



**ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ
ORIGINAL ARTICLE. EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY**

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-297-307

Особенности развития эндогенной интоксикации при экспериментальной обструкции мочевыводящих путей

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. *Цель:* установление особенностей развития эндогенной интоксикации при экспериментальной обструкции мочевыводящих путей. *Материалы и методы:* 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. *Результаты:* статистический анализ биохимических показателей крови и маркеров эндогенной интоксикации подтверждает наличие связи между современными биомаркерами повреждения почек и морфологическими изменениями в ткани обструктивного и компенсаторного органов. *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.

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

Ответственный за переписку: Акименко Марина Анатольевна — аспирант, ассистент кафедры медицинской биологии и генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29.

E-mail: akimenkoma@yandex.ru

Акименко М.А. ORCID: 0000-0001-8792-6911 SPIN: 9663-5123
Колмакова Т.А. ORCID: 0000-0002-1923-3168 SPIN: 1773-3666
Оксенюк О.С. ORCID: 0000-0003-2592-1167 SPIN: 8509-3565
Калмыкова Ю.А. ORCID: 0000-0003-2451-4623 SPIN: 6287-0993
Смирнова О.Б. ORCID: 0000-0003-4402-2474 SPIN: 6292-7713

Для цитирования: Акименко М.А., Колмакова Т.С., Оксенюк О.С., Калмыкова Ю.А., Смирнова О.Б. Особенности развития эндогенной интоксикации при экспериментальной обструкции мочевыводящих путей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 3. С. 297—307. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-297-307.

For citation: Akimenko M.A., Kolmakova T.S., Oksenjuk O.S., Kalmykova Yu.A., Smirnova O.B. (2019). Development Features of the Endogenous Intoxication During Experimental Obstruction of the Urinary Tracts. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (3), 297—307. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-297-307.

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, в свою очередь приводящего к хронизации воспалительного процесса в почках, а также к хирургическому вмешательству. Современный алгоритм диагностики предусматривает использование клинико-лабораторных методов по показателям крови и мочи. Общеклинический анализ крови позволяет выявить наличие воспалительного процесса в организме по следующим критериям: повышенное содержание лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), белки острой фазы и др.

Биохимическое исследование дает возможность определить степень воспалительных процессов в почках по сдвигу границ нормы следующих показателей: мочевины, креатинина (маркер нарушения экскреторной функции почек), общий белок, альбумин [1, 2].

Однако стандартное клинико-лабораторное обследование не дает возможности в полной мере оценить степень повреждения почек, сделать прогноз осложнений, назначить патогенетически обоснованное лечение. В связи с этим стоит вопрос поиска дополнительных маркеров, позволяющих оценить не только нарушение функций почек, но и возможности организма в целом адаптироваться к обструктивному процессу [3, 4].

Анализ тематической литературы [5, 6] позволяет прийти к выводу, что показатели эндогенной интоксикации могут использоваться как для оценки уровня повреждения органа, так

и всего состояния организма в целом. Например, для характеристики почечной недостаточности широко используются показатели метаболических нарушений: содержание в крови молекул средней массы [7—10] и продуктов липоокисления [11].

Повышенная функциональная нагрузка на орган, в частности на почку, сопровождается дисбалансом биохимических процессов в его тканях [12]. 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. Хронизация почечной болезни приводит к накоплению продуктов эндогенной интоксикации (ЭИ).

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 в почках [13, 14]. Известно, что перенапряжение адаптационных механизмов, срыв компенсации, несбалансированность реакций на биомолекулярном уровне ведут к структурно-метаболическим изменениям, служащим причиной развития нарушений гомеостаза в организме [15]. На основании вышеизложенного актуальным является экспериментальное изучение связи между степенью поражения почки и ответом организма в целом на это повреждение [16]. Полученные результаты дают возможность оценить уровень ЭИ организма в динамике развития поражения почек [17, 18].

Целью настоящего исследования было установление особенностей развития эндогенной интоксикации при экспериментальной обструкции мочевыводящих путей.

Материалы и методы

Работа выполнялась на кафедре медицинской биологии и генетики 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 осуществлялось в соответствии с «Правилами для проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Россия, 2010), «Международными рекомендациями (этическому кодексу) 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 E. Giamarellors-Vourbalis с соавторами (2004) [19].

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 пропифола (дипривана) (5,0—7,5 мг/кг). Следующий этап — через верхнесрединный 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 2,4—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 мочеточника 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 СЕМ 7 (Erba, Чехия). 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. 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 [20—22].

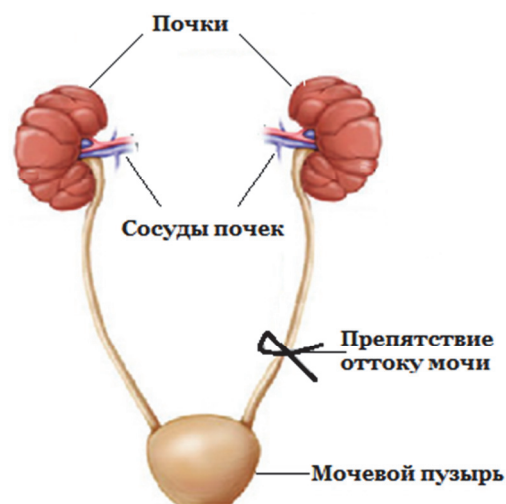


Рис. 1. Механическая обструкция левого мочеточника (схема эксперимента) /

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

Сравнение медиан количественных показателей в экспериментальных группах проводилось с помощью теста Фридмана с поправкой на множественные сравнения по Холму (парные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немени). Сравнение медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной проводилось с помощью теста Краскала—Уоллиса (парные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немени). Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Расчеты выполнялись в статистическом пакете R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования позволили установить динамику изучаемых показателей при развитии гидронефроза, вызванного обструкцией почки. Сравнение медиан количественных показателей у экспериментальных групп с контрольной позволило выявить значимые различия ($p < 0,05$) по семи из них: БИК, МИК, МДА, МСМ, общий белок крови, альбумин и креатинин (табл. 1).

В ранний послеоперационный период (третьи 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 третьи и седьмые сутки эксперимента (рис. 2, 3).

Table 1 / Таблица 1

Сравнение медиан количественных показателей на 3, 7, 14 и 21-е сутки эксперимента с контрольной группой / Comparing medians quantitative parameters at 3, 7, 14 and day 21 of the experiment the control group

Показатель	Группы сравнения				
	Контрольная группа N = 7	3 сутки N = 12	7 сутки N = 12	14 сутки N = 9	21 сутки N = 6
БИК, усл. ед.	20 [19; 20]	6,5 [6; 7]	11 [10; 12]	12 [12; 13]	26,5 [26; 28]
МИК, усл. ед.	32 [31; 34]	38 [36,5; 39]	43,5 [41; 45]	73 [71; 76]	87 [83; 87]
МДА, ммоль/мл	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]
Общий белок, г/л	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	35 [33; 38]	33 [29,6; 33,7]	28,8 [25,1; 30,9]	24 [22; 26]	28,5 [28; 29]
Креатинин, ммоль/л	106 [98; 123]	144 [139; 146]	128 [125; 131]	106 [102; 113]	126 [120; 132]
Мочевина, ммоль/л	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: в таблице средние значения представлены в виде медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью теста Краскала—Уоллиса.



Рис. 2. Содержание мочевины в крови кроликов при обструкции мочеточника / Fig. 2: Urea content in the blood of rabbits with ureteral obstruction

*Уровни статистической значимости для сравнения медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной группой

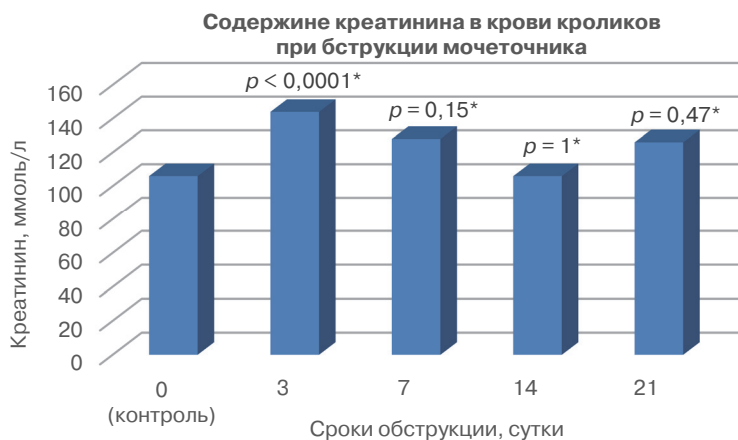


Рис. 3. Содержание креатинина в крови кроликов при обструкции мочеточника /
Fig. 3: The content of creatinine in the blood of rabbits with ureteral obstruction

*Уровни статистической значимости для сравнения медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной группой

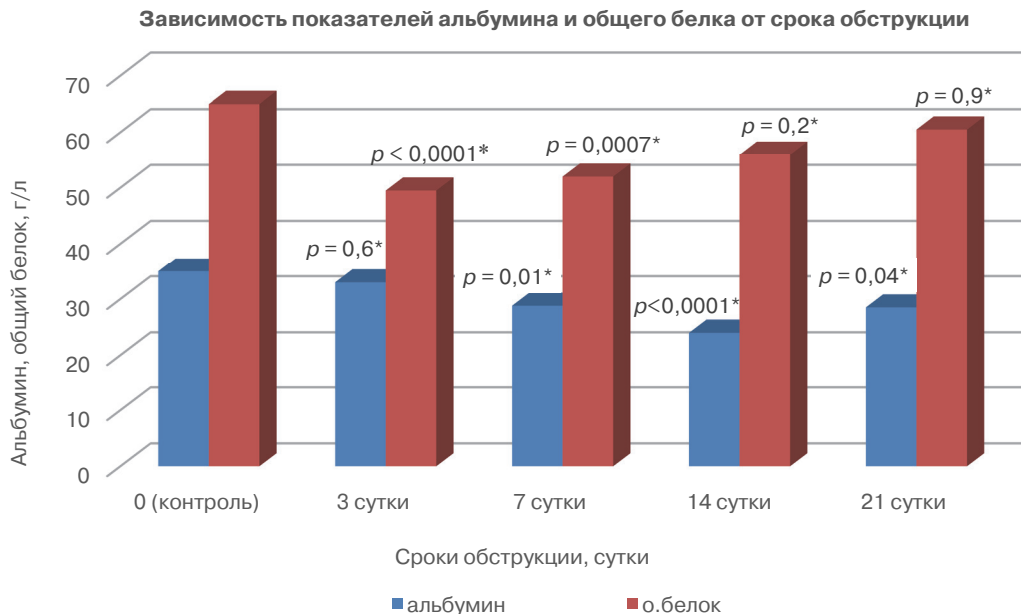


Рис. 4. Содержание альбумина и общего белка в крови кроликов при обструкции мочеточника /
Fig. 4: The content of albumin and total protein in the blood of rabbits with ureteral obstruction

*Уровни статистической значимости для сравнения медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной группой

Мочевина является одним из гомеостатических показателей организма, 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 будет справляться контрлатеральная почка.

Креатинин является итоговым продуктом белкового обмена в организме, который из организма выводится почками с мочой, поэтому его количество в крови — важный показатель деятельности почек. Полученные данные говорят об относительном повышении уровня креатинина (на 3—7 сутки), связанным с уменьшением объема циркулирующей плазмы в результате ее кровопотери вследствие оперативного вмешательства (рис. 3).

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 сутки после операции до 60,5 г/л на 21 сутки (рис. 4).

Изменения изучаемых показателей в последующие сроки эксперимента отражают ответ организма на обструкцию почки. Уровень мочевины снижался, достигая минимальных значений к концу эксперимента. Мочевина имеет прямое отношение к азотистому обмену, и снижение ее концентрации, очевидно, связано 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 день эксперимента до 87 усл. ед. к 21 дню (рис. 5).

Именно фракция МИК выводится из организма через почки, следовательно, прогрессивное нарастание ее содержания в крови животных связано с нарушением фильтрационной функции почек. Ранее нами были описаны морфологические изменения в ткани почки, вызванные обструкцией [23]. Другим фактом, подтверждающим связь морфологических изменений и функции обструктивной и контрлатеральной почки, служит повышение содержания эндогенных продуктов интоксикации — молекул средней массы (МСМ). МСМ — это эндогенные компоненты, они занимают промежуточное положение по своей молекулярной массе между простыми веществами в сыворотке крови (мочевина, креатинин) и белками. В ходе эксперимента наблюдалось повышение данного показателя, наиболее выраженное на третьи сутки после оперативного вмешательства (в два раза) (табл. 2). Существенная особенность МСМ заключается в их высокой биологической активности, они оказывают цитотоксическое и иммунодепрессивное действие (угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов).



Рис. 5. Содержание БИК и МИК в крови кроликов при обструкции мочеточника / **Fig. 5:** The content of the CIC in the blood of rabbits with ureteral obstruction

*Уровни статистической значимости для сравнения медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной группой

**Содержание МСМ в крови кроликов в динамике обструкции мочеточника /
The content of the MMM in the blood of rabbits in the dynamics of ureteral obstruction**

Группы сравнения	Показатель					
	МСМ 254 н.м., усл.ед.		МСМ 260 н.м., усл.ед.		МСМ 280 н.м., усл.ед.	
Контроль	15,6 [14,9; 16,6]		16,6 [15,6; 17,1]		14,5 [13,8; 15,5]	
Группа экспериментальная						
3 сутки	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 сутки	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 сутки	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 сутки	36 [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*

Примечание: в таблице средние значения представлены в виде медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль]; сравнение с контролем осуществлялось с помощью теста Краскала—Уоллиса.

*Уровни статистической значимости для сравнения медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной группой.

Токсическая фракция определяется при длине волны 254 нм, состоит из гидрофобных токсинов, обладающих высоким сродством к биологическим структурам, содержит небелковые продукты различной природы. Нуклеарная фракция (260 нм) представлена продуктами разрушения нуклеопротеидов. Ароматическая фракция определяется при длине волны 280 нм и состоит из продуктов неполного распада белков, содержащих ароматические аминокислоты. Обладая относительно небольшой молекулярной массой, в норме МСМ удаляются из организма почками путем клубочковой фильтрации, при нарушении этих процессов происходит накопление молекул средней массы в организме, 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 исхода заболевания. Нами установлено в равной степени выраженное повышение содержания МСМ трех фракций, что указывает на повреждение цитоплазматических, мембранных и ядерных компонентов клетки. Накопление МСМ является не только маркером эндотоксикации, но и фактором, усугубляющим течение патологического процесса — приобретая роль вторичных токсинов, они вызывают нарушение гистогематического барьера, ингибируют митохондриальные процессы окисления, нарушают транспорт веществ через мембрану.

К числу наиболее токсичных для клеточных компонентов относится малоновый диальдегид (МДА). Значительное увеличение МДА на седьмые сутки эксперимента наблюдалось с 2,16 до 17,9 нмоль/мл (рис. 6), 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 сутки), что совпадает с началом формирования компенсаторных механизмов в контрлатеральной почке и усилением ее функции, сопровождающееся дисбалансом окислительно-восстановительных процессов в ткани. Подтверждением этому служат установленные ранее морфологические изменения в контрлатеральной почке [23].

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.

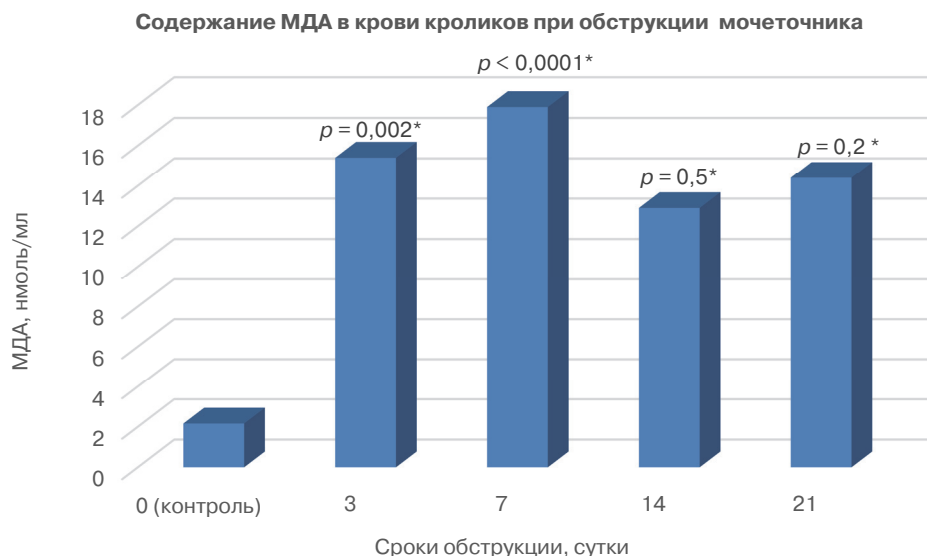


Рис. 6. Содержание МДА в крови кроликов при обструкции мочеточника /
Fig. 6: MDA content in the blood of rabbits with ureteral obstruction

*Уровни статистической значимости для сравнения медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной группой

Заключение

Результаты статистического анализа биохимических показателей крови и маркеров эндогенной интоксикации подтверждают наличие связи между современными биомаркерами повреждения почек и морфологическими изменениями в ткани обструктивного и компенсаторного органов. 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.

Финансирование исследования

Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка способов морфологической и молекулярно-генетической оценки риска развития и прогрессии хронической болезни почек».

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие потенциальных конфликтов или существующих противоречий в интересах, о которых необходимо заявить.

Библиографический список

1. *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.
2. *Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятуллина Р.С., Ракипов И.Г.* Современные биомаркеры острого повреждения почек // *Практическая медицина*. 2014. № 3. С. 22—27.
3. *Chmielewski M., Cohen G., Wiecek A., JesúsCarrero J.* The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? // *Semin Nephrol*. 2014. № 34. P. 118—34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.02.005>.
4. *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.
5. *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.
6. *Антонов А.Г., Годин М.К.* Возможности использования маркеров воспаления при мочекаменной болезни, осложненной пиелонефритом // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017. № 2. С. 93—98.
7. *Габриэлян Н.И., Лунатова В.И.* Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // *Лабораторное дело*. 1984. № 3. С. 138—140.

8. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П., Мекляк А.М., Щербанева О.И. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях // Клиническая медицина. 1981. № 9. С. 38—42.
9. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 3. С. 3—8.
10. Оксенюк О.С., Калмыкова Ю.А., Смирнова О.Б., Пасечник Д.Г. Роль окислительного стресса в развитии хронической болезни и способы его оценки // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016. № 1. С. 15—24.
11. Топчий К.И., Кириенко А.Н., Щенявская Е.Н., Лесовая А.В., Несен А.А., Гридасова Л.Н. Процессы перекисного окисления липидов у больных хронической болезнью почек в динамике лечения ингибиторами АПФ и блокаторами АРА // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2012. № 10. С. 24—28.
12. Лазарев К.Л., Шнак С.И. Характеристика адаптивных возможностей клеточных систем организма под воздействием ксенобиотиков // Морфология. 1993. № 105. С. 180—181.
13. Карякина Е.В., Белова С.В. Особенности патогенетических механизмов эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2001. № 1. С. 5—10.
14. Bone R.S. Sepsis, Sepsis Syndrome, and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Gulliver in Laputa // JAMA. 1995. № 73. P. 155—156. DOI: 10.1001/jama.1995.03520260077036.
15. Шмойлов Д.К., Каримов И.З., Одинец Т.Н. Патогенетическая роль эндогенной интоксикации // Лабораторная диагностика. 2012. № 2. С. 65—69.
16. Сатаева Т.П., Лазарев К.Л., Захарова А.Н., Житова В.А. Состояние компенсаторных процессов в единственной почке и уровень перекисного окисления в плазме крови в эксперименте // Таврический медицинско-биологический вестник. 2009. № 3. С. 110—113.
17. Тугушева Ф.А., Зубина И.М., Митрофанова О.В. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек // Нефрология. 2007. № 11. С. 29—47.
18. Тугушева Ф.А., Зубина И.М. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек // Нефрология. 2009. № 13. С. 42—47.
19. 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. № 48. P. 93—99. DOI: 10.1128/AAC.48.1.93-99.2004.
20. 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.
21. 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.
22. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. 1977. С. 66—68.
23. Акименко М.А., Тодоров С.С., Колмакова Т.С. Динамика морфологических адаптационно-компенсаторных изменений в ткани почки при обструкции мочеточников в эксперименте // Нефрология. 2017. № 5. С. 71—75.

© Акименко М.А., Колмакова Т.С., Оксенюк О.С., Калмыкова Ю.А., Смирнова О.Б., 2019

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Поступила 10.02.2019
Принята 29.05.2019

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-297-307

Development Features of the Endogenous Intoxication During Experimental Obstruction of the Urinary Tracts

M.A. Akimenko, T.S. Kolmakova, O.S. Oksenjuk,
Yu.A. Kalmykova, O.B. Smirnova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“Rostov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, Russia

Abstract. *The purpose of the study:* is to establish the characteristics of the development of endogenous intoxication during experimental obstruction of the urinary tract. *Materials and methods:* to achieve this goal, one control and three experimental groups of animals were formed, in which blood was taken from the marginal ear vein on the 3rd, 7th, 14th and 21st day 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 malon dialdehyde. *Results:* statistical analysis of blood biochemical parameters and endogenous intoxication markers confirm the link between modern biomarkers of renal injury and morphological changes in the tissues of obstructive and compensatory organs. *Conclusion:* our findings point to the overstress adaptation mechanisms, the development of oxidative stress and exhibit a high level of endogenous intoxication, resulting in structural and metabolic changes in the affected and in the contralateral kidney.

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

Correspondence Author: Akimenko Marina Anatolyevna — graduate student, assistant of the Department of Medical Biology and Genetics of the Federal State Budgetary Educational Institution “Rostov State Medical University”, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane 29.

E-mail: akimenkoma@yandex.ru

АКИМЕНКО М.А. ORCID: 0000-0001-8792-6911

КОЛМАКОВА Т.А. ORCID: 0000-0002-1923-3168

ОКСЕНЮК О.С. ORCID: 0000-0003-2592-1167

КАЛМЫКОВА Ю.А. ORCID: 0000-0003-2451-4623

СМИРНОВА О.Б. ORCID: 0000-0003-4402-2474

Research funding

This work was supported by the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation “Development of methods for morphological and molecular genetic assessment of the risk of development and progression of chronic kidney disease”.

Conflict of interest information

The authors confirm the absence of potential conflicts or existing conflicts of interest that need to be declared.

References

1. Sigitova O.N. Chronic kidney disease and chronic kidney failure: modern approaches to terminology, classification and diagnosis. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2008. № 1. P. 83—87. (In Russ).
2. Alekseev A.V., Gilmanov A.J., Gatiyatullin R.S., Rezipav I.G. Modern biomarkers of acute kidney injury. *Practical medicine*. 2014. № 3. P. 22—27. (In Russ).
3. Chmielewski M., Cohen G., Wiecek A., JesúsCarrero J. The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? *Semin Nephrol*. 2014. № 34. P. 118—34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.02.005>.
4. Yurieva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N., Dlin V.V. Endogenous intoxication in the pathogenesis of nephropathy. *Clinical laboratory diagnostics*. 2015. № 60. P. 22—25. (In Russ).

5. Ikramov T.Sh., Ibodov H.I., Ibodov N.S. Study of endogenous intoxication and its correction in children with urolithiasis. *Pediatric surgery*. 2014. № 6. P. 32—34. (In Russ).
6. Antonov A.G., Godin M.K. The possibility of using markers of inflammation in kidney stones complicated by pyelonephritis. *Far Eastern medical journal*. 2017. № 2. P. 93—98. (In Russ).
7. Gabrielian N.I., Lipatova V.I. Experience of using the index of average molecules in the blood for the diagnosis of nephrological diseases in children. *Laboratory case*. 1984. № 3. P. 138—140. (In Russ).
8. Gabrielian N.I., Dmitriev A.A., Kulakov G.P., Mekikian A.M., Scherbaneva O.I. Diagnostic value of determination of middle molecules in blood plasma in renal diseases. *Clinical medicine*. 1981. № 9. P. 38—42. (In Russ).
9. Karyakina E.V., Belova S.V. Medium mass molecules as an integral indicator of metabolic disorders (literature review). *Clinical laboratory diagnostics*. 2004. № 3. P. 3—8. (In Russ).
10. Oksenyuk O.S., Kalmikova Y.A., Smirnova O.B., Pasechnik D.G. The role of oxidative stress in the development to chronic disease and methods of its evaluation. *Journal of Basic Medicine and Biology*. 2016. № 1. P. 15—24. (In Russ).
11. Topchiy K.I., Kirienko A.N., Schenyavskaya E.N., Lesovaya A.V., Nessen A.A., Gridasova L.N. Processes of lipid peroxidation in patients with chronic kidney disease in the dynamics of treatment with ACE inhibitors and ARA blockers. *Scientificreports. Series Medicine. Pharmacy*. 2012. № 10. P. 24—28. (In Russ).
12. Lazarev K.L., Shpak S.I. Characteristics of adaptive capabilities of cellular systems under the influence of xenobiotics. *Morphology*. 1993. № 105. P. 180—181. (In Russ).
13. Karyakina E.V., Belova S.V. Features of pathogenetic mechanisms of endogenous intoxication in patients with rheumatoid arthritis. *Scientific and practical rheumatology*. 2001. № 1. P. 5—10. (In Russ).
14. Bone R.S. Sepsis, Sepsis Syndrome, and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Gulliver in Laputa. *JAMA*. 1995. № 73. P. 155—156. DOI: 10.1001/jama.1995.03520260077036.
15. Shmoilov D.K., Karimov I.Z., Odinets T.N. Pathogenetic role of endogenous intoxication. *Laboratory diagnostics*. 2012. № 2. P. 65—69. (In Russ).
16. Sataeva T.P., Lazarev K.L., Zakharova A.N., Zhitova V.A. The state of compensatory processes in a single kidney and the level of peroxidation in blood plasma in the experiment. *Tavrishesky medico-biological Bulletin*. 2009. № 3. P. 110—113. (In Russ).
17. Tugusheva F.A., Zubin I.M., Mitrofanova O.V. Oxidative stress and chronic kidney disease. *Nephrology*. 2007. № 11. P. 29—47. (In Russ).
18. Tugusheva F.A., Zubin I.M. Oxidative stress and non-immune mechanisms involved in the progression of chronic kidney disease. *Nephrology*. 2009. № 13. P. 42—47. (In Russ).
19. 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. № 48. P. 93—99. DOI: 10.1128/AAC.48.1.93-99.2004.
20. Obukhova L.M., Vedunova M.V., Kontorshchikova K.N., Dobrotina N.A. Morphophysiological plasma analysis with endogenous intoxication. *Bulletin of the Nizhny Novgorod University N.I. Lobachevsky*. 2007. № 6. P. 104—107. (In Russ).
21. Nikolaichik V.V., Moin V.M., Kirkovsky V.V., Mazur L.I., Lobachyova G.A. A method for determining the “middle molecules”. *Laboratory work*. 1991. № 10. P. 13—18. (In Russ).
22. Steel I.D., Garishvili T.G. Method for determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid. *Modern methods in biochemistry*. 1977. P. 66—68. (In Russ).
23. Akimenko M.A., Todorov S.S., Kolmakova T.S. Dynamics of morphological adaptation-compensatory changes in the tissues of the kidney ureter obstruction in the experiment. *Nephrology*. 2017. № 5. P. 71—75. (In Russ).

© Akimenko M.A., Kolmakova T.S., Oksenyuk O.S., Kalmikova Yu.A., Smirnova O.B., 2019

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Received 10.02.2019
Accepted 29.05.2019