

УДК 612.08

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

**М. А. Акименко, Т. С. Колмакова, О. С. Оксенюк, Ю. А. Калмыкова,
О. Б. Смирнова**

*Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия*

На экспериментальной модели изучалась динамика эндогенной интоксикации для прогноза течения обструктивной уропатии. Для достижения поставленной цели были сформированы одна контрольная и три опытных группы животных, у которых производился забор крови из краевой ушной вены на 3, 7, 14 и 21-е сутки эксперимента. В сыворотке крови определяли следующие показатели: мочевины, креатинин, общий белок, альбумин. Уровень эндогенной интоксикации оценивали по показателям молекул средней массы, циркулирующих иммунных комплексов и малонового диальдегида. Статистический анализ биохимических показателей крови и маркеров эндогенной интоксикации подтверждает возможность использования данных показателей как маркеров тяжести патологического процесса и морфофункциональных изменений в ткани обструктивного и компенсаторного органов. Полученные данные указывают на перенапряжение адаптационных механизмов, развитие окислительного стресса и демонстрируют высокий уровень эндогенной интоксикации, приводящей к структурно-метаболическим изменениям как в пораженной, так и в контрлатеральной почке.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация; эксперимент; обструкция мочевыводящих путей; молекулы средней массы; циркулирующие иммунные комплексы; малоновый диальдегид.

**M. A. Akimenko, T. S. Kolmakova, O. S. Oksenjuk, Yu. A. Kalmykova,
O. B. Smirnova. CHANGES IN INDICATORS OF ENDOGENOUS
INTOXICATION DUE TO EXPERIMENTAL URINARY TRACT OBSTRUCTION**

The development of endogenous intoxication was studied using an experimental model to predict the course of obstructive uropathy. To this end, one control and three experimental groups of animals were formed, in which blood was drawn from the marginal ear vein on the 3rd, 7th, 14th and 21st days of the experiment. The following parameters were determined in blood serum: urea, creatinine, total protein, and albumin. The level of endogenous intoxication was assessed by the indicators of medium-mass molecules, circulating immune complexes, and malondialdehyde. Statistical analysis of blood biochemical parameters and markers of endogenous intoxication confirms that these indicators are suitable as markers of the severity of the pathological process and morphofunctional changes in the tissue of the obstructed and compensatory organs. Our findings point to overstress of adaptation mechanisms, the development of oxidative stress, and reveal

a high level of endogenous intoxication, resulting in structural and metabolic changes both in the affected and in the contralateral kidney.

Key words: endogenous intoxication; experiment; urinary tract obstruction; medium-mass molecules; circulating immune complexes; malondialdehyde.

Введение

Одним из важнейших вопросов медицинской науки и клинической практики является ранняя диагностика патологии почек как определяющий фактор в выборе алгоритма лечения. К наиболее опасным относят заболевания мочевыводящей системы, вызванные обструкцией из-за длительного бессимптомного периода, приводящего к хронизации воспалительного процесса в почках, а также трудно прогнозируемого летального исхода заболевания. Современный алгоритм диагностики предусматривает использование клинико-лабораторных методов по показателям крови, мочи и УЗИ. Общеклинический анализ крови позволяет выявить наличие воспалительного процесса в организме по содержанию лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), белкам острой фазы и др. Биохимическое исследование дает возможность определить нарушение функций почек по сдвигу границ нормы мочевины, креатинина (маркер нарушения экскреторной функции почек), общего белка, альбумина [Сигитова, 2008; Урология..., 2009; Алексеев и др., 2014; Pianta et al., 2017]. УЗИ занимает первое место среди диагностических процедур, применяемых для выявления патологии почек, так как позволяет оценить размеры почек, чашечно-лоханочного аппарата и состояние паренхимы. Однако данная методика не дает информацию о накопительно-выделительной функции почек. Таким образом, стандартное клинико-лабораторное обследование не позволяет в полной мере оценить степень повреждения почек, сделать прогноз осложнений, назначить патогенетически обоснованное лечение. Вопрос поиска дополнительных маркеров, позволяющих оценить не только нарушение функций почек, но и возможности организма в целом адаптироваться к обструктивному процессу, является актуальным на протяжении многих лет [Chmielewski et al., 2014; Юрьева и др., 2015]. Современные высокотехнологичные методики дают возможность определять в крови пациентов с патологией почек биохимические маркеры поражения паренхимы, такие как эндотелин-1 (ET-1), трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), эпидермальный фактор роста (EGF), канальце-

вые ферменты [Alberti, 2012]. Однако данный алгоритм обследования не является общедоступным из-за высокой стоимости исследований и требует соответствующего высокотехнологичного приборного оснащения. В связи с этим использование в клинической практике известных доступных методов и показателей дополнительного исследования пациентов для дифференциальной диагностики не только не теряет своей актуальности, но и является необходимым условием прогноза течения социально значимых заболеваний [Kondratyuk et al., 2019]. Анализ тематической литературы [Икромов и др., 2014; Антонов, Годин, 2017] позволяет прийти к выводу, что показатели эндогенной интоксикации (ЭИ) могут использоваться для оценки как уровня повреждения органа, так и состояния организма в целом. Для характеристики почечной недостаточности широко используются показатели метаболических нарушений: содержания в крови молекул средней массы [Габриэлян и др., 1981; Габриэлян, Липатова, 1984; Карякина, Белова, 2004; Оксенюк и др., 2016; Nlandu et al., 2019] и продуктов липоокисления [Топчий и др., 2012]. В литературе широкое распространение получила концепция синдрома ЭИ как процесса в рамках системного (генерализованного) воспалительного ответа, вызванного накоплением биологически активных соединений, которые в нормальных условиях будут выделяться и/или метаболизироваться почками [Bone, 1995; Карякина, Белова, 2001]. Однако динамика этих изменений при длительной обструкции почки в настоящее время изучена недостаточно, что не дает возможности правильно оценить степень поражения органа и прогнозировать течение заболевания. Известно, что перенапряжение адаптационных механизмов, срыв компенсации, несбалансированность реакций на биомолекулярном уровне ведут к структурно-метаболическим изменениям, служащим причиной развития нарушений гомеостаза в организме [Шмойлов и др., 2012]. На основании изложенного выше актуальным является экспериментальное изучение динамики поражения почки и ответа организма в целом на это повреждение по показателям ЭИ.

Цель настоящего исследования – изучение динамики показателей ЭИ при эксперимен-

тальной обструкции мочевыводящих путей для дальнейшего прогноза течения обструктивной уропатии.

Материалы и методы

Работа выполнялась на кафедре медицинской биологии и генетики Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) с использованием материально-технической базы отдела биохимии, молекулярной биологии и клеточных технологий и отдела фундаментальной и клинической морфологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РостГМУ. Содержание, питание, уход за животными и выведение из эксперимента осуществлялись в соответствии с Правилами для проведения работ с использованием экспериментальных животных (Россия, 2010), Международными рекомендациями (этическим кодексом) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (CIOMS и ICLAS, 2012), требованиями Хельсинкской декларации (2000) и Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010). Исследования разрешены локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 21/15 от 10.12.2015).

Экспериментальная модель обструктивной уропатии (ОУ) на кроликах-самцах была выполнена по методике Е. Giamairellors-Bourbalis с соавторами [2004]. Оперативная часть эксперимента состояла из нескольких этапов. Первый этап: животных подвергали седации раствором золетила внутримышечно (15 мг/кг), далее в краевую вену уха внутривенно вводили 1% водную эмульсию пропофола (дипривана) (5,0–7,5 мг/кг). Следующий этап: через верхне-срединный абдоминальный разрез длиной 4,0 см вскрывали брюшную полость. Кишечник перемещали вправо. Левый мочеточник после визуализации на 2,5 см дистальнее лоханки окружали нитью 3/0 и подтягивали к передней брюшной стенке. Заключительный этап: оба конца нити проводили через переднюю брюшную стенку наружу и завязывали на коже (рис. 1).

Для достижения поставленной цели были сформированы одна контрольная и три опытных группы животных. Все группы состояли из кроликов-самцов в возрасте 3,5 месяца и весом 2,40–2,75 кг. Животных всех групп содержали при одинаковых условиях температуры (20–23 °С), влажности, освещения, рациона питания, с недельной адаптацией до начала эксперимента. Полная обструкция левого мо-

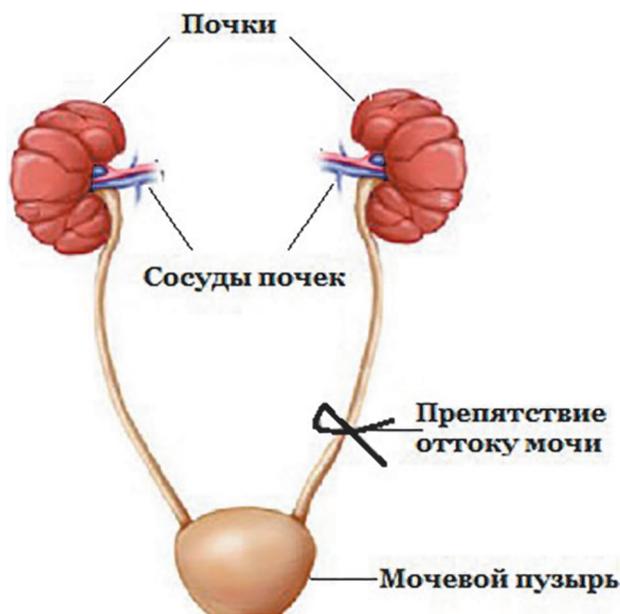


Рис. 1. Механическая обструкция левого мочеточника (схема эксперимента)

Fig. 1. Mechanical obstruction of the left ureter (experimental setup)

четочника сохранялась в течение всего эксперимента.

Для проведения биохимических исследований у животных производился забор крови из краевой ушной вены на 3, 7, 14 и 21-е сутки эксперимента. Биохимические исследования периферической крови проводили на анализаторе CHEM 7 (Erba, Чехия). В сыворотке крови определяли следующие показатели: мочевины, креатинин, общий белок, альбумин. Уровень ЭИ оценивали по показателям молекул средней массы, циркулирующих иммунных комплексов и малонового диальдегида. Измерение показателей ЭИ проводили на спектрофотометре U-2900 (Hitachi, Япония), используя методику с модификациями для детекции молекул средней массы (МСМ) при трех длинах волн: 254, 260 и 280 нм, а также определяли большие и малые циркулирующие иммунные комплексы (БИК и МИК), малоновый диальдегид (МДА) по соответствующим методикам [Стальная, Гаришвили, 1977; Николайчик и др., 1991; Обухова и др., 2007].

Сравнение медиан количественных показателей в экспериментальных группах проводилось с помощью теста Фридмана с поправкой на множественные сравнения по Холму (попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немени). Сравнение медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной проводилось с помощью теста Краскела – Уоллиса (попар-

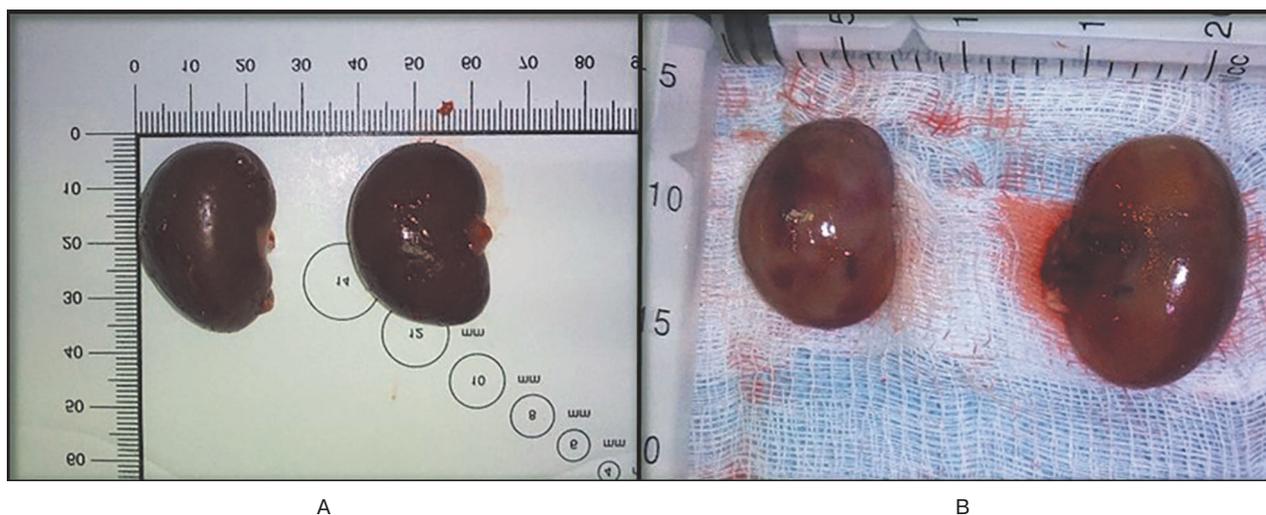


Рис. 2. Макроскопические размеры почек кроликов:

А – здоровые почки; В – 7-е сутки обструкции: слева – контрлатеральная почка, справа – обструктивная почка

Fig. 2. Macroscopic dimensions of rabbit kidneys:

А – healthy kidneys; В – on the 7th day of obstruction: on the left there is the contralateral kidney; on the right – the obstructive kidney

ные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немењи). Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Расчеты выполнялись в статистическом пакете R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

Результаты и обсуждение

Развитие гидронефроза устанавливалось макроскопическими и морфологическими исследованиями обструктивной почки. Так, уже на 7-е сутки эксперимента внешние размеры обструктивной почки превышали размеры контрлатеральной почки без видимых нарушений паренхимы и структуры коркового и мозгового вещества (рис. 2).

По мере увеличения срока обструкции макроскопические и морфологические признаки гидронефроза усиливались. К 14-м суткам в обструктивной почке отмечалось видимое расширение полости лоханки и уменьшение толщины коркового отдела почки. На 21-е сутки эксперимента зарегистрированы изменения, соответствующие стадии терминального гидронефроза, при котором имели место значительное расширение чашечно-лоханочной системы, необратимые структурные изменения (фиброз, атрофия), приводящие к снижению почечной функции.

Результаты исследования позволили установить динамику изучаемых показателей при развитии гидронефроза, вызванного обструкцией почки. Сравнением медиан количествен-

ных показателей у экспериментальных групп с контрольной выявлены значимые различия ($p < 0,05$) по семи из них: БИК, МИК, МДА, МСМ, общий белок крови, альбумин и креатинин (табл. 1). Это позволило соотнести показатели ЭИ с морфологическими изменениями почек.

В ранний послеоперационный период (3-и сутки) наблюдались изменения, вызванные оперативным вмешательством и гиповолемией. Так, хирургическая травма привела к закономерному повышению содержания мочевины и креатинина, уровень этих веществ достиг верхней границы нормы на 3-и и 7-е сутки эксперимента (рис. 3, 4).

Мочевина является одним из конечных продуктов белкового обмена, и уровень ее содержания в крови – важный индикатор того, насколько продуктивно почки справляются со своей выделительной функцией. Полученные результаты позволяют говорить о том, что уровень данного показателя будет оставаться в норме до тех пор, пока с нагрузкой в полной мере справляется контрлатеральная почка.

Креатинин, как и мочевина, является продуктом белкового распада и из организма выводится почками, поэтому его количество в крови также является важным показателем деятельности почек. Полученные данные говорят об относительном повышении уровня креатинина (на 3–7-е сутки), связанном с уменьшением объема циркулирующей плазмы в результате ее кровопотери вследствие оперативного вмешательства (рис. 4).

Таблица 1. Сравнение медиан количественных показателей на 3, 7, 14 и 21-е сутки эксперимента с контрольной группой

Table 1. Comparing quantitative parameters medians on the 3rd, 7th, 14th and 21st day of the experiment with the control group

Показатель Index	Контрольная группа Control group N=7	3-и сутки 3 rd day N=12	7-е сутки 7 th day N=12	14-е сутки 14 th day N=9	21-е сутки 21 st day N=6
БИК, усл. ед. LIC, conventional unit	20 [19; 20]	6,5 [6; 7]	11 [10; 12]	12 [12; 13]	26,5 [26; 28]
МИК, усл. ед. SIC, conventional unit	32 [31; 34]	38 [36,5; 39]	43,5 [41; 45]	73 [71; 76]	87 [83; 87]
МДА, нмоль/мл MDA, nmol/ml	2,16 [2,12; 2,47]	15,4 [14,9; 16]	17,9 [16,9; 18,8]	12,9 [12,3; 13]	14,4 [13,9; 14,8]
О. белок, г/л Total protein, g/l	65 [61; 66]	49,5 [48,8; 50,6]	52 [51,1; 53,2]	56 [54,7; 56]	60,5 [59; 63]
Альбумин, г/л Albumen, g/l	35 [33; 38]	33 [29,6; 33,7]	28,8 [25,1; 30,9]	24 [22; 26]	28,5 [28; 29]
Креатинин, ммоль/л Creatinine, mmol/l	106 [98; 123]	144 [139; 146]	128 [125; 131]	106 [102; 113]	126 [120; 132]
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	7,55 [6,54; 8,3]	8,8 [8,15; 9,2]	8,75 [7,75; 9,4]	5,9 [5,7; 6,2]	5,95 [5,7; 6,1]

Примечание. Здесь и в табл. 2: средние значения представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью теста Краскела – Уоллиса.

Note. Here and in Tab. 2: The average values are presented as a median [lower quartile; upper quartile]; the comparison was carried out using the Kruskal-Wallis test.

Снижение содержания общего белка и альбумина до нижних границ нормы свидетельствует о вовлечении белкового резерва организма в процесс заживления раны. Вместе с тем содержание общего белка в крови животных постепенно увеличивалось – с 49,5 г/л

на 3-и сутки после операции до 60,5 г/л на 21-е сутки (рис. 5).

Изменения изучаемых показателей в последующие сроки эксперимента отражают ответ организма на обструкцию почки. Уровень мочевины снижался, достигая минимальных зна-

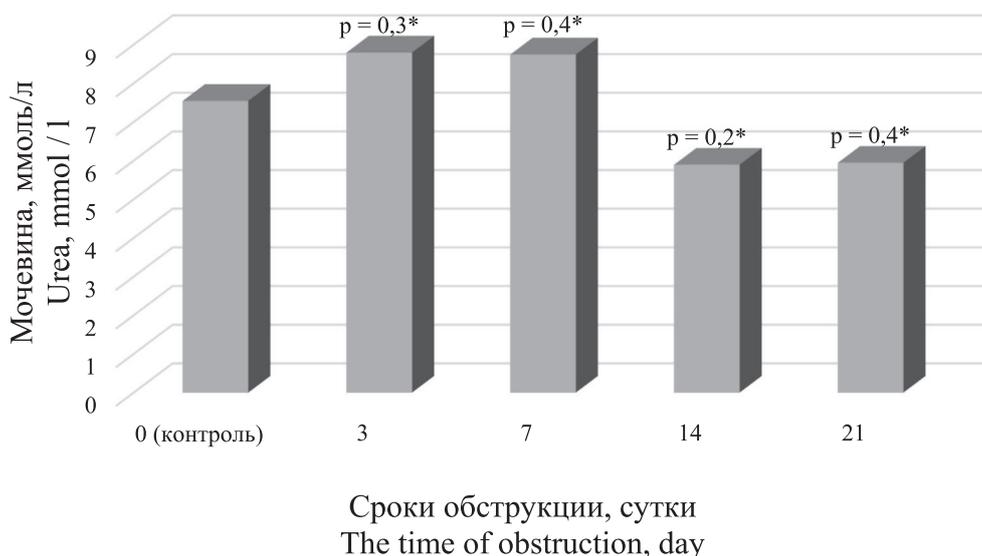


Рис. 3. Содержание мочевины в крови кроликов при обструкции мочеточника.

Здесь и далее: * – уровни статистической значимости для сравнения медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной группой

Fig. 3. Urea content in the blood of the rabbits with ureteral obstruction.

Here in after: !* – evels of statistical significance for comparing medians of quantitative indices of the experimental groups with the control group

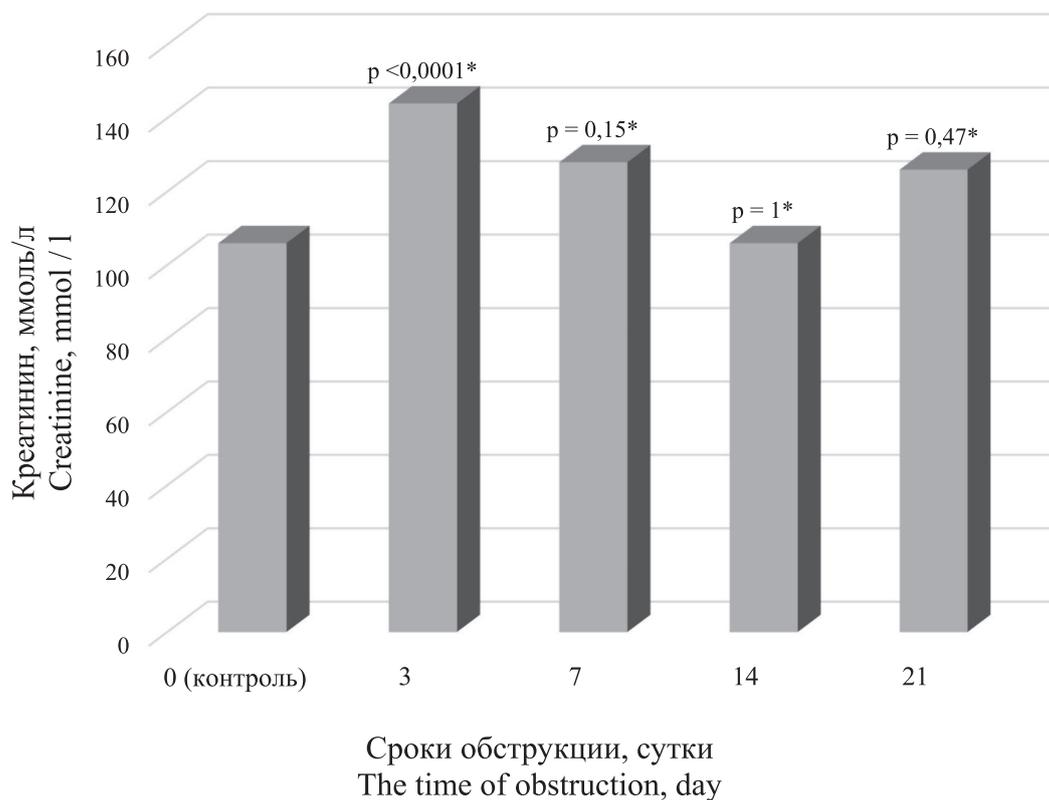


Рис. 4. Содержание креатинина в крови кроликов при обструкции мочеточника
 Fig. 4. The content of creatinine in the blood of the rabbits with ureteral obstruction

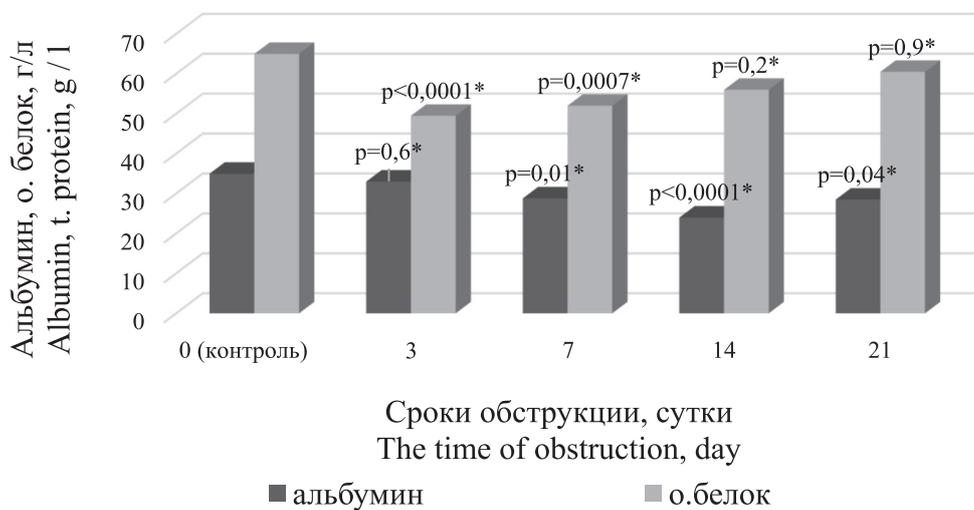


Рис. 5. Содержание альбумина и общего белка в крови кроликов при обструкции мочеточника
 Fig. 5. The content of albumin and total protein in the blood of the rabbits with ureteral obstruction

чений к концу эксперимента. Возможно, это обусловлено уменьшением субстрата, необходимого для синтеза мочевины, – с низким содержанием альбумина в крови кроликов в течение всего эксперимента (рис. 3).

Есть основания полагать, что эти изменения связаны с увеличением глобулиновой фракции,

на что косвенно указывает повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), как больших (БИК), так и малых (МИК). Содержание фракции МИК в крови кроликов повысилось значительно – от 38 усл. ед. на 3-й день эксперимента до 87 усл. ед. к 21-му дню (рис. 6).

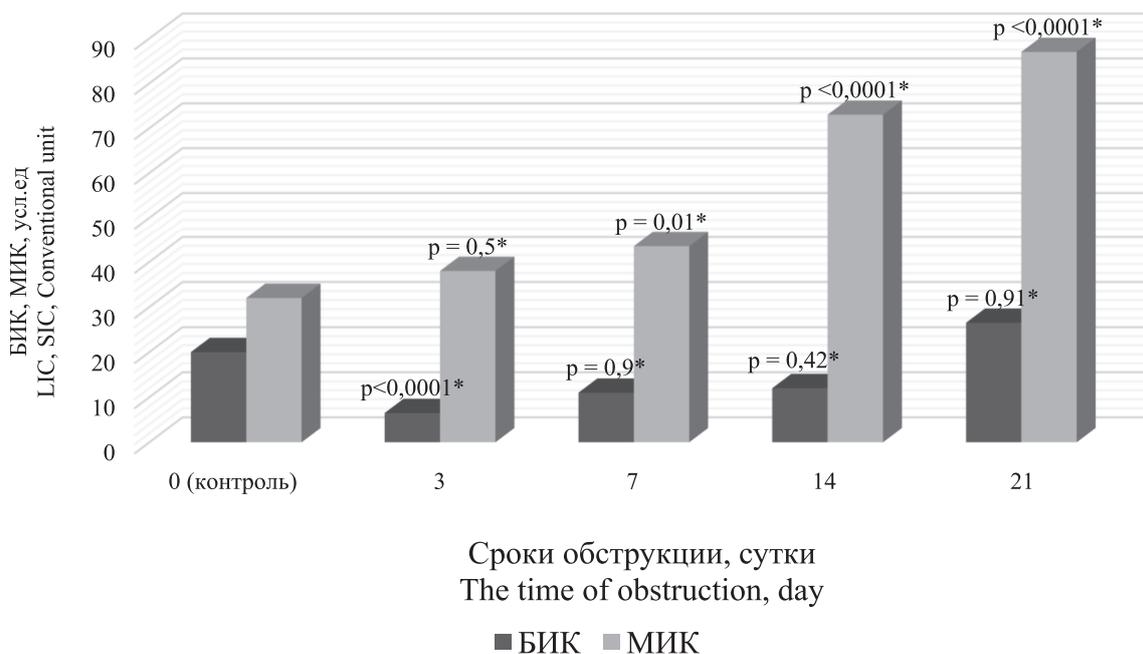


Рис. 6. Содержание БИК и МИК в крови кроликов при обструкции мочеточника
 Fig. 6. The content of the LIC and SIC in the blood of the rabbits with ureteral obstruction

Именно фракция МИК, ассоциированная с комплементом, может откладываться в периваскулярном пространстве и корковом слое почек, вызывая воспалительные процессы, и, следовательно, прогрессивное нарастание ее содержания в крови животных отражает нарушение фильтрационной функции почек. Ранее нами были описаны морфологические изменения в ткани почки, вызванные обструкцией [Акименко и др., 2017а, б]. Так, в обструктивной почке на 7-е сутки эксперимента появлялись первые адаптационные реакции без нарушения функций нефрона. Первые изменения появлялись со стороны канальцевого аппарата мозгового слоя почек в виде минимальных признаков развития межпочечного фиброза. На 14-е сутки в обструктивной почке наблюдалась кистозная трансформация клеток эпителия канальцев мозгового и коркового слоев, а также появление крупных зон межпочечного фиброза стромы. На 21-е сутки зарегистрированы необратимые повреждения паренхимы обструктивной почки в виде атрофии и межпочечного фиброза. В контрлатеральной почке в течение эксперимента отмечались изменения компенсаторного характера, связанные с повышением нагрузки на орган. Наиболее заметным морфологическим изменением контрлатеральной почки явилось возникновение в эти сроки сетчатого фиброза, локализующегося между отдельными канальцевыми структурами мозгового веще-

ства почки, с последующим развитием в нем неоангиогенеза.

Одним из показателей эндотоксемии является содержание МСМ в крови. Повышение содержания данных продуктов клеточного обмена считается закономерным при любом воспалительном процессе. Однако степень изменения их содержания может свидетельствовать о тяжести патологического процесса и возможности организма в целом формировать адаптационно-компенсаторные реакции. Существенная особенность МСМ заключается в их высокой биологической активности, они оказывают цитотоксическое и иммунодепрессивное действие (угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов). В ходе эксперимента наблюдалось повышение данного показателя, наиболее выраженное на 3-и сутки после оперативного вмешательства и на 21-е сутки эксперимента в терминальной фазе гидронефроза (более чем в два раза) (табл. 2).

МСМ₂₅₄ является наиболее токсической небелковой фракцией, состоящей из гидрофобных токсинов, обладающих высоким сродством к биологическим структурам; МСМ₂₆₀ содержит нуклеиновые кислоты; фракция МСМ₂₈₀ состоит из продуктов неполного распада белков и ароматических аминокислот. Обладая относительно небольшой молекулярной массой, в норме МСМ удаляются из организма почками путем клубочковой фильтрации, при нарушении этих процессов происходит накопление МСМ в ор-

Таблица 2. Содержание МСМ в крови кроликов в динамике обструкции мочеточника

Table 2. The content of the MWM in the rabbits blood in the dynamics of ureteral obstruction

Группы сравнения Comparison groups	Показатель Index					
	МСМ 254 нм, усл. ед. MWM 254 nanometer, conventional unit		МСМ 260 нм, усл. ед. MWM 260 nanometer, conventional unit		МСМ 280 нм, усл. ед. MWM 280 nanometer, conventional unit	
Контроль Control	15,6 [14,9; 16,6]		16,6 [15,6; 17,1]		14,5 [13,8; 15,5]	
Группа экспериментальная Experimental group						
3-и сутки 3 rd day	30,7 [29,0; 31,1]	p < 0,0001*	33,8 [32,4; 34,8]	p < 0,0001*	14,4 [13,8; 15,5]	p < 0,0001*
7-е сутки 7 th day	26,6 [25,8; 27,6]	p = 0,08*	28,6 [27,4; 29,7]	p = 0,09*	34,8 [34,2; 35,4]	p = 0,6*
14-е сутки 14 th day	25,3 [24,5; 26,4]	p = 0,43*	27,6 [26,4; 28,3]	p = 0,25*	26,1 [25,1; 27,1]	p = 0,01*
21-е сутки 21 st day	36,0 [34,7; 36,3]	p < 0,0001*	36,1 [35,8; 36,5]	p < 0,0001*	33,7 [32,9; 34,2]	p < 0,001*

анизме, что определяет многообразие клинических проявлений эндотоксикоза. Так, повышение МСМ у больных с острой почечной недостаточностью, несмотря на улучшение прочих показателей (креатинин, мочевины), является признаком неблагоприятного прогноза заболевания. Нами установлено выраженное повышение содержания МСМ трех фракций в равной степени, что указывает на повреждение цитоплазматических, мембранных и ядерных компонентов клетки. Накопление МСМ является не только маркером эндотоксикации, но и фактором, усугубляющим течение патологического процесса, – МСМ приобретают роль вторичных токсинов, которые вызывают нарушение гистогематического барьера, ингибируют мито-

хондриальные процессы окисления, нарушают транспорт веществ через мембрану.

К числу наиболее токсичных для клеточных компонентов относится малоновый диальдегид (МДА). Значительное увеличение МДА наблюдалось на 7-е сутки эксперимента – с 2,16 до 17,9 нмоль/мл (рис. 7), что говорит о высокой активности свободнорадикального окисления в тканях обструктивной почки. Через две недели эксперимента наблюдалось снижение содержания мочевины, МДА, креатинина и альбумина в крови по сравнению с острым послеоперационным периодом (3–7-е сутки), что совпадает с началом формирования компенсаторных механизмов в контрлатеральной почке и усилением ее функции, сопровождающееся

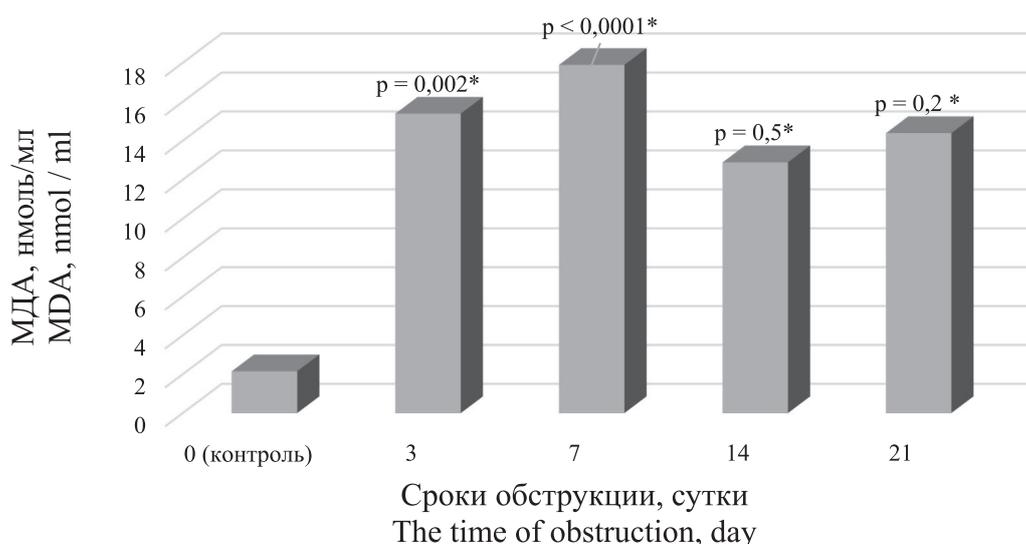


Рис. 7. Содержание МДА в крови кроликов при обструкции мочеточника

Fig. 7. MDA content in the blood of the rabbits with ureteral obstruction

дисбалансом окислительно-восстановительных процессов в ткани. Подтверждением этому служат установленные ранее морфологические изменения в контрлатеральной почке [Акименко и др., 2017б].

На 21-е сутки эксперимента регистрировались повышенные значения общего белка крови, МСМ, МИК и БИК по сравнению с остальными периодами (3, 7 и 14-е сутки). Циркулирующие иммунные комплексы состоят из специфических иммуноглобулинов, компонентов комплемента и антигена, большая часть выводится через печень и селезенку, остальные захватываются и перевариваются фагоцитами. Если фагоциты и органы выведения не справляются со своими функциями в полной мере, то происходит накопление ЦИК в тканях и органах, в частности в почечных клубочках, что приводит к повреждению ткани почки и развитию воспаления.

Заключение

Полученные нами данные указывают на перенапряжение адаптационных механизмов, развитие окислительного стресса и демонстрируют высокий уровень эндогенной интоксикации, приводящей к структурно-метаболическим изменениям как в пораженной, так и в контрлатеральной почке. Анализ биохимических показателей крови и маркеров ЭИ подтверждает возможность их использования для диагностики тяжести течения и прогноза исхода заболевания, так как адекватно отражает морфофункциональные изменения в ткани обструктивного и компенсаторного органов.

Изучение динамики показателей ЭИ позволило выделить ключевые этапы развития эндотоксемии при обструктивной уропатии. Так, в начальные сроки развития патологии регистрировались закономерные изменения, отражающие формирование адаптационных процессов в ответ на повреждение. К числу наиболее существенных изменений этого периода следует отнести накопление продуктов свободнорадикального окисления и повышение содержания креатинина и МСМ. По мере увеличения срока обструкции и усиления морфологических нарушений обструктивной почки в крови регистрируется резкое повышение содержания МИК, снижение содержания мочевины и альбумина. При появлении признаков необратимых морфологических изменений в структуре почки отмечалось резкое повышение содержания МСМ всех трех фракций, МИК и БИК на фоне низкого уровня альбумина и мочевины.

Работа осуществлялась при финансовой поддержке из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка способов морфологической и молекулярно-генетической оценки риска развития и прогрессии хронической болезни почек».

Литература

- Акименко М. А., Тодоров С. С., Колмакова Т. С. Динамика морфологических адаптационно-компенсаторных изменений в ткани почки при обструкции мочеточников в эксперименте // Нефрология. 2017а. Т. 21, № 5. С. 71–75. doi: 24884/1561-6274-2017-21-5-100-108
- Акименко М. А., Тодоров С. С., Колмакова Т. С. Динамика морфологических адаптационно-компенсаторных изменений в ткани контрлатеральной почки при обструкции мочеточников в эксперименте // Нефрология. 2017б. Т. 21, № 5. С. 80–84. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-119-124
- Алексеев А. В., Гильманов А. Ж., Гатиятуллина Р. С., Ракипов И. Г. Современные биомаркеры острого повреждения почек // Практическая медицина. 2014. № 3. С. 22–27.
- Антонов А. Г., Годин М. К. Возможности использования маркеров воспаления при мочекаменной болезни, осложненной пиелонефритом // Дальневосточный медицинский журнал. 2017. № 2. С. 93–98.
- Габриэлян Н. И., Дмитриев А. А., Кулаков Г. П., Мекикян А. М., Щербанева О. И. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях // Клиническая медицина. 1981. № 9. С. 38–42.
- Габриэлян Н. И., Липатова В. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лабораторное дело. 1984. № 3. С. 138–140.
- Икромов Т. Ш., Ибодов Х. И., Ибодов Н. С. Изучение эндогенной интоксикации и ее коррекция у детей с мочекаменной болезнью // Детская хирургия. 2014. № 6. С. 32–34.
- Карякина Е. В., Белова С. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 3. С. 3–8.
- Карякина Е. В., Белова С. В. Особенности патогенетических механизмов эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2001. № 1. С. 5–10.
- Николайчик В. В., Моин В. М., Кирковский В. В., Мазур Л. И., Лобачева Г. А. Способ определения «средних молекул» // Лабораторное дело. 1991. № 10. С. 13–18.
- Обухова Л. М., Ведунова М. В., Конторщикова К. Н., Добротина Н. А. Морфофизиологический анализ плазмы крови при эндогенной интоксикации // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. 2007. № 6. С. 104–107.

Оксенюк О. С., Калмыкова Ю. А., Смирнова О. Б., Пасечник Д. Г. Роль окислительного стресса в развитии хронической болезни почек и способы его оценки // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016. № 1. С. 15–24.

Сигитова О. Н. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике // Вестник современной клинической медицины. 2008. № 1. С. 83–87.

Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. 1977. С. 66–68.

Топчий К. И., Кириенко А. Н., Щенявская Е. Н., Лесовая А. В., Несен А. А., Гридасова Л. Н. Процессы переписного окисления липидов у больных хронической болезнью почек в динамике лечения ингибиторами АПФ и блокаторами АРА // Научные ведомости. Сер. Медицина. Фармация. 2012. № 10. С. 24–28.

Урология. Национальное руководство / Под ред. Н. А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 370.

Шмойлов Д. К., Каримов И. З., Одинец Т. Н. Патогенетическая роль эндогенной интоксикации // Лабораторная диагностика. 2012. № 2. С. 65–69.

Юрьева Э. А., Сухоруков В. С., Воздвиженская Е. С., Новикова Н. Н., Длин В. В. Эндогенная интоксикация в патогенезе нефропатий // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. № 60. С. 22–25.

Alberti C. Congenital ureteropelvic junction obstruction: physiopathology, decoupling of tout court pelvic dilatation-obstruction semantic connection, biomar-

kers to predict renal damage evolution // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2012. No. 16(2). P. 213–219.

Bone R. S. Sepsis, sepsis syndrome, and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) Gulliver in Laputa // JAMA. 1995. No. 73. P. 155–156. doi: 10.1001/jama.1995.03520260077036

Chmielewski M., Cohen G., Wiecek A., JesúsCar-rero J. The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? // SeminNephrol. 2014. No. 34. P. 118–34. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.005

Giamarellos-Bourboulis E. J., Adamis T, Laoutaris G., Sabracos L., Kousoulas V., Mouktaroudi M., Perrea D., Karayannacos P. E., Giamarelou H. Immunomodulatory clarithromycin treatment of experimental sepsis and acute pyelonephritis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* // Antimicrob. Agents Chemother. 2004. No. 48. P. 93–99. doi: 10.1128/AAC.48.1.93-99.2004

Kondratyuk M. O., Sorokopud O. O., Stril'chuk L. M., Zhakun I. B., Slaba O. R., Besh O. M., Radchenko O. M., Leshchuk Y. L. Chronic heart failure course prognosis depending on body weight and endogenous intoxication syndrome // Wiad Lek. 2019. No. 72(4). P. 527–531.

Nlandu Y., Padden M., Seidowsky A., Hamaz S., Vilaine É., Cheddani L., Essig M., Massy Z. A. Middle-molecule uremic toxins: A renewed interest // Nephrol. Ther. 2019. No. 15(2). P. 82–90. doi: 10.1016/j.nephro.2018.09.003

Pianta T. J., Succar L., Davidson T., Buckley N. A., Endre Z. H. Monitoring treatment of acute kidney injury with damage biomarkers // Toxicol. Lett. 2017. No. 268. P. 63–70. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.01.001

Поступила в редакцию 16.07.2019

References

Akimenko M. A., Todorov S. S., Kolmakova T. S. Dinamika morfoloģicheskikh adaptatsionno-kompensatornykh izmenenii v tkani pochki pri obstruktsii mochetochnikov v eksperimente [Dynamics of morphological adaptation-compensatory changes in the tissues of the kidney during ureter obstruction in the experiment]. *Nefrologiya* [Nephrology]. 2017. No. 5. P. 71–75.

Akimenko M. A., Todorov S. S., Kolmakova T. S. Dinamika morfoloģicheskikh adaptatsionno-kompensatornykh izmenenii v tkani kontrilateral'noi pochki pri obstruktsii mochetochnikov v eksperimente [Dynamics of morphological adaptation-compensatory changes in the contralateral kidney tissue during ureteral obstruction in the experiment]. *Nefrologiya* [Nephrology]. 2017. No. 5. P. 80–84.

Alekseev A. V., Gilmanov A. J., Gatiyatullina R. S., Rakipov I. G. Sovremennye biomarkery ostrogo povrezhdeniya pochek [Modern biomarkers of acute kidney injury]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical Medicine]. 2014. No. 3. P. 22–27.

Antonov A. G., Godin M. K. Vozmozhnosti ispol'zovaniya markerov vospaleniya pri mochekamennoi bolezni, oslozhnennoi pielonefritom [Renal tissue damage markers in urolithiasis complicated by pyelonephritis]. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurn.* [Far East Medical J.]. 2017. No. 2. P. 93–98.

Gabrielyan N. I., Dmitriev A. A., Kulakov G. P., Mekikyan A. M., Shcherbaneva O. I. Diagnosticheskaya tsennost' opredeleniya srednikh molekul v plazme krovi pri nefrologicheskikh zabolevaniyakh [Diagnostic value of middle molecules determination in blood plasma in renal diseases]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine]. 1981. No. 9. P. 38–42.

Gabrielyan N. I., Lipatova V. I. Opyt ispol'zovaniya pokazatelya srednikh molekul v krovi dlya diagnostiki nefrologicheskikh zabolevaniy u detei [Experience of using the index of middle molecules in the blood for the diagnosis of nephrological diseases in children]. *Lab. delo* [Lab. Science]. 1984. No. 3. P. 138–140.

Ikromov T. Sh., Ibodov Kh. I., Ibodov N. S. Izuchenie endogennoi intoksikatsii i ee korrektsiya u detei s mochekamennoi boleznyu [Study of endogenous intoxication and its correction in children with urolithiasis]. *Detskaya khirurgiya* [Pediatric Surgery]. 2014. No. 6. P. 32–34.

Karyakina E. V., Belova S. V. Molekuly srednei massy kak integral'nyi pokazatel' metabolicheskikh narushenii (obzor literatury) [Medium mass molecules as an integral indicator of metabolic disorders (a literature review)]. *Klinich. lab. diagnostika* [Clinical Lab. Diagnostics]. 2004. No. 3. P. 3–8.

Karyakina E. V., Belova S. V. Osobennosti patogene-ticheskikh mekhanizmov endogennoi intoksikatsii u

bol'nykh revmatoidnym artritom [Features of pathogenetic mechanisms of endogenous intoxication in patients with rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Scientific and Practical Rheumatology]. 2001. No. 1. P. 5–10.

Nikolaichik V. V., Moin V. M., Kirkovskii V. V., Mazur L. I., Lobacheva G. A. Sposob opredeleniya "srednikh molekul" [A method for determining the "middle molecules"]. *Lab. delo* [Lab. Science]. 1991. No. 10. P. 13–18.

Obukhova L. M., Vedunova M. V., Kontorshchikova K. N., Dobrotina N. A. Morfofiziologicheskii analiz plazmy krovi pri endogennoi intoksikatsii [Morphophysiological plasma analysis with endogenous intoxication]. *Vestnik Nizhegorodskogo univ. im. N. I. Lobachevskogo* [Bull. Lobachevsky State Univ. Nizhny Novgorod]. 2007. No. 6. P. 104–107.

Oksenyuk O. S., Kalmykova Y. A., Smirnova O. B., Pasechnik D. G. Rol' okislitel'nogo stressa v razvitiikhronicheskoi bolezni pochek i sposoby ego otsenki [The role of oxidative stress in the development of chronic kidney disease and methods of its evaluation]. *Zhurn. fund. meditsiny i biol.* [J. Fund. Medicine and Biol.]. 2016. No. 1. P. 15–24.

Shmoilov D. K., Karimov I. Z., Odinets T. N. Patogeneticheskaya rol' endogennoi intoksikatsii [Pathogenetic role of endogenous intoxication]. *Lab. diagnostika* [Lab. Diagnostics]. 2012. No. 2. P. 65–69.

Sigitova O. N. Khronicheskaya bolezni' pochek i khronicheskaya pochechnaya nedostatochnost': sovremennye podkhody k terminologii, klassifikatsii i diagnostike [Chronic kidney disease and chronic kidney failure: modern approaches to terminology, classification, and diagnosis]. *Vestnik sovr. klinich. meditsiny* [Bull. Modern Clinical Medicine]. 2008. No. 1. P. 83–87.

Stal'naya I. D., Garishvili T. G. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoi kisloty [Method for determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid]. *Sovr. metody v biokhimi* [Modern Methods in Biochem.]. 1977. P. 66–68.

Topchii K. I., Kirienko A. N., Shchenyavskaya E. N., Lesovaya A. V., Nessen, A. A., Gridasova L. N. Protsessy perezpisnogo okisleniya lipidov u bol'nykh khronicheskoi bolezni'yu pochek v dinamike lecheniya ingibitorami APF i blokatorami ARA [Processes of lipid peroxidation in patients with chronic kidney disease in the dynamics of treatment with ACE inhibitors and ARA blockers. Scientific reports]. *Nauchnye vedomosti. Ser. Meditsina.*

Farmatsiya [Scientific Bull. Medicine. Pharmacy]. 2012. No. 10. P. 24–28.

Urologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Urology: State guidelines]. Ed. N. A. Lopatkin. Moscow, 2009. P. 370.

Yurieva E. A., Sukhorukov V. S., Vozdvizhenskaya E. S., Novikova N. N., Dlin V. V. Endogennaya intoksikatsiya v patogeneze nefropatii [Endogenous intoxication in the pathogenesis of nephropathy]. *Klinich. lab. diagnostika* [Clinical Lab. Diagnostics]. 2015. No. 60. P. 22–25.

Alberti C. Congenital ureteropelvic junction obstruction: physiopathology, decoupling of tout court pelvic dilatation-obstruction semantic connection, biomarkers to predict renal damage evolution. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012. No. 16(2). P. 213–219.

Bone R. S. Sepsis, sepsis syndrome, and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) Gulliver in Laputa. *JAMA.* 1995. No. 73. P. 155–156. doi: 10.1001/jama.1995.03520260077036

Chmielewski M., Cohen G., Wiecek A., JesúsCarero J. The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? *Semin. Nephrol.* 2014. No. 34. P. 118–34. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.005

Giamarellos-Bourboulis E. J., Adamis T., Laoutaris G., Sabracos L., Koussoulas V., Mouktaroudi M., Perrea D., Karayannacos P. E., Giamarellou H. Immunomodulatory clarithromycin treatment of experimental sepsis and acute pyelonephritis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. No. 48. P. 93–99. doi: 10.1128/AAC.48.1.93-99.2004

Kondratyuk M. O., Sorokopud O. O., Stril'chuk L. M., Zhakun I. B., Slaba O. R., Besh O. M., Radchenko O. M., Leshchuk Y. L. Chronic heart failure course prognosis depending on body weight and endogenous intoxication syndrome. *Wiad Lek.* 2019. No. 72(4). P. 527–531.

Nlandu Y., Padden M., Seidowsky A., Hamaz S., Vilaine É., Cheddani L., Essig M., Massy Z. A. Middle-molecule uremic toxins: A renewed interest. *Nephrol. Ther.* 2019. No. 15(2). P. 82–90. doi: 10.1016/j.nephro.2018.09.003

Pianta T. J., Succar L., Davidson T., Buckley N. A., Endre Z. H. Monitoring treatment of acute kidney injury with damage biomarkers. *Toxicol. Lett.* 2017. No. 268. P. 63–70. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.01.001

Received July 16, 2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Акименко Марина Анатольевна

аспирант, ассистент кафедры медицинской биологии и генетики
Ростовский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения РФ
Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022
эл. почта: akimenkoma@yandex.ru
тел.: (863) 2504200

CONTRIBUTORS:

Akimenko, Marina

Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
29 Nakhichevansky Pereulok, 344022 Rostov-on-Don, Russia
e-mail: akimenkoma@yandex.ru
tel.: (863) 2504200

Колмакова Татьяна Сергеевна

заведующая каф. медицинской биологии и генетики,
д. б. н., доцент
Ростовский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения РФ
Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022
эл. почта: tat_kolmakova@mail.ru
тел.: (863) 2504200

Оксенюк Оксана Станиславовна

руководитель центральной научно-исследовательской
лаборатории, к. м. н.
Ростовский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения РФ
Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022
эл. почта: oksenuk_o@bk.ru
тел.: (863) 2504200

Калмыкова Юлия Александровна

старший научный сотрудник центральной научно-
исследовательской лаборатории, к. б. н.
Ростовский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения РФ
Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022
эл. почта: okt@rostgmu.ru
тел.: (863) 2504200

Смирнова Ольга Борисовна

старший научный сотрудник центральной научно-
исследовательской лаборатории, к. б. н.
Ростовский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения РФ
Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022
эл. почта: okt@rostgmu.ru
тел.: (863) 2504200

Kolmakova, Tatyana

Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
29 Nakhichevansky Pereulok, 344022 Rostov-on-Don, Russia
e-mail: tat_kolmakova@mail.ru
tel.: (863) 2504200

Oksenjuk, Oksana

Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
29 Nakhichevansky Pereulok, 344022 Rostov-on-Don, Russia
e-mail: oksenuk_o@bk.ru
tel.: (863) 2504200

Kalmykova, Yulia

Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
29 Nakhichevansky Pereulok, 344022 Rostov-on-Don, Russia
e-mail: okt@rostgmu.ru
tel.: (863) 2504200

Smirnova, Olga

Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
29 Nakhichevansky Pereulok, 344022 Rostov-on-Don, Russia
e-mail: okt@rostgmu.ru
tel.: (863) 2504200