

УДК: 616-
092:577.151.02:616.61-
002

DOI: 10.24412/2075-4094-2024-1-3-3

EDN NUJBWR **



АКТИВНОСТЬ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ 1,9, 19 И ИХ ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА В СОСУДИСТОМ КЛУБОЧКЕ, ПРОКСИМАЛЬНОМ И ДИСТАЛЬНОМ КАНАЛЬЦАХ НЕФРОНА У КРЫС ПРИ ДЕСТРУКТИВНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ В СИСТЕМЕ МОЧЕОБРАЗОВАНИЯ

О.С. ФИЛОНЕНКО

ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Министерства Здравоохранения Российской Федерации,
площадь Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400066, Россия

Аннотация. Введение. Известно, что *матриксные металлопротеиназы* играют важную роль в ремоделировании тканей при воспалении. До настоящего времени недостаточно исследована роль металлопротеиназ в разных структурах нефрона, поддерживающих основные параметры гомеостатического процесса, так как матриксные металлопротеиназы участвуют в ремоделировании тканей при острых и хронических воспалительных процессах в почке. **Цель исследования** – определить активность металлопротеиназ и *тканевого ингибитора металлопротеиназ 1* в сосудистом клубочке, проксимальном и дистальном канальцах нефрона при деструктивно-воспалительном процессе в почках у крыс. **Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на 30 крысах линии *Wistar* массой 300-400 г, поделенных на 2 группы. Животные содержались в стандартных условиях вивария в клетках при свободном доступе к пище и воде на рационе питания, согласно правилам *GLP* при проведении доклинических исследований в РФ (Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»). Работа с животными соответствовала правилам Европейской Конвенции *ET/S 129? 1989* и директивам *86/609 ESC*. Исследование проводилось в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями локального этического комитета Университетской клиники ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России (справка № 2021/001 от 12.01.2021). Все животные выводятся из эксперимента путем эвтаназии с применением токсической дозы ромагетар, которая вызывает остановку дыхательного центра. Моделировали деструктивно-воспалительный процесс путем введения в мочевопузырь 0,15 мл физиологического раствора с аутокаловыми массами в разведении 1:10. 8 крыс были контрольными, которым выполняли все манипуляции, что и опытным, но не моделировали патологию. Активность металлопротеиназ и их тканевого ингибитора определяли иммуногистохимическим методом. Экспрессию изучали путем подсчета числа антиген-позитивных клеток и интенсивности их окраски. Статистический анализ производили при помощи программы «*Statistika 7.0*». Определяли параметры *медианы*, а также первый и третий квартили, *U* критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Исследование показало, что через 31 сутки с момента моделирования в сосудистом клубочке увеличивалось число антиген-позитивных клеток к *матриксным металлопротеиназам 1,9,19* и *тканевым ингибиторам металлопротеиназ 1*, повышалась интенсивность их экспрессии. В проксимальном и дистальном канальцах выявлялось возрастание активности *матриксных металлопротеиназ 19*, но снижалась активность – *матриксных металлопротеиназ 1* и *тканевых ингибиторов металлопротеиназ 1*, при неизменном уровне активности *матриксных металлопротеиназ 9*, демонстрируя разную степень вовлечения изучаемых отделов нефрона в патогенез *деструктивно-воспалительного процесса* в системе мочеобразования. **Выводы.** Каждый компонент выполняет определенные функции, направленные на поддержание гомеостатического процесса путем фильтрации, секреции, экскреции, резорбции компонентов из первичной мочи.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, сосудистый клубочек, дистальный и проксимальный отдел нефрона.

ACTIVITY OF METALLOPROTEINASES 1,9, 19 AND THEIR TISSUES INHIBITOR IN CHOROID GLOMUS, PROXIMAL AND DISTAL NEPHRON TUBULES IN RATS AT DESTRUCTIVE INFLAMMATION PROCESS IN THE URINARY SYSTEM

O.S. FILONENKO

Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400066, Russia

Abstract. Introduction. It is known that *matrix metalloproteinases* play a significant role in tissue remodeling at inflammation. To the date, the role of metalloproteinases in various nephron structures for supporting the main parameters of homeokinesis has not been sufficiently studied, since matrix metalloproteinases are involved in tissue remodeling at acute and chronic kidney inflammation processes. **Purpose of the research** was to determine the activity of metalloproteinases and *metalloproteinases1 tissue inhibitor* in choroid glomus, proximal and distal nephron tubules at destructive inflammatory process in rats' kidneys. **Materials and methods of the research.** The study was conducted on 30 *Wistar* rats weighing 300-400 g which were divided into 2 groups. The animals were kept under standard vivarium conditions with free access to food and water according to GLP at preclinical studies in the Russian Federation (the order № 199n of Ministry of Healthcare of Russia from 01.04.2016 «On approving the rules of good laboratory practice»). Work with animals corresponded to the ETS № 129 rule of the European Convention from 1989 and directives of 86/609 of ESC. The research was conducted in accordance with the principles of Basel Declaration and recommendations of the local ethics committee of the University Clinic belonging to Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volgograd State Medical University” of Ministry of Healthcare of Russia (reference № 2021/001 from 12.01.2021). All animals are taken from the experiment by eutanasia using a toxic dose of rometar which causes respiratory arrest. The destructive inflammatory process was modelled by administering 0.15 ml of 1:10 physiological solution with autofeces into the bladder. 8 rats were in the control group, that is, they were performed the same manipulations as the rats of the experimental group but pathology was not modeled in them. Activity of metalloproteinases and their tissue inhibitor were determined using immunohistochemical method. The expression was studied by calculating the quantity of anti-gene-positive cells and their staining intensity. Statistical analysis was conducted using “*Statistika 7.0*” software. *Mediana* parameters, first and third quartiles and Mann-Whitney *U*-criterion were calculated. Differences at $p \leq 0,05$ were considered significant. **Results and their discussion.** The study showed that the number of MMP1,9,19 and TIMP 1 anti-gene-positive cells in choroid glomus increased in 31 days after modeling and their expression intensity also increased. MMP19 activity increase and MMP1 and TIMP1 activity decrease were revealed in proximal and distal tubules, MMP9 activity remaining constant, which shows different degree of involvement of the studied nephron parts into urinary system *destructive-inflammatory process* pathogenesis. **Conclusion.** Every component performs specific functions aimed at homeokinesis support using components filtration, secretion, excretion and resorption from primary urine.

Key words: matrix metalloproteinases, choroid glomus, distal and proximal parts of nephron.

Альтерация – начальное звено патогенеза воспаления. Первичный контакт с флогогенным фактором определяет специфику механизмов деструкции тканей. Углубление повреждения зависит от типовых механизмов, одним из которых является активность *матриксных металлопротеиназ* (ММП). Металлопротеиназы играют важную роль, как в деструкции, так и в репарации тканей [1]. Наименее изучена роль матрикса в нарушении функции компонентов нефрона и особенно роль ММП, принимающих участие в ремоделировании матрикса. Направленность этих процессов зависит от ряда факторов: уровня цитокинов, макро- и микроэлементов, гормонов, *тканевых ингибиторов металлопротеиназ* (ТИМП1) и др. В зоне *деструктивно-воспалительного процесса* ряда внутренних органов, включая почки, желудок, миокард, как правило, выявляется изменение активности металлопротеиназ, приводящее к нарушению функциональных свойств внеклеточного матрикса.

Установлено, что при нефритах определяется повышение активности металлопротеиназ в крови и моче [8]. Однако используемый метод не позволяет определить, в каких компонентах нефрона нарушается структура матрикса и как следствие функции почек.

Цель исследования – определить активность ММП1, ММП9, ММП19, их тканевого ингибитора в сосудистом клубочке, проксимальном и дистальном канальцах нефрона при *деструктивно-воспалительном процессе в системе мочеобразования у крыс*.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 16 лабораторных крысах массой от 275г. до 320г. Проведено две серии экспериментов. В опытную серию вошли 8 крыс на которых под рометаром и лидокаином согласно инструкции. Моделировали деструктивно-воспалительный процесс в системе мочеобразования путем введения в мочевого пузырь взвеси в физиологическом растворе

аутокаловых масс в разведении 1:10, трижды профильтрованной через три слоя марли в объеме 0,15 мл. Оценку эффективности моделирования проводили морфологическим методом, путем окрашивания морфологических срезов гематоксилином, эозин-флоксином и по Массону с последующим их микроскопированием, общее увеличение 400. Во второй контрольной серии на 8 крысах выполнялись все манипуляции, что и в экспериментальной серии, но не моделировался деструктивно-воспалительный процесс. Работа с животными соответствовала нормативам ГОСТа 33215-2014 от 01.07.2016 «Правила оборудования помещений и организации процедур при работе с лабораторными животными», а также требованиям СанПиН 2.2.1.3218-14 от 29 августа 2014 №51 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник и вивариев». Этическая экспертиза научной работы в рамках которой выполнено данное исследование проведено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, рег. номер *IRB 00005839 ORG0004900 (OHRP)*, справка №2021/001 от 12.01.2021г.

Активность металлопротеиназ оценивали иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных и поликлональных антител. Для оценки экспрессии ММП1, ММП9, ММП19 и ТИМП1 использовали полуколичественный метод, фиксируя интенсивность окрашивания и число иммунопозитивных клеток в почечных структурах. В процессе оценки определяли 100 клеток и далее вычисляли, сколько из них антигенпозитивных. *Интенсивность экспрессии* оценивали по трёх балльной системе. В срезах определяли удельное число (в %) положительно окрашенных клеток в 5-ти случайно выбранных полях зрения (≥ 500 клеток), используя окуляр 10 и объектив 10.

Интенсивность иммуногистохимической реакции оценивали по всему образцу почки с последующим усреднением, используя полуколичественную шкалу, где 0 оценивалась как негативная реакция (или отсутствие окрашивания), 1 – незначительная реакция; 2 – слабopоложительная реакция или легкое окрашивание, 3 – умеренное окрашивание (или умеренная реакция), 4 – интенсивное окрашивание или выраженная реакция [6].

Статистический анализ данных производили с помощью программ *Excel 2013 (Microsoft)* и «*Statistika 7.0*» (*StatSoft*). Рассчитывались параметры медианы (*Me*), а также первый и третий квартили (*Q1* и *Q3*). Сравнения между группами проводили с помощью непараметрического анализа с использованием *U* критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что через 31 сутки с момента моделирования *деструктивно-воспалительного процесса* в системе мочеобразования в тканях почек выявлялось незначительное число клеток, подвергшихся некрозу, в интерстициальном пространстве паренхимы имело место скопление клеток воспалительного инфильтрата. При этом, каждый десятый сосудистый клубочек умеренно гипертрофирован с присутствием воспалительных элементов, канальцы утолщены, их просвет узкий. Просвет заполнен эозинофильными гомогенными массами. В цитоплазме эпителиальных клеток канальцев определяется вакуолизация и сглаженность мелкой исчерченности (рис. 1).

Одновременно в дистальных канальцах нефрона выявлено уменьшение активности ММП1, ММП9, ММП19, ТИМП1 в структурных компонентах нефрона у крыс с интерстициальным нефритом.

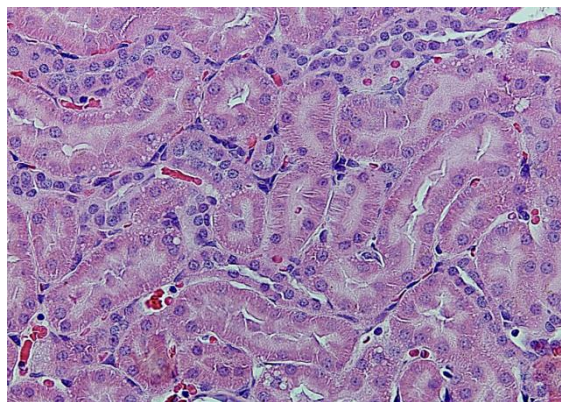


Рис. 1. Гистологическое строение почки крысы через 31 сутки после моделирования. Вакуолизация в цитоплазме эпителиальных клеток канальцев. Окраска гематоксилином и эозин-флоксином. Общее увеличение 400

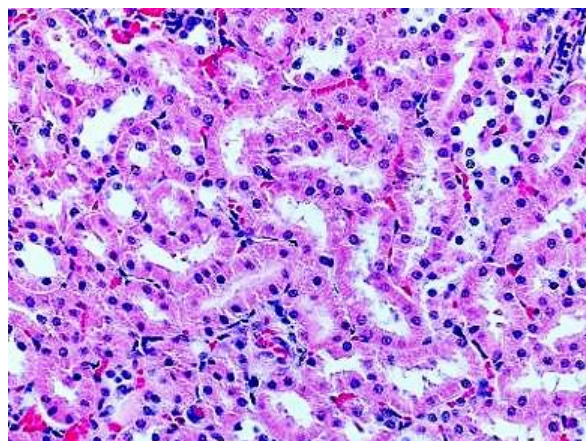


Рис.2. Фрагмент почки контрольной крысы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 400

Кроме того, при окраске по Массону в тканях почек в области лоханок и чашечек определяются участки тонковолокнистого, преимущественно периваскулярного склероза, очаговые воспалительные инфильтраты, преимущественно лимфоцитарно-гистиоцитарные, в отдельных участках жировой ткани в области лоханок и чашечек-очаговые скопления ксантомных клеток. Анализ морфологических данных показывает, что у лабораторных животных выявляются признаки *деструктивно-воспалительного процесса* в системе мочеобразования.

У крыс с экспериментальным *деструктивно-воспалительным процессом в системе мочеобразования*, в сосудистых клубочках число клеток экспрессирующих *металлопротеиназу один* (ММП1) увеличивалось с 13[9; 16,25] до 34,65 [29,5;39], $p < 0,05$ на фоне возрастания интенсивности ее экспрессии с 1,1 [1; 1] до 2,2 [2;3], $p < 0,05$. Это увеличение ММП1 (интерстициальная коллагеназа) может быть результатом формирования воспаления в структурах почки, в рамках которого увеличивается, в первую очередь, число макрофагов, фибробластов, эндотелиальных клеток, синтезирующих этот фермент. Иницирующими факторами этого синтеза служат сериновые протеиназы: калликреин, эластаза лейкоцитов, катепсин G, ростовые факторы, цитокины, одновременно выступающие регуляторами эффекторных механизмов воспаления, так называемые медиаторы воспаления [5].

При этом число клеток сосудистых клубочков, антигенно-положительных по отношению к ММП9 возросло с 2,4 [0; 5] до 12,1 [10; 15], $p < 0,05$, интенсивность экспрессии увеличивалась с 0,45 [0; 1] до 2,05 [2,0;2,25], $p < 0,05$. Известно, что базальный уровень ММП9 в разных тканях и в том числе почках обычно низкий. Источником изучаемого фермента являются моноциты и фибробласты, активаторами синтеза выступают цитокины, секретируемые, главным образом, клетками воспаления. ММП9 может обладать провоспалительной и противовоспалительной активностью и может стимулировать фиброгенный фактор и фиброз.

Число клеток сосудистых клубочков экспрессирующих ММП19 также увеличилось с 4,8 [0;9,25] до 18,45 [15,75; 24,25], $p < 0,05$, а интенсивность их экспрессии возросла: с 0,2[0;0] в контроле и до 1[1;1] $p < 0,05$ на фоне воспаления. Этот фермент экспрессируется макрофагами, являющимися важным звеном T-клеточного иммунитета и пролиферации при воспалении.

Анализ полученных данных показывает, что в сосудистых клубочках показатели активности ММП1, а также ММП9 и ММП19 в контрольной группе определялись на минимальном уровне, через 31 сутки с момента моделирования патологии, активность умеренно увеличилась, что свидетельствует о появлении в этой структуре воспаления. Это увеличение приводит, очевидно, к увеличению проницаемости гломерулярного барьера, и повышению фильтрации компонентов плазмы в первичную мочу.

Одним из механизмов регулирования активности матриксных ферментов являются *тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ* (ТИМП). В представленном исследовании было определено число клеток сосудистого клубочка, экспрессирующих ТИМП1. Выявлено, в контроле их число невелико: 3,1[3, 4], на фоне воспаления оно увеличилось до 15,25 [12; 17] $p < 0,05$. Выраженность их окраски также значительно возросла: с 0,5 [0;1] до 3,1 [3; 4], $p < 0,05$. В условиях возросшей активности изучаемых металлопротеиназ повышается активность тканевого ингибитора, что, очевидно, является защитно-приспособительной реакцией, позволяющей ограничить повышение проницаемости гломерулярного барьера.

В тоже время, в эпителии проксимального канальца нефрона, у крыс со сформировавшимся *деструктивно-воспалительным процессом в системе мочеобразования* количество клеток, экспрессирующих антитела к ММП1 снижалось с 91,25 [89; 95] до 36,1 [33,75;45] $p < 0,05$, выраженность экспрессии тоже уменьшалась с 3 [2,75; 3,25+] до 1 [1,1], $p < 0,05$. Несколько уменьшалось число клеток *антигенно-положитель-*

ных клеток к ММП9: 67,8 [64,25; 75] в контроле и 61,6 [56,5; 66,25] при воспалении $p \geq 0,1$ на фоне незначимого изменения интенсивности экспрессии-1,45[1,2], и 1,6 [1,2], $p \geq 0,1$.

У крыс со сформировавшимся воспалением количество клеток, выставивших антитела к ММП19, увеличилось с 5,35 [0;10,5] до 33,7 [0; 63,5], $p < 0,05$ на фоне практически неизменной выраженности реакции: 0,5 [0;1] в контроле и 0,5 [0;1] – при воспалении, $p > 0,1$. Определение ТИМП1 в проксимальных канальцах выявило резкое уменьшение количества антигенпозитивных клеток к ТИМП1с 81,05 [75;87,5] до 26,7 [23,75;29, 25], $p < 0,05$ и интенсивности экспрессии с 3 [2,75; 3,25] до 2 [2;2], $p < 0,05$.

Уменьшение активности тканевого ингибитора сопряжено со значительным снижением числа и интенсивности экспрессии ММП-1, что можно определить как защитно-приспособительную реакцию.

Одновременно в дистальных канальцах нефрона выявлено уменьшение числа антигенпозитивных к ММП1 клеток с 88,4 [84,75; 91,5] до 47,85 [37,58; 35], $p \leq 0,05$, к ММП19 увеличивалось с 3,6 [0; 0] до 26,1 [22,75; 28,75], $p \leq 0,05$, к ММП9 значимо не изменялось: 55,35 [53; 57] против 49,45 [45; 56], $p \geq 0,1$.

Интенсивность экспрессии ММП-1, ММП-9 уменьшалась одинаково: с 3 [3; 3] до 2 [2; 2], $p \leq 0,05$, $p \leq 0,05$, соответственно, но ММП19 значительно возрастала- с 0,15 [0; 0] до 2 [2; 2], $p \leq 0,05$.

В дистальном канальце число клеток, экспрессирующих ТИМП1 уменьшилось с 88,4 [85,5; 91,5] до 42 [47; 25], $p \leq 0,05$, интенсивность экспрессии с 3 [3; 3] до 2 [2; 2], $p \leq 0,05$, $p \leq 0,05$, соответственно.

Полученные результаты показывают, что на фоне значительного уменьшения активности ММП-1, ТИМП-1, происходит одновременное увеличение ММП-19, что можно рассматривать как адаптационную реакцию. В проксимальных и дистальных канальцах нефрона идут напряженные процессы реабсорбции биологических молекул и ионов из первичной мочи в кровяк как в норме, так и патологии. Этот фермент экспрессируется макрофагами, являющимися важным звеном Т-клеточного иммунитета и пролиферации при воспалении [12]. Так, калий в этом отделе нефрона реабсорбируется на 90%, натрий до 65%, кальций на 63%, а в дистальном отделе – калий на 10%, натрий – на 9%, кальция – на 11% [10]. Реабсорбция макромолекул, как известно, идет с участием экзоцитоза составляющей которого, очевидно, являются металлопротеиназы и в этой связи активность металлопротеиназ является значимым звеном в механизмах в поддержания параметров гомеостазиса.

Сравнительный анализ активности изучаемых металлопротеиназ в тканях проксимального и дистального канальцев у крыс с воспалением в системе мочеобразования показал однотипность их изменения: число антигенпозитивных клеток к ММП-1 и интенсивность их экспрессии уменьшалась, к ММП-19-увеличивалась, к ММП-9- значимо не изменялась [12].

Вывод. Таким образом, через 31 сутки с момента моделирования в механизме формирования деструктивно-воспалительного процесса в системе мочеобразования степень и направленность вовлечения металлопротеиназ в разных структурах нефрона неоднотипные: в сосудистом клубочке нефрона значимо увеличивается число антигенпозитивных клеток к ММП-1, ММП-9, ММП-19, ТИМП-1 и возрастает интенсивность их экспрессии. В проксимальном и дистальном канальцах нефрона выявляются выраженные изменения, проявляющиеся, увеличением числа клеток экспрессирующих ММП-19, уменьшением активности к ММП-1, ТИМП-1 при неизменном уровне ММП-9.

Литература

1. Баширова З.Р., Клинико-прогностическое значение факторов протеолиза у детей с аутосомнодоминантной поликистозной болезнью почек // Нефрология. 2019. №23, С. 91-99
2. Крутова А.С., Лучанинова В.Н., Семешина О.В. Роль матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в физиопатологических процессах у детей с заболеваниями почек // Тихоокеанский медицинский журнал. 2020. № 1(79). С. 11-15..
3. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко К.Н., Роль почек в гомеостазе глюкозы // Проблемы эндокринологии. 2017. № 6(63). С. 385-391.
4. Нормальная физиология: учеб. пособие / под ред. Ткаченко Б.И. ГЭОТАР-Медиа, 2016. №3. С. 688.
5. Осипова Н.А., Ниаури Д.А., Гзгзян А.М., Эмануэль В.Л. Анализ функционального состояния почек при недержании мочи у женщин // Нефрология. 2017. № 1(21). С. 73-79.
6. Рунова Г.Е., Голоунина О.О., Глинкина И.В. Дифференциальная диагностика нормокальциемического варианта первичного гиперпаратиреоза и идиопатической гиперкальциурии на примере клинического случая // Проблемы эндокринологии. 2020. № 6(66). С. 13-17.
7. Титов, В. Н. Инверсия представлений о биологической роли системы ренин → ангиотензин II → альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. № 2(60). С. 4-13.
8. Трисветова, Е. Л. Гомеостаз магния и старение // Медицинские новости. 2018. № 2(281). С. 45-50.
9. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Понукалина Е.В., Жевак Т.Н., Роль почек в регуляции водно-солевого обмена в условиях нормы: типовые нарушения функций отдельных компонентов нефрона в условиях патологии // Научное обозрение. Медицинские науки. 2016. № 1. С. 73-75.
10. Docherty M.H., O'sullivan, Ferenbach D.A., Cellular senescence in the kidney // Journal of the American Society of Nephrology. 2019. Vol. 30, No. 5. P. 726-736.

11. Hunter R.W, Bailey M.A., Hyperkalemia: Pathophysiology, risk factors and consequences // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019. Vol. 34, No. 7. P. III2-III11.
12. Marcoux, A. A., Tremblay, L. E., Slimani, S., Fiola, M. J., Mac-Way, F., Garneau, A. P. Molecular characteristics and physiological roles of Na⁺ -K⁺ -Cl⁻ cotransporter 2. // *Journal of cellular physiology*, 2021. Vol. 236(3), P. 1712–1729.

References

1. Bashirova ZR, Klinico-prognosticheskoe znachenie faktorov proteoliza u detey s autosomno-dominantnoy polikistoznoy boleznyu pochek [Clinical and prognostic significance of proteolysis factors in children with auto-somno-dominant polycystic kidney disease]. *Nephrology*. 2019;23(2):91-9. Russian.
2. Krutova AS, Luchaninova VN, Semeshina OV. Rol' matrichnih metalloproteinaz i ih ingibitorov v fiziopatologicheskikh procesah u detey s zabolevaniyami pochek [The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in physiopathological processes in children with kidney diseases]. *Pacific Medical Journal*. 2020;1(79):11-5. Russian.
3. Mkrtumyan AM, Markova TN, Mishchenko KN., Rol' pochek v gomeostaze gl'ukozi [The role of kidneys in glucose homeostasis]. *Problems of endocrinology*. 2017;6(63):385-391. Russian.
4. Tkachenko BI. Normal'naya fiziologiya: ucheb. posobie [Normal physiology: tutorial]. GEOTAR-Media, 2016;3:688. Russian.
5. Osipova NA, Niauri DA, Gzgyan AM, Emanuel VL. Analiz funktsional'nogo sostoyaniya pochek pri nederzhanii mochi u zhenshin [Analysis of the functional state of the kidneys in urinary incontinence in women]. *Nephrology*. 2017;1(21):73-9. Russian.
6. Runova GE, Golounina OO, Glinkina IV. Differentsial'naya diagnostika normokal'ziemicheskogo varianta pervichnogo giperparatireoza i idiopaticheskoy giperkal'ziurii na primere klinicheskogo sluchaya [Differential diagnosis of the normocalcemic variant of primary hyperparathyroidism and idiopathic hypercalciuria on the example of a clinical case]. *Problems of endocrinology*. 2020;6(66):13-17. Russian.
7. Titov VN. Inversiya predstavleniy o biologicheskoy roli sistemy renin → angiotensin II → aldosteron i funktsii arterial'nogo davleniya kak regulatora metabolizma [Inversion of ideas about the biological role of the renin → angiotensin II → aldosterone system and the function of blood pressure as a regulator of metabolism]. *Clinical laboratory diagnostics*. 2015;2(60):4-13. Russian.
8. Trisvetova EL. Gomeostaz magniya i stareniya [Magnesium homeostasis and aging]. *Medical News*. 2018;2(281):45-50. Russian.
9. Chesnokova NP, Morrison VV, Ponukalina EV, Zhevak TN., Rol' pochek v regulyazii vodno-solevogo obmena v usloviyakh normi: tipovye narusheniya funktsiy ot del'nykh komponentov nefrona v usloviyakh patologii [The role of kidneys in the regulation of water-salt metabolism in normal conditions: typical disorders of the functions of individual components of the neuron in conditions of pathology]. *Scientific Review. Medical sciences*. 2016;1:73-5. Russian.
10. Docherty MH, O'sullivan, Ferenbach DA. Cellular senescence in the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(5):726-36.
11. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: Pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(7):III2-III11.
12. Marcoux AA, Tremblay LE, Slimani S, Fiola, MJ, Mac-Way F, Garneau AP. Molecular characteristics and physiological roles of Na⁺ -K⁺ -Cl⁻ cotransporter 2. *Journal of cellular physiology*, 2021;236(3):1712–29.

Библиографическая ссылка:

Филоненко О.С. Активность металлопротеиназ 1,9, 19 и их тканевого ингибитора в сосудистом клубочке, проксимальном и дистальном канальцах нефрона у крыс при деструктивно-воспалительном процессе в системе мочеобразования // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2024. №1. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-1/3-3.pdf> (дата обращения: 17.01.2024). DOI: 10.24412/2075-4094-2024-1-3-3. EDN NUJBWR*

Bibliographic reference:

Filonenko OS. Aktivnost' metalloproteinaz 1,9, 19 i ih tkanevogo ingibitora v sosudistom klubochke, proksimal'nom i distal'nom kanal'cah nefrona u krys pri destruktivno-vozpалitel'nom processe v sisteme mocheobrazovaniya [Activity of metalloproteinases 1,9, 19 and their tissues inhibitor in choroid glomus, proximal and distal nephron tubules in rats at destructive inflammation process in the urinary system]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2024 [cited 2024 Jan 17];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-1/3-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-1-3-3. EDN NUJBWR

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-1/e2024-1.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY