

УДК 615.254.4 : 59.089

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАННЕМУ ВЫЯВЛЕНИЮ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ТОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА НА ОСНОВЕ ДИНАМИКИ НЕКОТОРЫХ БИОМАРКЕРОВ

К.В. Сивак¹, Т.Н. Саватеева-Любимова¹,
Т.А. Гуськова²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России), 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского, 150010, г. Ярославль, Российская Федерация

В статье представлены результаты экспериментального токсикологического исследования при отравлении крыс уранил ацетатом дигидратом (300 мг/кг массы тела). Целью данного исследования являлась разработка методических подходов к раннему выявлению острого повреждения почек токсического генеза на основе динамики ряда биомаркеров на 1, 3 и 7 сутки после введения нефротоксина. Для почечных биомаркеров, отражающих величину скорости клубочковой фильтрации (креатинин в крови, cutoff 112,77 мкмоль/л), механизм гибели клеток (ТРА в моче, cutoff 5,28 мЕ/мл), дистрофические изменения и регенерацию (KIM-1 в моче, cutoff 0,28 нг/мл; значения выше 8,2 нг/мл имели прогностическое в отношении летального эффекта значение), воспалительную инфильтрацию и индукцию репарации ткани (MCP-1 в моче, cutoff 11,70 пг/мл и TGF-β1 в моче, cutoff 34,33 пг/мл) определены чувствительность и специфичность. По последовательности увеличения уровня в моче изученные биомаркеры можно расположить в следующий ряд: ранняя стадия – ТРА; стадия нарастания некроза и лейкоцитарной инфильтрации – KIM-1, MCP-1, креатинин; стадия глубоких некротических изменений – TGF-β1. Изученные маркеры представляют интерес для использования в качестве диагностических средств при определении стадии патологии почек при отравлении нефротоксичными веществами.

Ключевые слова: острое повреждение почек, уран, биомаркеры, крысы, моча, креатинин, ТРА, KIM-1, MCP-1, TGF-β1.

Введение. Острое повреждение почек (ОПП), описываемое как острое снижение почечных функций и проявляющееся изменениями диуреза и биохимических параметров крови, в соответствии с критериями RIFLE/AKIN имеет тяжелые клинические последствия, однако случаи ОПП при отравлениях или передозировке лекарственных препаратов не были включены в анализ KDIGO [1]. В тоже время острые отравления, как заболевания, вызванные внешними причинами, наряду с травмами, вносят существенный вклад в структуру общей заболеваемости населения Российской Федерации. Ренальную форму ОПП вызывают прямые нефротоксины и, по частоте возникновения, этот вариант патологии

встречается в 25-40% всех случаев острой почечной недостаточности (ОПН). Морфологически поражение почек при ренальной ОПН выражается в виде острого канальцевого некроза (ОКН), часто диффузного в обеих почках. ОКН многократно увеличивает смертность, как в терапевтической, так и хирургической клинике [2]. Нарастание креатинина, применяемого в критериях RIFLE/AKIN, происходит при снижении СКФ более чем на 50%, то есть по этому показателю можно судить о развитии ОПП на стадии, когда функции почек нарушены из-за грубых патоморфологических изменений. В связи с этим поиск, отбор и активная клиническая апробация новых высокочувствительных и специфичных для по-

Сивак Константин Владимирович (Sivak Konstantin Vladimirovich), кандидат биологических наук, заведующий отделом доклинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, kvsivak@gmail.com

Саватеева-Любимова Татьяна Николаевна (Savateeva-Lyubimova Tatiana Nikolaevna), доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, drugs_safety@mail.ru

Гуськова Татьяна Анатольевна (Gus'kova Tatyana Anatolevna), заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель Председателя Всероссийской общественной организации токсикологов, ведущий научный сотрудник отдела доклинических исследований Центра трансфера фармацевтических технологий имени М. В. Дорогова, tagus@rambler.ru

ражения почек биомаркеров являются актуальными задачами здравоохранения [3 - 7].

Целью данного исследования являлась разработка методических подходов к раннему выявлению ОПП токсического генеза на основе кинетики некоторых биомаркеров. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи: провести анализ потенциальных почечных биомаркеров по базе данных PubMed; смоделировать острое отравление нефротоксичным веществом на лабораторных животных; провести забор биологического материала и анализ уровня биомаркеров; оценить чувствительность и специфичность биомаркеров в динамике; оценить морфологические изменения в почках.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на 48 особях самок крыс Sprague-Dawley с массой тела 175-199 г, полученных из питомника лабораторных животных «Пушино». Экспериментальное исследование проведено в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными и регулирующими актами, категория боли: D – боль и страдания, облегчаемые надлежащим способом (применялся ксилазин и золетил) [8]. Крысы были разделены на 2 группы: 1 группа – интактные животные (12 особей), 2 группа – животные с индуцированным ОПП (36 особей). Для моделирования ОПП животных за 10 ч лишали корма и вводили однократно через атравматический зонд в желудок раствор дигидрата ацетата уранила в дозе 300 мг/кг ($1,5 \times LD_{50}$). Уран – типичный нефротоксин, ингибирующий натрий-зависимый транспорт глюкозы и неорганического фосфата, АТФ-азы, гексокиназу в клетках нефротелия. В результате поражения почечных канальцев нефронов развивается ОПП [9]. Для сбора мочи животных помещали на 16 часов в метаболические клетки Tecniplast Gazzada (Италия) при свободном доступе к воде. Мочу крыс собирали с добавлением консерванта ProClin-300 (Sigma-Aldrich) 5 мкл на 10 мл для предотвращения протеолиза и бактериального роста, центрифугировали 5 минут при скорости $400 \times g$, в супернатанте определяли уровень креатинина, белка и мочевых маркеров методом иммуноферментного анализа ELISA: тканевого полипептидного антигена (ТРА, фирма Cusabio), молекулы повреждения почек (KIM-1, фирма BioAssay Works), моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP-1, фирма Cusabio) и трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β 1, фирма Cusabio). С целью проведения биохимических исследований у этих же животных отбирали образцы крови из хвостовой вены. В сыворотке крови показатели определяли энзиматическим методом с помощью наборов Fluitest UREA фирмы Analyticon и Креатинин-ПАП-Ново Вектор-Бест на автоматиче-

ском биохимическом анализаторе Keylab (BPC BioSed srl). Эвтаназию проводили путем одномоментной декапитации под легким наркозом (применялся ксилазин и золетил). При вскрытии тел погибших или выведенных из эксперимента после запланированной эвтаназии крыс почки извлекали из забрюшинного пространства, осматривали макроскопически, фотографировали, взвешивали и фиксировали в 10% нейтральном забуференном растворе формалина для последующего гистопатологического изучения по стандартной методике. Гистологические срезы почек толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, заключали под покровное стекло и изучали на светооптическом микроскопе Leica DM1000. Обработка данных выполнялась с использованием пакета статистических программ GraphPadPrism 6.0 (США). Для регистрируемых количественных переменных рассчитывали параметры описательной статистики, проводили анализ классификаций с построением ROC-кривых и расчетом площади под кривыми (AUC) и дискриминационного уровня cutoff. Данные представлены в виде среднего (M) и его ошибки ($\pm SEM$), 95% доверительного интервала. Отличия между выборками оценивали с помощью непараметрических критериев Краскела-Уоллиса и Данна (при неравных выборках) и считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ новых научных публикаций по ранней диагностике нефротоксичности химических веществ и лекарственных препаратов показал перспективность ряда биомаркеров, проходящих апробацию в мировой клинической практике: креатинин («золотой стандарт»), KIM-1, MCP-1, TGF и ТРА. Применение консерванта ProClin-300 во время сбора суточной мочи существенно сохраняло пептидные биомаркеры от их ферментативной деградации под действием микробной обсемененности при отсутствии влияния на методику анализа (пре- и аналитические факторы). Аналитические параметры методик для оцениваемых биомаркеров были приемлемыми за счет использования видоспецифичных моноклональных антител и составили: ТРА – определяемый диапазон 0,78-50,00 мЕ/мл, чувствительность 0,195 мЕ/мл, специфичность – цитокератины 8,18 и 19 крыс, прецизионность внутрисерийная менее 8%, межсерийная – менее 10%; KIM-1 – диапазон 0,15-20,00 нг/мл, чувствительность 80 пг/мл, специфичность – трансмембранный структурный гликопротеин проксимальный канальцев нефрона почки крыс, прецизионность внутрисерийная менее 15%; MCP-1 – диапазон 3,12-200,00 пг/мл, чувствительность 0,78 пг/мл, специфичность – моноцитарный хемоаттрактантный белок и активирующий фактор MCP-1/MCAF крыс

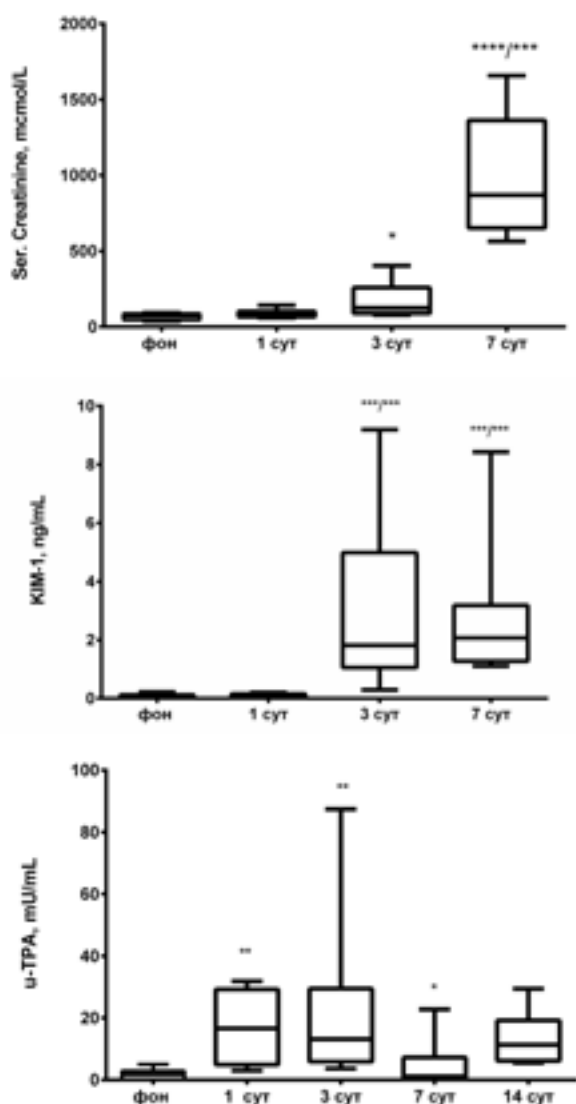


Рис. 1. Динамика сывороточного креатинина, уровня молекулы повреждения почек KIM-1 и тканевого полипептидного антигена ТРА в моче крыс с острым повреждением почек токсического генеза

сы, прецизионность внутрисерийная менее 8%, межсерийная – менее 10%; TGF- β 1 – диапазон 6,25-400,00 пг/мл, чувствительность 1,56 пг/мл, специфичность – трансформирующий ростовой фактор бета-1 крысы, прецизионность внутрисерийная менее 8%, межсерийная – менее 10%.

Полученные данные представлены на рисунках 1 и 2. Анализ совокупности клинических признаков (снижение массы тела, потребления корма, двигательной активности) свидетельствовал о развитии у животных, получавших раствор уранил ацетата дигидрата, выраженной интоксикации. На фоне необратимого повреждения почек наблюдали симметричный кортикальный некроз

(почечный вариант танатогенеза) на 10 сутки у 3 из 12 крыс: на вскрытии околопочечная жировая клетчатка была в стадии лизиса, пространство между капсулой и тканью почек с аутолитическими изменениями заполнено приблизительно 2-2,5 мл жидкости (транссудат), микроскопически – коагуляционный некроз всех элементов коркового слоя обеих почек.

Для классификации образцов на «здоровые» и «больные» был вычислен дискриминационный уровень cutoff, выше значения которого расположены все образцы с явной патологией, а ниже – здоровые. По результатам анализа ROC-кривых отбирали только достоверные значения с AUC выше 0,5, характеризующие высокий уровень чувствительности и специфичности. Исследование динамики уровня мочевых маркеров показало, что ТРА существенно увеличивался уже в первые сутки после отравления ураном и статистически значимо отличался от фоновых значений у интактных крыс на 1, 3 и 7 сутки после введения нефротоксина. Экспериментально установленный cutoff ТРА составил 5,28 мЕ/мл. Количество животных с уровнем ТРА выше cutoff – 9 из 12 на 1 и 3 сутки, 4 из 12 на 7 сутки и 8 из 12 на 14 сутки. Анализ ROC-кривых показал, что площадь AUC на 1 сутки – 0,96 ($p=0,000111$), чувствительность 70,4%, специфичность 82,9%, на 3 сутки – 0,97 ($p<0,0001$), чувствительность 70,8%, специфичность 83,3%. Уровень KIM-1 существенно увеличивался только на 3 сутки ОПП токсического генеза и статистически значимо отличался от фоновых значений у интактных крыс на 3 и 7 сутки эксперимента. Экспериментально установленный cutoff KIM-1 – 0,28 нг/мл. Количество животных с уровнем KIM-1 выше cutoff – 12 из 12 на 3 и 7 сутки, при этом значения выше 8,2 нг/мл на 7 сутки имели прогностическое в отношении летального эффекта значение. Площадь AUC ROC-кривых на 3 сутки – 0,99 ($p<0,0001$), чувствительность 71,0%, специфичность 87,7%, на 7 сутки – 0,99 ($p<0,0001$), чувствительность 71,1%, специфичность 87,7%. Несмотря на описываемое в литературе раннее появление KIM-1 в моче, статистически достоверного увеличения его концентрации в первые сутки после отравления отмечено не было. Мочевая экскреция MCP-1 характеризовалась статистически достоверным увеличением концентрации на 3 и 7 сутки эксперимента. Экспериментально установленный cutoff MCP-1 – 11,70 пг/мл. Количество животных с уровнем MCP-1 выше cutoff – 1 из 12 на 1 сутки, 11 из 12 на 3 сутки и 10 из 12 на 7 сутки после введения нефротоксина. Площадь AUC ROC-кривых на 3 сутки – 0,96 ($p=0,000111$), чувствительность 60,5%, специфичность 93,9%, на 7 сутки – 0,99 ($p<0,0001$), чувствительность 62,1%, специфичность 95,6%. Экскреция TGF- β 1 харак-

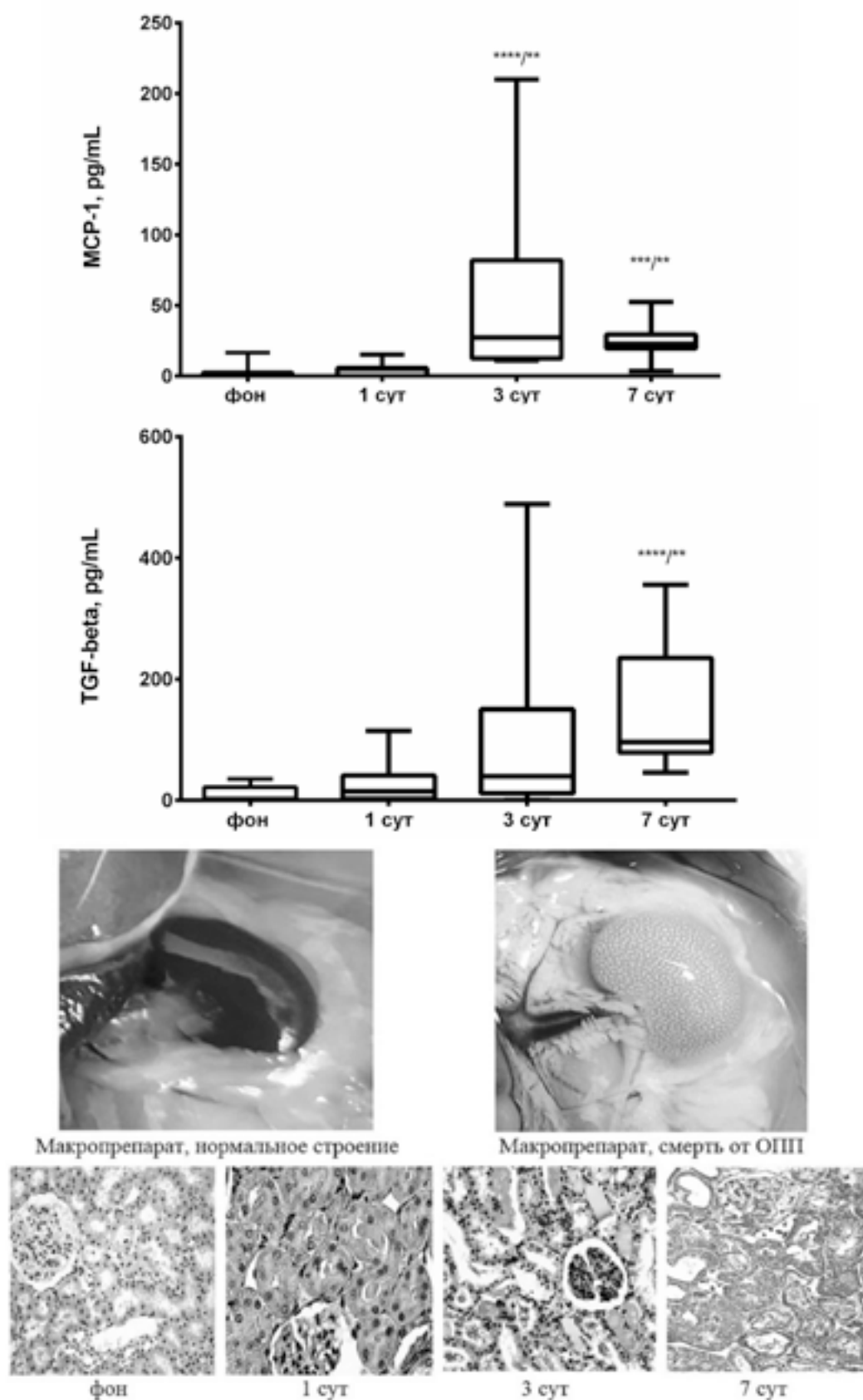


Рис. 2. Динамика уровня моноцитарного хемоаттрактантного белка MCP-1 и трансформирующего ростового фактора TGF- β 1 в моче крыс с острым повреждением почек токсического генеза. Динамика морфологических изменений в почках (внизу). Окраска Гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

теризовалась статистически достоверным увеличением концентрации на 3 и 7 сутки эксперимента. Экспериментально установленный cutoff TGF- β 1 – 34,33 пг/мл. Количество животных с уровнем TGF- β 1 выше cutoff – 3 из 12 на 1 сутки, 6 из 12 на 3 сутки и 12 из 12 на 7 сутки после введения нефротоксина. Анализ ROC-кривых показал, что площадь AUC на 3 сутки – 0,81 ($p=0,0111$), чувствительность 60,2%, специфичность 76,4%, на 7 сутки – 0,99 ($p<0,0001$), чувствительность 69,4%, специфичность 90,3%. Анализ динамики сывороточного креатинина у этих же животных показал, что статистически значимое увеличение его уровня отмечено только на 3 сутки после введения нефротоксина. Экспериментально установленный cutoff креатинина – 112,77 мкмоль/л. Количество животных с уровнем креатинина выше cutoff – 2 из 12 на 1 сутки, 7 из 12 на 3 сутки и 9 из 12 на 7 сутки после введения нефротоксина. Анализ ROC-кривых показал, что площадь AUC на 3 сутки – 0,92 ($p=0,00054$), чувствительность 69,6%, специфичность 71,8%, на 7 сутки – 0,99 ($p=0,00012$), чувствительность 78,9%, специфичность 71,5%.

При гистологическом изучении препаратов почек крыс на 1 сутки отмечали диффузное набухание в корковом слое и дистрофическую вакуолизацию цитоплазмы нефротелиоцитов проксимальных канальцев, а также венозную гиперемия. На 3 сутки в почках гемодинамические нарушения микрососудистого русла нарастали, развивался некроз канальцевого эпителия менее чем на 1/3 площади продольного среза и воспалительные изменения в виде лейкоцитарной и лимфогистиоцитарной инфильтрации интерстициальной ткани до 1/3 площади среза. На 7 сутки от 1/2 до 2/3 площади коркового слоя на продольном срезе почки находилось в состоянии коагуляционного некроза (эпителий канальцев в виде гомогенных безъядерных клеточных масс) (рис. 2).

Анализируя полученные результаты, патогенез ОПП токсического генеза может иметь следующую последовательность развития: воздействие токсиканта на нефротелиальные клетки почки, которое приводит к их гибели по пути, как некроза, так и апоптоза, и сопровождается выраженными нарушениями внутрипочечной гемодинамики. В апоптотических клетках цитокератины 8, 18 и 19 образуются путем расщепления каспазой-9, генерируя растворимые фрагменты, обнаруживаемые в моче как ТРА. Анализ динамики этого маркера показывает его раннее статистически значимое увеличение уже в первые 24 ч после воздействия. При микроскопии мочевых осадков через 24 часа было отмечено наличие до 30% живых нефротелиоцитов, наряду с погибшими клетками. Нарастание степени некротической гибели клеток почек и одновременно их

регенерации сопровождается сверхэкспрессией трансмембранного структурного гликопротеина 1 типа KIM-1, однако максимума этот показатель достигает не ранее 3 суток. В очаги некротической гибели интенсивно поступают моноциты, трансформирующиеся в макрофаги и активирующие фибробласты, что сопровождается массивной продукцией MCP-1 и, позже, TGF- β 1, участвующих в иммунологической фазе повреждения и репарации ткани почек.

Заключение. На основании поиска биомаркеров нефротоксичности по базе данных PubMed отобраны следующие: сывороточный креатинин, тканевой полипептидный антиген (ТРА), молекула повреждения почки (KIM-1), моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP-1), трансформирующий ростовой фактор (TGF- β 1). На модели острого повреждения почечноксического генеза показана динамика изменения клинко-биохимических показателей и морфологии почек. В эксперименте для отобранных 5 почечных биомаркеров, отражающих величину скорости клубочковой фильтрации (креатинин в крови, cutoff 112,77 мкмоль/л), механизм гибели клеток (ТРА в моче, cutoff 5,28 мЕ/мл), дистрофические изменения и регенерацию (KIM-1 в моче, cutoff 0,28 нг/мл), воспалительную инфильтрацию и индукцию репарации ткани (MCP-1 в моче, cutoff 11,70 пг/мл и TGF- β 1 в моче, cutoff 34,33 пг/мл) определены чувствительность и специфичность на различных сроках острого повреждения почек токсического генеза. Наибольшей чувствительностью обладал ТРА как ранний маркер токсического повреждения почек (70,4% в 1 и 70,8% на 3 сутки), KIM-1 (на 3 и 7 сутки – 71%), затем, MCP-1 (60,5% в 1 и 62,1% на 3 сутки) и сывороточный креатинин (69,6% на 3 и 79% на 7 сутки), TGF- β 1 в моче – на 7 сутки (69%). Наименьшей специфичностью обладал сывороточный креатинин (72% на 3 и 71% на 7 сутки). Самая высокая специфичность была установлена для MCP-1 в моче (94% на 3 и 96% на 7 сутки), затем у KIM-1 (88% на 3 и 7 сутки), ТРА (82,9% на 1 и 83,3% на 3 сутки), для TGF- β 1 специфичность составила 76,4% на 3 и 90,3% на 7 сутки. Сопоставление данных уровня биомаркеров и патоморфологических изменений в ткани почек показало, что для ранней стадии почечного повреждения характерна гибель нефротелиоцитов, как в виде некроза, так и апоптоза, что сопровождается ростом тканевого полипептидного антигена и, затем, KIM-1 в моче (значения выше 8,2 нг/мл на 7 сутки имели прогностическое в отношении летального эффекта значение). Начиная с 3 суток отравления отмечается инфильтрация почек лейкоцитами, продукция моноцитарного хемоаттрактантного белка, которое сопровождается повышением его уровня в моче, а также повышается уровень креати-

нина в крови. По последовательности увеличения уровня в моче изученные биомаркеры можно расположить в следующий ряд: ранняя стадия дистрофических и некробиотических изменений – ТРА, стадия нарастания некроза канальцевого эпителия и лейкоцитарной инфильтрации – КИМ-1, MCP-1, стадия глубоких некротических изменений – TGF- β 1. Изученные маркеры представляют

интерес для использования в качестве диагностических средств при определении стадии патологии почек при отравлении нефротоксичными веществами. Кроме того, эти маркеры могут быть использованы в экспериментальных исследованиях механизмов нефротоксичности при изучении новых веществ и лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International supplements* Volume 2/issue 1/ March 2012.
2. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Острая почечная недостаточность: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 240 с.
3. Slater M.B., Gruneir A., Rochon P.A., Howard A.W., Koren G., Parshuram C.S. *Pediatr Drugs* (2017) 19: 59. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0205-1>.
4. Kari J.A., Shalaby M.A., Sofyani K., Sanad A.S., Ossra A.F., Halabi R.S., et al. *World J Pediatr* (2018) 14: 134. <https://doi.org/10.1007/s12519-017-0110-x>.
5. Ostermann M., McCullough P.A., Forni L.G., et al. Kinetics of Urinary Cell Cycle Arrest Markers for Acute Kidney Injury Following Exposure to Potential Renal Insults. *Crit Care Med*. 2018; 46(3):375-383.
6. Connolly M., Kinnin M., McEneaney D., Menown I., Kurth M., Lamont J., et al. Prediction of contrast induced acute kidney injury using novel biomarkers following contrast coronary angiography. *QJM*. 2018 Feb 1;111(2):103-110. doi: 10.1093/qjmed/hcx201.
7. Gerlach C.V., Derzi M., Ramaiah S.K., Vaidya V.S. Industry Perspective on Biomarker Development and Qualification. *ClinPharmacolTher*. 2018 Jan;103(1):27-31. doi: 10.1002/cpt.919. Epub 2017 Nov 16.
8. Директива 2010/63/EU европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. *Rus-LASA*. СПб. 2012; 48 с.
9. Сивак К.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н. Функциональное состояние почек и иммунологические нарушения при остром комбинированном воздействии обедненным ураном. *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях*. 2017; 2: 93-98. DOI 10.25016/2541-7487-2017-0-2-93-98
1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International supplements* Volume 2/issue 1/ March 2012.
2. Yermolenko V.M., Nikolaev A.D. *Acute renal failure*. – Moscow: GEOTAR-Media, 2010. – 240 p. (in Russian)
3. Slater M.B., Gruneir A., Rochon P.A., Howard A.W., Koren G., Parshuram C.S. *Pediatr Drugs* (2017) 19: 59. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0205-1>.
4. Kari J.A., Shalaby M.A., Sofyani K., Sanad A.S., Ossra A.F., Halabi R.S., et al. *World J Pediatr* (2018) 14: 134. <https://doi.org/10.1007/s12519-017-0110-x>.
5. Ostermann M., McCullough P.A., Forni L.G., et al. Kinetics of Urinary Cell Cycle Arrest Markers for Acute Kidney Injury Following Exposure to Potential Renal Insults. *Crit Care Med*. 2018; 46(3):375-383.
6. Connolly M., Kinnin M., McEneaney D., Menown I., Kurth M., Lamont J., et al. Prediction of contrast induced acute kidney injury using novel biomarkers following contrast coronary angiography. *QJM*. 2018 Feb 1;111(2):103-110. doi: 10.1093/qjmed/hcx201.
7. Gerlach C.V., Derzi M., Ramaiah S.K., Vaidya V.S. Industry Perspective on Biomarker Development and Qualification. *ClinPharmacolTher*. 2018 Jan;103(1):27-31. doi: 10.1002/cpt.919. Epub 2017 Nov 16.
8. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and the European Union Council for the Protection of Animals used for scientific purposes. *Rus-LASA*. SPb. 2012; 48 s. (in Russian)
9. Sivak K.V., Stosman K.I., Savateeva-Ljubimova T.N. Functional state of kidneys and immunological disorders associated with acute combined exposure to depleted uranium. *Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2017; 2: 93-98. DOI 10.25016/2541-7487-2017-0-2-93-98. (in Russian)

REFERENCES:

K.V. Sivak¹, T.N. Savateeva-Ljubimova¹, T.A. Gus'kova²

METHODOLOGICAL APPROACHES TO EARLY DETECTION OF TOXIC ACUTE KIDNEY INJURY BASED ON DYNAMICS OF SOME BIOMARKERS

¹A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, RF Ministry of Healthcare, 197376, Saint Petersburg, Russian Federation

²M.V. Dorogov Yaroslavl Center for the Transfer of Pharmaceutical Technologies, K.D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, 150010, Yaroslavl, Russian Federation

The article presents the results of the experimental toxicological study of rats poisoned with uranyl acetate dihydrate (300 mg / kg body weight). The aim of this study was to develop methodological approaches to the early detection of acute toxic kidney damage on the basis of the dynamics of some biomarkers on 1, 3 and 7 days after nephrotoxin administration. For renal biomarkers reflecting the value of glomerular filtration rate (creatinine in the blood, cutoff 112,77 μ mol/l) the mechanism of cell death (TPA in urine, cutoff of 5.28 IU/ml), degenerative changes and regeneration (KIM-1 in urine, cutoff of 0.28 ng/ml; at values above 8,2 ng/ml the lethal effect can be expected), the inflammatory infiltration and the induction of tissue reparation (MCP-1 in urine, cutoff 11,70 pg/ml, TGF- β 1 in the urine, cutoff 34,33 pg/ml), the sensitivity and specificity have been determined. According to the sequence of urine level increase, the studied biomarkers can be arranged in the following series: early stage – TPA; stage of necrosis growth and leukocyte infiltration – KIM-1, MCP-1, creatinine; stage of deep necrotic changes – TGF- β 1. The studied markers are of interest for use as diagnostic tools in determining the stage of kidney disease in nephrotoxic poisoning.

Keywords: acute kidney damage, uranium, biomarkers, rats, urine, creatinine, TPA, KIM-1, MCP-1, TGF- β 1.

Материал поступил в редакцию 23.01.2019 г.