

доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии и физиологии человека, Карельская государственная педагогическая академия (Петрозаводск, Российская Федерация)
goranskaya@onego.ru

ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА ВИНОГРАДОВА

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)
iri89569627@yandex.ru

ОСМО- И ИОНОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У МОЛОДЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННОЙ ОСВЕЩЕННОСТИ*

Содержание молодых самцов крыс с месячного возраста в постоянном или естественном освещении Карелии («белые ночи») в течение 3 месяцев приводит к однонаправленным нарушениям функций почек. Изменение фотопериода в сторону увеличения световой фазы не оказывает прямого влияния на почки, но приводит к гипофункции эпифиза, что отражается на гормональной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и является причиной выявленных нарушений.

Ключевые слова: постоянное освещение, естественное освещение, осморегулирующая функция почек, ионорегулирующая функция почек, эпифиз

Для функциональной нефрологии важнейшее значение имеет оценка состояния клубочкового аппарата и почечных канальцев, их резервных возможностей. Большие успехи в изучении функции почек обусловлены применением разнообразных методов исследования, позволяющих охарактеризовать работу почки в целостном организме и оценить роль субклеточных структур и биохимических процессов в отдельных ее клетках. Исследование осмо- и ионорегулирующей функций является одним из наиболее важных критериев для суждения о сохранности почки как органа [5], [14]. Известно, что суточные и сезонные биоритмы участвуют в регуляции водно-солевого обмена [6], [15]. Вклад эпифиза в организацию суточных и сезонных колебаний физиологических функций организма животных и человека в настоящее время представляется очевидным и считается наиболее значимым физиологическим свойством шишковидной железы [3]. Экспериментальные подходы для изучения этого явления связаны с созданием эпифизарного дефицита за счет удаления эпифиза или с имитацией его гиперреактивности путем введения извне биологических активных соединений пинеальной железы, и прежде всего мелатонина [4].

В настоящей работе нарушение функционирования эпифиза было произведено за счет изменения продолжительности светового дня. Задача исследования – проследить изменение осмо- и ионорегулирующей функций почек у молодых

крыс на фоне функционального гипопинеализма за счет нарушенного циркадианного ритма.

МЕТОДИКА

Эксперименты проведены на 150 крысах-самцах [18]. Животные рождены в условиях вивария ПетрГУ в конце апреля – начале мая. Все крысы получали стандартный лабораторный корм [17] и имели свободный доступ к воде. Крысы одного возраста были рандомизировано разделены на 3 группы и в дальнейшем содержались при различных световых режимах. Первая группа находилась при постоянном искусственном освещении (750 лк; LL). Вторая группа – в условиях естественного освещения. В данном случае учитывались особенности светового режима Северо-Запада России («белые ночи» в весенне-летний период с постепенным уменьшением светового дня к сентябрю; NL). Освещенность в помещении менялась в течение суток (на уровне клеток в утренние часы – 50–200 лк, днем – до 1000 лк в ясный день и 500 лк в пасмурный день, к вечеру – от 150–500 лк). Третья группа содержалась при искусственно созданном стандартном фиксированном чередующемся режиме освещения (750 лк; 12 часов свет и 12 часов темнота, LD) и рассматривалась в качестве контроля. Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

Ежемесячно крыс взвешивали и помещали в обменные клетки для сбора суточной мочи

[5], [20]. Производили забор крови из хвостовой вены. В собранных пробах мочи и плазмы крови определяли содержание натрия и калия методом пламенной фотометрии [5], [11] на фотометре «Carl Zeiss Jena» (Германия). Осмотическое давление и осмолярную концентрацию определяли криоскопическим микрометодом по L. G. Wesson [21] по снижению точки замерзания раствора при помощи полупроводникового терморезистора МТ-54.

Цифровой материал подвергали статистической обработке методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента [10]. На основании полученных данных по общепринятым методикам [13], [16] рассчитывали парциальные функции почек: диурез (V); содержание ионов натрия, калия, осмотически активных веществ в крови (P_{Na^+} , P_{K^+} , P_{OSM}) и в моче (U_{Na^+} , U_{K^+} , U_{OSM}); экскрецию ионов натрия, калия и осмотически активных веществ (E_{Na^+} , E_{K^+} , E_{OSM}); очищение ионов натрия, калия, осмотически активных веществ и воды (C_{Na^+} , C_{K^+} , C_{OSM} , C_{H_2O}); натрий-калиевый коэффициент (Na/K_{pl} , Na/K_{ur}) в крови и моче и концентрационный индекс (U/P_{Na^+} , U/P_{K^+} , U/P_{OSM}). Параметры пересчитывали на 100 г массы тела животного.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование осмо- и ионорегулирующей функций почек происходит на протяжении значительного периода постнатального онтогенеза [2]. У молодых крыс, в отличие от взрослых особей, наблюдаются физиологические особенности регуляции водно-солевого равновесия, почечной экскреции воды и солей, а также функции концентрирования мочи. Это связано с морфологической и функциональной незрелостью молодой почки [8]. Основными причинами неустойчивости регуляции гомеостаза в раннем возрасте являются главным образом незрелость осморегуляции, недостаточное развитие канальцевого аппарата почек и относительный гиперальдостеронизм. Низкая способность к концентрированию мочи на ранних этапах онтогенеза является также свидетельством низкой чувствительности почечных рецепторов к действию гормонов, таких как вазопрессин и др. [12], [14].

Интегральным показателем концентрационной функции почек является величина диуреза и осмотичность экскретируемой мочи. У крыс-самцов контрольной группы (LD) показатели диуреза на 100 г веса животных (V), экскреции осмотически свободной воды (C_{H_2O}), концентрации осмотически активных веществ в плазме (P_{OSM}), очищения плазмы от осмотически активных веществ (C_{OSM}) и экскреции осмотически активных веществ (E_{OSM}) достоверно снижались от первого месяца к четвертому, что соответствует физиологическим нормам и указывает на завершение формирования осморегулирующей функ-

ции почек в постнатальном онтогенезе (табл. 1). Значения показателей осморегулирующей функции почек у одномесячных крыс указывают на функциональную незрелость осморцепторов или отдельных звеньев дуги осморегулирующего рефлекса и о физиологической неполноценности гипоталамо-гипофизарной системы [2], [9], [12].

Таблица 1

Возрастные изменения осморегулирующей функции почек крыс-самцов

Показатель	Возраст (месяцы)	Световой режимы		
		стандартное освещение (LD)	постоянное освещение (LL)	естественное освещение (NL-Spring)
Диурез (мкл/1/100)	1	7,6 ± 0,57	4,2 ± 0,81 [^]	7,4 ± 0,46
	4	3,1 ± 0,28*	2,5 ± 0,21*	2,3 ± 0,11* [^]
C_{H_2O} (мкл/1/100)	1	3,72 ± 0,48	2,1 ± 0,18 [^]	1,15 ± 0,3 [^]
	4	1,5 ± 0,11*	1,2 ± 0,14*	0,95 ± 0,4
P_{OSM} (мосм/л)	1	292,0 ± 1,1	294,0 ± 1,2	296,0 ± 1,8
	4	282,1 ± 2,1*	294,4 ± 1,9 [^]	298,1 ± 2,1 [^]
U_{OSM} (мосм/л)	1	149,0 ± 1,6	151,0 ± 2,1	152,0 ± 0,9
	4	146,1 ± 2,0	152,2 ± 3,2	148,3 ± 2,9
C_{OSM} (мкл/1/100)	1	3,88 ± 0,52	2,1 ± 0,64	3,77 ± 0,91
	4	1,6 ± 0,07*	1,3 ± 0,08 [^]	1,15 ± 0,06* [^]
E_{OSM} (мосм/1/100)	1	1,13 ± 0,07	0,63 ± 0,09 [^]	1,12 ± 0,08
	4	0,45 ± 0,07*	0,38 ± 0,06	0,34 ± 0,11*
U/P_{OSM}	1	0,51 ± 0,06	0,51 ± 0,08	0,51 ± 0,02
	4	0,52 ± 0,01	0,51 ± 0,02	0,49 ± 0,08

Примечание. * – значения достоверны по сравнению с показателями первого месяца в том же режиме; [^] – значения достоверны по сравнению с показателями в стандартном режиме освещения в том же месяце.

Процессы фильтрации в раннем возрасте доминируют над реабсорбцией, что и наблюдалось у крыс контрольной группы. Как видно из табл. 2, содержание Na^+ и K^+ в крови достоверно не изменялось от первого месяца к четвертому, но с возрастом по мере функционального становления клубочкового и канальцевого аппарата почки показатели натрий- и калийуретической функций почек (такие как содержание ионов калия в моче (U_{K^+}), минутная экскреция натрия и калия (E_{Na^+} , E_{K^+}), очищение плазмы от ионов натрия и калия (C_{Na^+} , C_{K^+})) снижались к 4-месячному возрасту и соответствовали возрастным изменениям, происходящим при формировании почек в постнатальном онтогенезе [2], [12].

В одномесячном возрасте у самцов, переведенных в условия постоянного освещения (LL), по сравнению с контрольными значениями были достоверно снижены диурез (V), экскреция осмотически свободной воды (C_{H_2O}), экскреция осмотически свободных веществ (E_{OSM}). Кроме этого наблюдалась тенденция к снижению очищения плазмы от осмотически активных веществ (C_{OSM}). Данные значения соответствовали аналогичным параметрам контрольных животных, но полученным уже в 4-месячном возрасте, что говорит либо о более быстром становлении системы регуляции экскреторной функции почек, либо о более быстром функциональном фор-

мировании почечного аппарата. В режиме LL от первого месяца к четвертому достоверно снижались только величина диуреза (V) и экскреция осмотически свободной воды (C_{H_2O}), остальные показатели достоверно не отличались от значений, полученных у одномесячных животных. По сравнению со значениями у крыс группы LD в 4-месячном возрасте у самцов группы LL наблюдалось достоверное снижение осмотического клиренса (C_{OSM}) за счет повышения осмолярности крови (P_{OSM}) (табл. 1).

Таблица 2

Возрастные изменения ионорегулирующей функции почек крыс-самцов

Показатели	Возраст (месяцы)	Световой режим		
		стандартное освещение (LD)	постоянное освещение (LL)	естественное освещение (NL-Spring)
P_{Na} (мЭКВ/л/100)	1	122,9 ± 2,2	126,8 ± 2,3	121,0 ± 3,1
	4	121,1 ± 2,1	130,2 ± 2,6	131,5 ± 2,3*^
P_K (мЭКВ/л/100)	1	4,96 ± 0,41	5,30 ± 0,51	5,10 ± 0,32
	4	4,25 ± 0,32	5,25 ± 0,42	4,60 ± 0,21
U_{Na} (мЭКВ/л/100)	1	25,8 ± 1,4	28,6 ± 0,7	26,4 ± 0,5
	4	22,5 ± 0,8	28,7 ± 0,6^	28,5 ± 0,4^
U_K (мЭКВ/л/100)	1	13,3 ± 0,8	15,7 ± 0,7	14,6 ± 0,6
	4	10,7 ± 0,3*^	13,5 ± 0,1*^	11,7 ± 0,7*
E_{Na} (мЭКВ/л/100)	1	0,20 ± 0,01	0,12 ± 0,02^	0,19 ± 0,01
	4	0,07 ± 0,01*	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01*
E_K (мЭКВ/л/100)	1	0,170 ± 0,01	0,071 ± 0,03^	0,110 ± 0,02
	4	0,038 ± 0,02*	0,034 ± 0,01	0,027 ± 0,01*
C_{Na} (мкл/л/100)	1	1,60 ± 0,03	0,92 ± 0,08^	1,63 ± 0,07
	4	0,58 ± 0,02*	0,55 ± 0,02*	0,51 ± 0,18*
C_K (мкл/л/100)	1	20,4 ± 0,8	12,4 ± 0,2^	21,2 ± 0,3
	4	7,8 ± 0,9*	6,4 ± 1,1*	5,8 ± 0,9*
Na/Kpl	1	24,8 ± 2,1	24,0 ± 1,5	23,7 ± 1,7
	4	28,5 ± 1,6	24,8 ± 0,9	28,6 ± 1,8
Na/Kur	1	1,94 ± 0,03	1,82 ± 0,08	1,81 ± 0,06
	4	2,10 ± 0,08	2,13 ± 0,04*	2,44 ± 0,08*
U/P _{Na}	1	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,02	0,22 ± 0,01
	4	0,19 ± 0,04	0,22 ± 0,02	0,22 ± 0,01
U/P _K	1	2,68 ± 0,06	2,96 ± 0,08	2,86 ± 0,05
	4	2,52 ± 0,08	2,57 ± 0,06*	2,54 ± 0,04*

Примечание. * – значения достоверны по сравнению с показателями первого месяца в том же режиме; ^ – значения достоверны по сравнению с показателями в стандартном режиме освещения в том же месяце.

У одномесячных крыс, содержащихся в условиях LL, по сравнению с аналогичными показателями ионного обмена у самцов группы LD уже в этом возрасте были достоверно ниже экскреция натрия и калия (E_{Na} , E_K) и очищение плазмы от натрия и калия (C_{Na} , C_K) (табл. 2). Можно думать, что обнаруженные изменения вызваны снижением скорости клубочковой фильтрации и уменьшением диуреза [2]. Изменения, возникшие в ионорегулирующей деятельности почек, указывают не только на более быстрое созревание почечного аппарата, о чем уже говорилось выше, но и на возникшие нарушения в регуляции ионного обмена [15].

При постоянном освещении к четвертому месяцу у крыс достоверно снижались содержание калия в моче (U_K), очищение плазмы от ионов натрия и калия (C_{Na} , C_K) и концентрационный индекс калия (U/P_K) с одновременным увеличением натрий-калиевого коэффициента мочи (Na/K_{ur}) (табл. 2). В отличие от натрия, калий не только реабсорбируется, но и секретруется в дистальном отделе нефрона [16]. Очищение от натрия и калия отражает участие почки в волюморегуляции и характеризует объем жидкости с концентрацией натрия или калия, равной его уровню в плазме крови, который экскретируется почкой в единицу времени [13]. По сравнению с показателями, определяемыми в режиме LD в возрасте 4 месяцев, у крыс этой группы было повышено содержание натрия и калия в моче (U_{Na} , U_K).

В условиях естественного освещения Карелии (апрель, продолжительность дня 16,4 ч.) у одномесячных крыс был достоверно снижен показатель экскреции осмотически свободной воды (C_{H_2O}), остальные параметры находились на уровне показателей контрольной группы (табл. 1). В режимах NL и LL происходило снижение клиренса осмотически свободной воды, который является количественным критерием осмотической способности почек, что подтверждает канальцевое происхождение антидиуреза. Известно, что одной из особенностей онтогенетически незрелой почки млекопитающих является ее слабая эффективность при необходимости экономить осмотически свободную воду [8], [14]. К четвертому месяцу (июль, «белые ночи», продолжительность светового дня 24 ч.) показатели осморегулирующей функции почек, такие как диурез (V), очищение плазмы от осмотически активных веществ (C_{OSM}) и экскреция осмотически активных веществ (E_{OSM}), снижались по сравнению с параметрами в одномесячном возрасте. По сравнению с контрольными показателями в режиме LD в 4 месяца у крыс группы NL-Spring значения диуреза (V) и осмотического клиренса (C_{OSM}) были достоверно ниже, а экскреция осмотически свободной воды имела тенденцию к снижению (табл. 1).

У самцов в условиях NL в возрасте одного месяца ионорегулирующая функция почек соответствовала таковой в контрольной группе животных. К третьему месяцу содержания в условиях постоянно увеличивающейся продолжительности светового дня (от 16,4 ч. в апреле до 24 ч. к концу мая и далее до конца июля) показатели натрийуретической и калийуретической функций почек соответствовали таковым в условиях постоянного освещения (табл. 2). Таким образом, возрастная динамика изменений ионорегулирующей функции у крыс под воздействием своеобразного весенне-летнего фотопериодизма Карелии подобна изменениям, возникающим под влиянием круглосуточного освещения, од-

нако возрастные изменения появляются позже и медленнее.

Отличительной чертой биохимических и гематологических показателей крыс этой линии является их относительная стабильность в возрастном аспекте [1]. Полученные нами данные указывают на то, что при длительном гипопинеализме, индуцированном содержанием молодых крыс в условиях круглосуточного освещения или «белых ночей», развиваются изменения функций почек, которые можно расценивать как ускоренное созревание почечного аппарата с одновременным нарушением водно-солевого равновесия. На сегодняшний день недостаточно освещены данные о значении пинеальной железы в хроноорганизации ренальных функций [6]. Известны различные биологические ритмы функции почек, основными и наиболее изученными являются циркадианные. Хорошо известно о превышении дневного диуреза над ночным. В ритмике диуреза наибольшие значения приходятся на 16–21 ч. у здоровых людей. Акрофазу выделения натрия и калия относят к дневным часам, по разным данным, от 6–8 до 16–23 ч. [14]. Функция мочевыделительной системы зависит не только от суточных, но и от сезонных колебаний освещенности. Так, состояние концентрационной деятельности почек обеспечивается процессами клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, которые контролируются гемодинамическими и гормональными факторами. Ведущим гормональным регулятором концентрирующего транспорта воды является антидиуретический гормон [13]. При введении экстракта эпифиза собакам или крысам наблюдалось резкое нарастание диуреза [15], обусловленного возрастанием скорости клубочковой фильтрации и снижением канальцевой реабсорбции воды. После пинеалэктомии регистрировалось повышение секреторной активности ядер гипоталамуса и усиление синтеза вазопрессина, изменение суточных ритмов секреции вазопрессина в нейрогипофизе и задержка воды в организме, особенно при функциональной нагрузке [4]. Эти данные согласуются с нашими исследованиями, поскольку в LL- и в NL-режимах показатели осморегулирующей функции были снижены по сравнению с контрольными цифрами. Скорее всего, подобные изменения являются результатом ингибирования функции эпифиза, выполняющего охранное значение в ювенильный

период, и снижения им выработки мелатонина при отсутствии темновой фазы суток [8], [19].

Ведущим фактором, определяющим реабсорбцию натрия в нефроне, является альдостерон. Концентрация натрия в плазме крови и моче отражает уровень циркулирующего альдостерона. У человека следствием эпифизэктомии является нарушение циркадианных ритмов водно-солевого обмена и артериального давления [3]. Изучение механизмов регуляции секреции альдостерона в эксперименте показало, что на секрецию этого гормона влияет шишковидная железа [15]. Введение животным экзогенного мелатонина приводило к повышению экскреции натрия, нарушению канальцевого транспорта этого иона, угнетению реабсорбции в проксимальном и дистальном канальце нефрона [7]. Таким образом, мелатонин участвует в регуляции обмена калия и натрия через минералокортикоидную функцию надпочечников [15]. Нельзя исключить и непосредственное влияние мелатонина на функции почек, так как при всех формах нефрита наблюдается положительная корреляционная связь между экскрецией мелатонина и реабсорбцией, а при затихании процесса обнаруживалась обратная сопряженность этих показателей [7].

Результаты нашего исследования подтверждают ускоренное созревание почечного аппарата с нарушением осмо- и ионорегулирующей функций почек под влиянием постоянного освещения и своеобразного фотопериодизма Северо-Запада России с удлинённым световым днем в весенне-летний период. «Белые ночи» с отсутствием полноценной темновой фазы вызывают гипофункцию эпифиза и как следствие – подавляют выработку мелатонина, способствуя развитию описанных выше изменений функций почек. Вероятнее всего, прямого влияния на почки нарушения светового режима не оказывают, но изменение нормального фотопериода в сторону увеличения световой фазы является стрессовым воздействием на организм, которое отражается на гормональной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что, в свою очередь, приводит к изменению ионо- и осморегулирующей функций [6], [9].

Подводя итоги проведенных экспериментов, можно сказать, что существующие сдвиги в выработке гормонов, оказывающих влияние на введение и распределение электролитов в организме, могут быть одной из причин описанных изменений функций почек.

* Работа выполнена при поддержке Программы стратегического развития (ПСР) ПетрГУ в рамках реализации комплекса мероприятий по развитию научно-исследовательской деятельности на 2012–2016 гг. и гранта РГНФ № 12-06-00340

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрашева Т. В., Соколова А. П., Селезнева А. И. и др. Вариабельность биохимических и гематологических показателей у лабораторных крыс в зависимости от линии и возраста // Международный вестник ветеринарии. 2010. № 2. С. 55–60.
2. Айзман Р. И., Антоненко Н. П. Формирование механизмов регуляции водно-солевого обмена в онтогенезе // Формирование механизмов регуляции водно-солевого обмена в процессе онтогенеза. Новосибирск: Изд-во Новосиб. ГПИ, 1979. С. 57–75.

3. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Наука, 2008. Т. 1. С. 313–364.
4. Арушанян Э. Б. Хронофармакология. Ставрополь: Изд-во СГМА, 2000. С. 47–152.
5. Брюханов В. М., Зверев Я. Ф., Лампатов В. В., Жариков А. Ю. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных // Нефрология. 2009. Т. 13. № 3. С. 52–62.
6. Брюханов В. М., Зверева А. Я. Роль почки в регуляции суточных ритмов организма // Нефрология. 2010. Т. 10. № 3. С. 17–31.
7. Высоцкая В. Г., Пишак В. П., Черновская Н. В. Действие вита-мелатонина на хроноритмы ионорегулирующей функции почек при действии ксенобиотиков // Материалы 53-й ежегодной науч.-практ. конф. с международным участием «Украинская школа эндокринологии». Харьков, 2009. С. 168–169.
8. Горанский А. И., Барсукова Е. Ю. Влияние световых режимов на осмо- и ионорегулирующую функции почек у молодых крыс // Медицинский академический журнал. 2005. Т. 5. Прилож. 7. № 3. С. 20–22.
9. Зверев Я. Р., Брюханов В. М. Влияние циркадных ритмов на выраженность диуретического эффекта фуросемида у крыс // Нефрология. 2006. Т. 10. № 2. С. 77–80.
10. Ивантер Э. В., Коросов А. В. Введение в количественную биологию. Петрозаводск, Изд-во ПетрГУ, 2003. 304 с.
11. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь, 1982. 360 с.
12. Курдубан Л. И., Финкинштейн Я. Д. Механизмы нарушений онтогенезе // Онтогенез почки. Новосибирск, 1984.
13. Наточин Ю. В. Физиология почки: формулы и расчеты. Л.: Наука, 1976. 268 с.
14. Рябов С. И., Наточин Ю. В. Функциональная нефрология. СПб.: Лань, 1997. 307 с.
15. Слепушкин В. Д., Золотов Г. К. Механизмы нарушений водно-электролитного обмена и их коррекция при неотложных состояниях. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1986. 175 с.
16. Шюк О. Функциональное исследование почек. Прага: Авиценум, 1975. 333 с.
17. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Popovich I. G. et al. Inhibitory effect of the peptide epitalon on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice // *Int. J. Cancer*. 2002. Vol. 101. № 1. P. 7–10.
18. Anisimov V. N., Pliss G. B., Iogannsen N. G. et al. Spontaneous tumors in outbred LIO rats // *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 1989. Vol. 8. № 4. P. 254–262.
19. Vinogradova I. A., Anisimov V. N., Bukalev A. V. et al. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats // *Aging*. 2009. Vol. 1. № 10. P. 855–865.
20. Vadiel K., Berens K. L., Luke D. R. Isolation induced renal functional changes in rats from for breeders // *Lab. Anem. Sci*. 1990. Vol. 40. № 1. P. 56–59.
21. Wesson L. G. Physiology of the human kidney. N. Y.: Grune and Stratton, 1969. 712 p.