

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



На правах рукописи

Коновалова Алина Анатольевна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГАХ КОЖИ**

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Цепелев Виктор Львович

Чита – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Патогенетические механизмы развития острого повреждения почек при термических ожогах кожи	12
1.2 Биомаркеры острого повреждения почек	19
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Дизайн исследования и характеристика обследуемых групп	30
2.2 Лабораторные методы исследования	32
2.3 Морфологические методы исследования.....	33
2.4 Статистические методы обработки данных.....	36
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА УРОВНЯ ПРЕДИКТОРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ КОЖИ	37
3.1 Концентрация биомаркеров повреждения почек в сыворотке крови.....	37
3.2 Уровень предикторов повреждения почечной ткани в моче	40
3.3 Морфологические изменения почек.....	44
ГЛАВА 4. ДИНАМИКА БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ, МИОГЛОБИНА, МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ, МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И МОЛЕКУЛ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ	55
4.1 Кальпротектин, предшественник амилоида А, С реактивный белок, молекулы межклеточной адгезии (ICAM, VCAM) и миоглобин.....	55
4.2. Матриксные металлопротеиназы и миелопероксидаза	60

4.3 Корреляционные связи белков в сыворотке крови и морфологических изменений почек	63
ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ВЫВОДЫ	85
ПРЕСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	90

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения, термические ожоги кожи занимают третье место в структуре травматизма. В Российской Федерации в период с 2020 по 2022 год ожоговую травму зарегистрировали у 400 тысяч человек, при этом 31,2% от этого числа нуждались в стационарном лечении [3, 161]. Поверхностные ожоги, затрагивающие более 15% площади тела, а в случае глубоких поражений превышающие 10%, запускают каскад сложных патофизиологических процессов [17, 54]. Эти изменения проявляются в виде функциональных и структурных нарушений во многих внутренних органах и системах, включая почечную паренхиму. По данным исследований, острое повреждение почек (ОПП) выявляется в диапазоне от 30% до 80% случаев среди летальных исходов, связанных с ожоговой болезнью [25]. До настоящего времени нет единого взгляда на патогенетические механизмы развития ОПП в разные периоды ожоговой болезни.

В настоящее время для диагностики ОПП используют определение уровня креатинина в сыворотке крови и объем суточного диуреза [22, 39]. В большинстве случаев ОПП остается не диагностированным в первые сутки после получения тяжелой термической травмы. Общепринятые критерии могут не отражать начавшееся почечное повреждение. Считается, что для увеличения концентрации креатинина сыворотки крови необходима гибель более 50% нефронов [60]. Кроме того, суточный диурез снижается за счет явления гиповолемии и в полной мере не отражает ОПП у пациентов с тяжелыми ожогами кожи [9]. В связи с этим, необходим поиск новых, специфичных диагностических критериев возникновения раннего ОПП.

В последние годы появились работы, в которых исследованы новые биомаркеры повреждения почек [5, 66]. Наибольший интерес представляют такие белки как: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) и цистатин С (Cys. С) [43, 141].

Липокалин впервые был обнаружен в нейтрофилах, при этом он синтезируется также макрофагами, эпителиальными клетками, адипоцитами и гепатоцитами [104]. Фильтруется в клубочках почки и реабсорбируется проксимальными канальцами, в последних частично ферментируется мегалином и выводится с мочой. Роль NGAL описана при лекарственно-индуцированных нефропатиях, хронической болезни почек, системных заболеваниях [16, 62, 110].

Цистатин С является индикатором количественной оценки тяжести канальцевых нарушений из-за способности полностью реабсорбироваться в проксимальных канальцах [43, 98]. Данная функция помогла изучить Cys.С как предиктор развития ОПП при внебольничных пневмониях, циррозе печени, сепсисе [130, 118, 155]. При термических ожогах кожи данных о роли NGAL и Cys.С в патогенезе развития острого повреждения почек недостаточно, часть из них противоречива [38, 42].

Несмотря на достижения современной медицины, механизмы развития острого повреждения почек остаются недостаточно изученными. Имеющиеся данные свидетельствуют об общепринятых патогенетических механизмах при определённых стадиях ожоговой болезни. Так, в стадию ожогового шока первоочередной причиной развития ОПП является ишемическое поражение и нарушение микроциркуляции. В стадии токсемии, ведущим фактором развития повреждения почек является окислительный стресс, который вызывается продуктами разрушения тканей: свободными радикалами, протеолитическими ферментами и др. Лидирующую позицию в стадию септикотоксемии играют инфекция и бактериемия [132].

Кроме того, некоторые специфичные биологические маркеры, такие как миоглобин, миелопероксидаза, молекулы межклеточной адгезии и связанный с

ними липокалин, совместно с матриксными металлопротеиназами, демонстрируют свою значимость в качестве потенциальных индикаторов тяжести ожоговой болезни [75, 125]. Активно их роль изучается при сахарном диабете, сепсисе, отравлениях и других системных заболеваниях [1, 19, 73, 125]. Тем не менее, на сегодняшний день недостаточно исследованы механизмы их участия в развитии ОПП, что требует дальнейшего углубленного научного анализа.

В связи с вышеизложенным, исследование концентраций указанных белков в сыворотке крови и моче, их роли в развитии ОПП представляется перспективным направлением. Определение корреляционных взаимосвязей между ними и морфологическими изменениями почек позволит расширить знания о механизмах развития ОПП у пациентов в разные периоды ожоговой болезни.

Степень разработанности темы исследования

Термин «острое повреждение почек» заменил устаревшую формулировку «острая почечная недостаточность» в 2012 году [26]. Современная классификация KDIGO определяет три стадии поражения почек, основываясь на уровнях креатинина и диуреза. Однако, данные показатели изменчивы при термической травме, в связи с чем могут не отражать развитие ОПП [42]. Предлагается около 30 новых биомаркеров для раннего выявления поражений почек. Концентрацию цистатина С и липокалина исследовали в период ожогового шока [43], данных по другим биомаркерам ОПП в разные периоды ожоговой болезни нет.

Патогенез ОПП при термических ожогах кожи детально описан для трёх основных стадий ожоговой болезни: шока, токсемии и септикотоксемии. Наиболее важные патогенетические звенья преренального ОПП: ишемическое поражение органов, вследствие гиповолемии и снижения почечного кровотока [22]. Развитию ренального ОПП способствуют продукты распада тканей, микробная контаминация [51]. Имеются лишь ограниченные сведения относительно роли липокалина, матриксных металлопротеиназ в развитии ОПП. Современные исследования подтверждают участие белков острой фазы воспаления и молекул

межклеточной адгезии в патогенезе хронических заболеваний почек [5]. В то же время, значение данных белков в развитии ОПП при ожогах кожи остаётся неизученным, что в конечном итоге послужило основой исследования.

Цель исследования

Установить закономерности динамики белков острой фазы воспаления, миоглобина, миелопероксидазы, матриксных металлопротеиназ и молекул межклеточной адгезии в развитии острого повреждения почек при ожоговой болезни.

Задачи исследования

1. Определить динамику биомаркеров повреждения почек в сыворотке крови (липокалин, цистатин С) и моче (β 2-микроглобулин, цистатин С, альбумин, остеопонтин, рекомбинатный фактор трилистника₃, уромодулин) в разные периоды ожоговой болезни.
2. Исследовать концентрацию белков острой фазы воспаления (кальпротектин, С реактивный белок, предшественник амилоида А), молекул межклеточной адгезии (ICAM, VCAM) и миоглобина в сыворотке крови в период ожогового шока, острой ожоговой токсемии и септикотоксемии.
3. Оценить уровень протеолитических ферментов (ММР-2, ММР-9) и миелопероксидазы в сыворотке крови в разные периоды ожоговой болезни.
4. Определить роль изучаемых белков в развитии острого повреждения почек у пациентов с ожоговой травмой на основе корреляционных взаимосвязей с морфологическими изменениями нефрона.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка стадийного развития острого повреждения почек при ожоговой болезни на основе исследования динамики предикторов повреждения и их ассоциации с морфологическими изменениями ткани почек. Доказано, что повышение концентрации β 2-микроглобулина в моче

отражает снижение высоты эпителия канальцев почек. Уменьшение просвета капсулы Шумлянско-Боумена сопровождается повышением концентрации липокалина сыворотки крови, а изменение диаметра канальцев почки взаимосвязано с уровнем уромодулина в моче.

Раскрыт ранее неизвестный механизм развития острого тубулярного некроза, сопровождающийся увеличением уровня белков острой фазы воспаления, молекул межклеточной адгезии и миоглобина в крови при термической травме.

Впервые установлено патогенетическое значение липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, и взаимосвязанных с ним матриксных металлопротеиназ, а также миелопероксидазы в развитии альтерации гломерулярного аппарата при термических ожогах кожи. Показано, что в период шока и ожоговой токсемии увеличение уровня металлопротеиназ и миелопероксидазы ассоциировано с повышением концентрации биомаркеров острого повреждения почек.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные результаты исследования расширяют представления о патогенезе острого повреждения почек у больных с тяжелыми термическими ожогами кожи. Выявлен механизм деструкции гломерулярного аппарата, демонстрирующий значимость протеолитических ферментов (ММР-2, ММР-9, миелопероксидазы). Повышение уровня белков острой фазы воспаления, миоглобина, молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови ассоциировано с развитием острого тубулярного некроза у пациентов с термической травмой.

Практическая значимость работы заключается в создании модели раннего прогнозирования острого повреждения почек у больных с термическими ожогами кожи, разработанной на основании полученных результатов исследования концентрации липокалина, цистатина С и кластерина.

Методология и методы исследования

Дизайн работы представлен в виде лонгитюдного контролируемого открытого исследования пациентов с термическими ожогами кожи и контрольной группы. Пациенты с ожоговой болезнью были обследованы трижды: в период ожогового шока, острой ожоговой токсемии и септикотоксемии. В исследовании определяли концентрацию белков в сыворотке крови и моче методом мультиплексного анализа. Полученные результаты обработаны статистическими методами. Объект исследования – пациент с термическими ожогами кожи. Предмет исследования – оценка уровня новых биомаркеров ОПП в сыворотке крови и моче; определение концентрации в крови острофазовых белков, матриксных металлопротеиназ, молекул межклеточной адгезии, миелопероксидазы и миоглобина у больных с термической травмой; морфологические изменения почек у больных, умерших от термической травмы.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с обширными и глубокими термическими ожогами кожи развивается острое повреждение почек, что проявляется изменением концентрации биомаркеров во все периоды ожоговой болезни.
2. Развитие острого тубулярного некроза в период острой ожоговой токсемии и септикотоксемии сопровождается увеличением уровня белков острой фазы воспаления, молекул межклеточной адгезии и миоглобина.
3. Гломерулярный некроз при термических ожогах кожи ассоциирован с уровнем липокалина, матриксных металлопротеиназ и миелопероксидазы.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Тема запланирована и утверждена на заседании Ученого Совета ФГБОУ ВО ЧГМА 18.01.2022 г., протокол №5, регистрационная карта 040 (33), номер государственной регистрации АААА-А17-117030310232-5. Протокол исследования и форма информированного согласия одобрены Локальным

этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России 10.11.2021 г., протокол № 117.

Достоверность результатов работы обусловлена системной проработкой проблемы, достаточным объемом исследуемой выборки, использованием современных лабораторных методов обследования пациентов, а также применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа.

Результаты исследования представлены на научно-практических конференциях: «Актуальные проблемы патофизиологии» (Чита, 11 ноября 2022 г.); XXII Научной конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 18 апреля 2023 г.); I Евразийском конгрессе по патофизиологии (Москва, 4 июня 2024 г.); III научно-практической конференции «Персонализированная медицина с точки зрения патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики» (Чита, 28-30 ноября 2024 г.); XXVII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2025» (Санкт-Петербург, 20-21 марта 2025 г.); IX научно-практической конференции молодых учёных Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (Иркутск, 23 мая 2025 г.).

Личный вклад автора в написание диссертации

Автор самостоятельно выполнял обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Составлен план исследования, обозначена цель, задачи, определены методы исследования. Автором самостоятельно сформирована клиническая группа, выполнен забор венозной крови, забор мочи и выполнена статистическая обработка результатов исследования. Автором самостоятельно проведена систематизация данных, их анализ, обобщены полученные результаты, сформулированы выводы.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены в учебный процесс при освоении образовательных программ высшего образования на кафедре патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная академия» Минздрава России

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 8 статей в ведущих научных рецензируемых журналах, входящих в список, определенный Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования SCOPUS; получено 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных и разработана 1 программа для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, главы обсуждения полученных результатов, выводов, списка литературы, включающего 162 источника, из них 83 отечественных и 79 иностранных, списка условных сокращений. Текст работы иллюстрирован 7 таблицами и 18 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Патогенетические механизмы развития острого повреждения почек при термических ожогах кожи

По данным ВОЗ каждый год во всем мире от ожогов кожи погибает более 180 тысяч человек [161]. В России, по данным Росстата, в период 2019-2022 г. в среднем ежегодно 215 тысяч человек получали термические и химические ожоги. По частоте встречаемости среди трудоспособного населения мужчины имели ожоги чаще, чем женщины [17]. Проблема термической травмы обусловлена не только высокой распространённостью, длительным периодом госпитализации, значительным периодом временной нетрудоспособности, а также высоким уровнем смертности от осложнений. У больных с ожогами II степени, затрагивающими более 20% кожи у взрослых и более 10% - у детей, и/или ожоги III степени, затрагивающими более 10% у любой возрастной группы, развивается тяжелая ожоговая болезнь [21]. В структуре смертности пациентов с ожогами кожи, острое повреждение почек (ОПП) является причиной смерти примерно у трети пациентов [44].

В соответствии с клиническими рекомендациями, принятыми в Российской Федерации, ожоговая болезнь представлена тремя периодами (ожоговый шок, острая ожоговая токсемия и септикотоксемия) [12, 21]. В любой из периодов ожоговой болезни может возникнуть острое повреждение почек. Характеризуется данный синдром стадийным нарастанием повреждения почек от минимальных изменений почечной функции до её полной потери [22]. До недавнего времени при повреждении почек использовали термин - острая почечная недостаточность (ОПН), который был заменен на термин «острое повреждение почек» в 2012 году. В настоящее время наиболее распространенной классификацией ОПП является KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), которая определяет четкие критерии и понятия для диагностики [51].

Острое повреждение почек – патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7-ми суток и характеризующееся быстрым развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности. В практической деятельности ОПП следует определять при наличии, как минимум, одного из следующих критериев: увеличение сывороточного креатинина $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов или $\geq 1,5$ раза от исходного, которое, произошло в течение 7 суток; или темп диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 часов [51]. Согласно классификации KDIGO, ОПП имеет 3 стадии. Первая стадия характеризуется увеличением уровня креатинина $\geq 0,3$ мг/дл (26,4 мкмоль/л; 0,026 ммоль/л) в течение 48 часов или в 1,5-1,9 раза по сравнению с базовым уровнем на протяжении 7 дней. Вторая стадия - увеличение уровня креатинина в 2,0-2,9 раза, по сравнению с базовым уровнем на протяжении 7 дней. Третья стадия характеризуется увеличением концентрации креатинина в 3 или более раза по сравнению с базовым уровнем на протяжении 7 дней, или составляет более 354 мкмоль/л, или проводится заместительная почечная терапия, при которой скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 35 мл/мин/1,73 м² [51, 101].

Причины ОПП подразделяются на три основные группы, которые являются основой патогенетической классификации данного состояния: 1) преренальные (связанные с гипоперфузией почек); 2) ренальные (связанные с прямым повреждением основных компартментов органа – внутрпочечных сосудов, клубочков, канальцев и интерстиции); 3) постренальные (связанные с постренальной обструкцией тока мочи [96]. Механизмы развития ОПП при повреждении разных компартментов почки – сосудов, клубочков, канальцев и интерстиции могут, в значительной степени, пересекаться. Поэтому четкую границу между различными патогенетическими вариантами ОПП зачастую провести невозможно. Например, преренальное ОПП, может привести к развитию ишемического тубулярного некроза (ИТН), и перейти в ренальное ОПП [6].

После введения понятия ОПП появились работы о развитии данного осложнения при термических ожогах кожи [87, 149]. Исследователи сходятся во мнении, что особенности ожоговой травмы, такие как гипергидратация и потеря мышечной массы, влияют на уровень креатинина и диуреза. Это может приводить к ошибочной интерпретации данных в клинической практике и, как следствие, к задержке диагностики и лечения ОПП у пациентов с ожогами [22, 76].

Понимание механизмов, лежащих в основе повреждения почек у пациентов с термическими ожогами, является важным для улучшения прогноза и качества жизни [13]. Точные этиологические причины развития острого повреждения почек у больных с ожогами до конца не выяснены. В каждую из стадий ожоговой болезни патогенез развития ОПП несколько отличается за счет причинных фактов, течения стадий ожоговой болезни и вида лечения пациентов [54, 80]. При ожоговом шоке ведущее значение имеет формирование преренального ОПП, которое связано с многочисленными механизмами (нейрогормональные, гемодинамические, коагуляционные, воспалительные) [64]. При получении ожога кожи возникает возбуждение центральной нервной системы (ЦНС), за счет стимуляции болевых рецепторов (ноцицепторов). Реакция болевого центра приводит к возбуждению гипоталамо-гипофизарной системы. Гипоталамус через симпатическую нервную систему активирует хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников, что влечет выделение катехоламинов в кровь. Последние, особенно норадреналин, являются мощными вазоконстрикторами. Они связываются с α_1 -адренорецепторами, расположенными на гладкомышечных клетках почечных сосудов, вызывая их сокращение, тем самым суживается просвет артерий [79].

При обширных ожогах через поврежденную поверхность кожи происходит активная плазмопотеря, которая способствует снижению объема циркулирующей крови (ОЦК). Как следствие уменьшается перфузия почек, а в частности изменяется давление в почечных артериолах [1]. Юкстагломерулярные клетки почечных клубочков реагируют на понижение давления в почечных артериолах и уменьшение натрия в просвете канальцев. В ответ на это клетки начинают

синтезировать и выделять ренин. В последствии активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [73]. Выделение ангиотензина II приводит к вазоконстрикции периферических сосудов, а синтез альдостерона способствует задержке натрия и воды в почках, что увеличивает объем циркулирующей крови. Однако при длительной активации происходит устойчивый спазм сосудов, что снижает общий почечный кровоток, который приводит к ишемии почечной ткани, особенно чувствительных к кислородному голоданию канальцев [18].

При разрушении мембран клеток происходит высвобождение внутриклеточных структур и повреждённых молекул, так называемых DAMPs (damage-associated molecular patterns - молекулы, которые сигнализируют об опасности). К ним относятся: АТФ, ДНК, РНК, белки теплового шока и др. DAMPs распознаются рецепторами врождённого иммунитета и активируют клетки иммунной системы — макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы. Начинается каскад сигнальных реакций с выделением провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли альфа, хемокины). Цитокины вызывают расширение сосудов и повышение их проницаемости. Через сосудистую стенку начинают выходить плазма и клетки крови (в первую очередь нейтрофилы) в очаг повреждения [155]. После чего, лейкоциты запускают окислительный взрыв (respiratory burst) — резкий выброс активной формы кислорода (АФК) для отторжения повреждённых тканей и уничтожения микроорганизмов.

Деградация фосфолипидного матрикса клеточных мембран, влекущая за собой утрату их селективной проницаемости и ферментативного потенциала, обусловлена прежде всего резким ускорением реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ). Однако деструкция клеток инициируется не только окислительным стрессом. Смещение рН среды в кислую сторону (ацидоз) на фоне активности протеолитических ферментов провоцирует запуск калликреин-кининового каскада, гиперреактивность которого напрямую коррелирует с ростом мембранной проницаемости [142]. При критических состояниях, вызванных термической травмой, в системном кровотоке фиксируется рост активности лизосомальных

гидролаз, выступающих в роли прогностических маркеров инициации клеточного апоптоза [96].

Центральным звеном, обеспечивающим сопряжение окислительных процессов и ресинтеза АТФ, являются митохондриальные дыхательные цепи. В условиях тканевой ишемии и гипоксии в очаге поражения повреждение электрон-транспортной системы митохондрий становится триггером для избыточной генерации свободных радикалов и существенного энергодефицита клетки. Следствием данных метаболических нарушений становится массивная продукция активных форм кислорода, в частности — синглетного кислорода, пероксида водорода и гидроксильного радикала.

Свободные радикалы «атакуют» полиненасыщенные жирные кислоты в клеточных мембранах канальцев почек, что приводит к нарушению их целостности и функции [78].

При повреждении эндотелия обнажаются подэндотелиальные компоненты, такие как коллаген, тканевой фактор (фактор III) и внеклеточный матрикс. В месте повреждения тромбоциты связываются с коллагеном через специфические рецепторы (гликопротеин Ib/IX/V и гликопротеин VI) и активируются. Тем самым происходит выделение гранул с аденозиндифосфатом (АДФ), тромбоксаном А₂ (ТХА₂), которые стимулируют агрегацию тромбоцитов. Тканевой фактор, обнаженный при повреждении, связывается с фактором VII плазмы, активируя внешний путь коагуляции, с образованием тромба [18, 49]. Повреждённый эндотелий и активированные тромбоциты выделяют вазоконстрикторы (серотонин, тромбоксан А₂). Образование микротромбов в капиллярах и мелких артериолах почек нарушает микроциркуляцию. Местная ишемия и гипоксия приводят к повреждению почечных канальцев и интерстиции. Развивается некроз эпителия канальцев и возникает острый тубулярный некроз. Стоит отметить, что при тяжелых термических ожогах часто развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывание (ДВС-синдром) [1].

Высокая температура непосредственно повреждает эритроциты, находящиеся в капиллярах и мелких сосудах рядом с ожоговой раной. Свободные радикалы, в частности АФК, ферменты, продукты распада белков могут повреждать эритроциты в циркулирующей крови. Изменение кислотно-щелочного баланса крови в сторону ацидоза снижает устойчивость эритроцитов к различного рода воздействиям, в том числе и при нарушении осмотического баланса эритроцит гемолизируется [40]. Гемоглобин, высвобожденный при гемолизе, связывается с оксидом азота в просвете сосудов и интерстиции почек, образуя нитрозилгемоглобин. Данное соединение вызывает вазоконстрикцию, особенно в почечных сосудах, что приводит к снижению почечного кровотока [11].

Для ожогового шока характерно развитие метаболического ацидоза. Ухудшение кровоснабжения приводит к переходу клеток к анаэробному метаболизму, что увеличивает образование молочной кислоты (лактата). Повреждение тканей и воспаление усиливают распад белков и липидов, способствуя накоплению кислот. Возникают изменения функции почек, в результате чего теряется способность последних эффективно выводить кислоты и реабсорбировать бикарбонаты [23]. Кислая среда усиливает окислительный стресс и повреждение клеток почечных канальцев. Ацидоз вызывает сужение сосудов и ухудшение микроциркуляции в почках и способствует развитию острого тубулярного некроза. Метаболический ацидоз является как следствием, так и фактором, усиливающим повреждение почек. Он ухудшает гемодинамику, усиливает клеточное повреждение и воспаление, что в совокупности приводит к развитию и прогрессированию острого повреждения почек [52].

Все перечисленные механизмы, вызывающие ОПП, протекают и в другие периоды ожоговой болезни, но есть реакции, которые в той или иной степени преобладают в разные стадии ожоговой болезни. Острое повреждение почек в стадию ожоговой токсемии вызывается приоритетно токсическим действием продуктов распада белков тканей и воспалительных медиаторов на почечную паренхиму, тем самым возникает ренальное ОПП. Один из важных глобулярных

белков – это миоглобин, который активно высвобождается в кровоток из поврежденных мышц [11]. В кислой среде дистальных канальцев миоглобин может преципитировать и образовывать цилиндры, которые обтурируют канальцы, нарушая отток мочи и вызывая повышение внутриканальцевого давления. Миоглобин содержит гем, который при диссоциации высвобождает железо. Железо катализирует образование свободных радикалов, вызывая перекисное окисление липидов в мембранах клеток канальцев и повреждая их, а также может оказывать прямое цитотоксическое действие на клетки канальцев, вызывая их некроз и апоптоз. Миоглобин, как и гемоглобин, может связывать оксид азота, что приводит к вазоконстрикции почечных сосудов и снижению почечного кровотока [40]. Повреждение почек при ожоговой токсемии развивается вследствие сочетания гемодинамических нарушений, токсического и воспалительного воздействия, а также механической обструкции канальцев.

В период ожоговой септикотоксемии помимо перечисленных механизмов, которые протекают в период ожогового шока и токсемии, добавляется инфекционный агент — это бактерии, которые выделяют ряд токсинов (эндотоксинов и экзотоксинов) на поверхности поврежденной кожи, мягких тканей и в крови [55]. Бактериальные экзотоксины — белковые токсические вещества, выделяемые грамположительной флорой. Эндотоксины — липополисахариды (ЛПС) из клеточных стенок грамотрицательных бактерий, высвобождающиеся при их гибели. Данные вещества обладают прямым цитотоксическим действием на клетки почечных канальцев, взаимодействуют с липидным слоем клеточных мембран канальцев, вызывая повреждение липидного бислоя. Это приводит к повышенной проницаемости мембраны, нарушению ионного баланса и клеточному отеку, вызывая их повреждение и гибель [86]. Токсины также способны связываться с основными рецепторами активации эндотелия, такими как: TLR4 (Toll-like receptor 4) — главный рецептор для липополисахаридов (эндотоксинов), TLR2 — распознаёт компоненты грамположительных бактерий. Связывание токсинов с TLR4 запускает внутриклеточные сигнальные каскады через фактор NF-

κВ (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells - ключевой транскрипционный фактор). Активация NF-κВ приводит к усиленной экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1β, IL-6) и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина) на поверхности эндотелиальных клеток. Благодаря данному механизму эндотелиальные клетки сосудов активируются, что приводит к увеличению проницаемости капилляров и отеку тканей — усугубляется повреждение нефронов [138]. Экзо- и эндотоксины стимулируют выделение цитокинов (TNF-α, IL-1, IL-6), которые усиливают воспаление, высвобождая реактивные формы кислорода и протеазы, повреждающие почечную ткань [105].

Пациенты с термическими ожогами кожи часто нуждаются в применении нефротоксических лекарственных средств: аминогликозидные антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты и вазопрессоры. Эти препараты могут усугубить повреждение почек, особенно в условиях уже существующей гиповолемии и воспаления [16, 78]. Также при активной гидратации пациентов, может развиваться синдром внутрибрюшной гипертензии. Это происходит из-за отека тканей, включая кишечник и другие органы брюшной полости. Течение данного синдрома приводит к тому, что сдавливаются почечные вены и артерии, снижается почечный кровоток и соответственно фильтрация [11, 78].

Понимание сложных механизмов, лежащих в основе повреждения почек при ожогах, и применение современных методов лечения и профилактики может значительно улучшить выживаемость и качество жизни пациентов с ожоговой травмой.

1.2 Биомаркеры острого повреждения почек

Биомаркеры ОПП нового поколения позволяют диагностировать нарушение почечной функции на раннем этапе, когда существуют возможности для ее полного восстановления [77].

В настоящее время считается, что идеальный биомаркер должен появляться на начальных этапах возникновения заболевания, указывать на стадию тяжести, быть высокочувствительным и специфичным. Биомаркер должен быть доступен в

клинической практике [115]. За последние десятилетия около 30 белков названы новыми биомаркерами ОПП, которые помогают выявлять, своевременно начать лечение и специфически профилактировать острое повреждение почек [90, 92]. Концентрация новых биомаркеров изменяется достоверно раньше и дополняет имеющие стандартные диагностические критерии, основанные на концентрации креатинина сыворотки крови и на объеме суточной мочи [51].

Одна из основополагающих классификаций биомаркеров разделяет их на группы согласно уровню микроструктурного поражения нефрона и была она принята в 2010 году [51, 88]. Иной подход предполагает деление на основе характера функционального патологического процесса [5]. К примеру, имеются вещества, концентрация которых повышается при повреждении клубочков почки – альбумин [20]. Биомаркеры, которые не реабсорбируются при повреждении канальцевого аппарата почек – цистатин С, β_2 -микроглобулин [118, 125]. Маркеры, которые активируются в ответ на повреждение клеток тканей – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов и другие [93, 159].

В настоящее время интерес вызывает изучение предиктивной роли многих молекул в развитии ОПП, к которым могут быть отнесены: новые биомаркеры повреждения почек, белки с повышенным синтезом при развитии ОПП, низкомолекулярные белки мочи, белки острой фазы воспаления и другие [8, 82].

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL)

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) – это белок массой 25кДа, принадлежащий к суперсемейству липокалина, впервые был обнаружен в 1993 году [116]. Липокалин ковалентно связан с желатиназой нейтрофилов, которая является ферментом матриксной металлопротеиназной группы. Основная функция липокалина заключается в регулировании гомеостаза железа в нескольких типах клеток организма [141]. Липокалин взаимодействует с рецепторами поверхности клеток, после чего проникает внутрь и высвобождает железо, что приводит к увеличению

его концентрации в клетках [107]. Также благодаря NGAL происходит и хелатирование внутриклеточного железа из клеток, тем самым поддерживается внутренний баланс [97]. Синтез липокалина был обнаружен во многих тканях, в почках, легких, печени и сердце. В почках NGAL синтезируется в эпителиальных клетках канальцев, при повреждении которых экспрессия липокалина увеличивается [97].

Результаты исследований, проведенных *in vitro*, показали, что NGAL участвует в развитии почки. После введения очищенного NGAL в ранние эпителиальные клетки-предшественники, полученные из специфической периферической ниши мезенхимы метанефроса мыши, наблюдался явный пролиферативный эффект, за которым последовала эпителиальная дифференцировка этих элементов с последующим формированием нефронов, экспрессирующих маркеры клубочков, проксимальных и дистальных канальцев. Исследования на животных выявили, что липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, является одним из активно экспрессируемых белков при повреждении канальцев почек, а также выделяется регенерирующими эпителиальными клетками почек [107].

При нормальных условиях жизнедеятельности организма уровни NGAL в моче и в крови низкие, но при этом отчетливо повышаются при развитии ОПП, в связи с чем липокалин на сегодняшний день является самым изученным биомаркером острого повреждения почек [137]. Высокий уровень липокалина часто наблюдается ещё до появления других критериев диагностики ОПП. Изучается роль измерения NGAL в различных клинических ситуациях, приводящих к ОПП. Отмечено, что NGAL является прогностическим фактором при необходимости трансплантации почки, предсказывает смертность при заболеваниях почек [132, 154]. Уровни липокалина исследованы при проведенных операциях на сердце, где он также отражает изменения в почечной паренхиме [48, 59]. При термической травме имеются данные об исследовании уровня липокалина для диагностики ОПП. Авторы сходятся во мнении, что концентрация липокалина

возрастает при возникновении острого повреждения почек. Отмечено, что при течении ожогового шока, в случае развития ОПП уровень липокалина в сыворотке крови был увеличен [87, 116]. Несомненно, NGAL может быть ранним диагностическим маркером ОПП и прогностическим маркером для оценки тяжести и осложнений.

Цистатин С (Cystatin C)

Белок с молекулярной массой 13кДа, который относится к классу лизосомальных протеиназ и продуцируется всеми ядродержащими клетками. Цистатин С ограничивает неконтролируемый протеолиз белков и снижает разрушительный эффект протеаз на внеклеточный матрикс. Впервые был открыт Батлером в 1961 году, когда был выделен при исследовании мочи, которая подвергалась действию электрофореза [125].

Цистатин С поступает в кровоток равномерно и концентрация его в сыворотке крови постоянная. Небольшая молекулярная масса, низкое сродство к другим белкам, позволяет цистатину С свободно фильтроваться в клубочках почки, переходить в канальцы и реабсорбироваться с помощью мегалин-кубулин-опосредованного эндоцитоза, а затем полностью метаболизироваться в эпителиоцитах проксимальных канальцев, соответственно в норме практически не определяется в моче [67]. В исследовании на животных отмечено повышение уровня цистатина С через 1 день после односторонней нефрэктомии у живых доноров почек по сравнению с креатинином, который увеличился через 2 дня. Повышение уровня цистатина С предшествует повышению креатинина при ОПП [130]. Разнонаправленные исследования в диагностике ОПП отразили положительное использование цистатина С как маркера острого повреждения почек. Так в педиатрической практике в отделении интенсивной терапии были диагностированы случаи ОПП с помощью цистатина С и подтверждены общепринятыми критериями [43]. При плановых хирургических операциях было обнаружено, что цистатин С эффективен для ранней диагностики ОПП, при этом

цистатин С в моче предсказывал начало ОПП на 6 часов раньше, чем цистатин С крови [8, 58].

Цистатин С хорошо себя зарекомендовал в диагностике ОПП при термических ожогах кожи, как ранний диагностический маркер. С точностью более 90% прогнозировал переход ОПП в хроническую болезнь почек (ХБП) после термической травмы [58, 86]. Целый ряд исследований цистатина С подтверждает, что данный белок отражает в полном объеме экскреторную функцию почек. Главная особенность и преимущество его использования состоит в том, что его уровень в крови в меньшей степени зависит от экстраренальных факторов таких как: пол, возраст, мышечная масса и другие. При этом непосредственно самой почечной реабсорбции и секреции цистатина С нет [152, 162].

Современные исследования направлены на изучения цистатина С в области нефрологии, а связано это с тем, что скорость синтеза вещества постоянная и не изменяется от внешних факторов, а фильтрационная способность почек — это единственный фактор который влияет на способность выделения цистатина С в моче, что делает его показательным биомаркером при ОПП.

β_2 -микроглобулин (β_2 -mg)

β_2 -микроглобулин является низкомолекулярным белком с массой 11,8 кДа, который был выделен в 1964 году Бирном и Берггадом из мочи пациентов с болезнью Вильсона [145]. Эти же ученые позднее, наблюдали в течении 20 лет за пациентами с заболеваниями почек и выявили увеличения концентрации данного белка в сыворотке крови и отметили, что большинство пациентов на момент исследования имели хроническую болезнь почек и амилоидоз [136, 152]. Область изучения β_2 -микроглобулина в большей степени ограничена хронической болезнью почек. Высокий уровень β_2 -микроглобулина предсказывает смертность при терминальной стадии почечной недостаточности, трансплантации почки, гемодиализа, при заболеваниях сердца [91].

β 2-микроглобулин входит в состав легкой цепи HLA (Human Leukocyte Antigens) класса 1 (MHC, Major Histocompatibility Complex 1) и включен в мембрану всех клеток, кроме эритроцитов. Функция β 2-микроглобулина связана с белком HFE, в соучастии с которым регулируют экспрессию гепсидина в печени, являющегося модулятором системного гомеостаза железа. Выводится белок почками, где за счёт своей массы легко проникает через мембрану почечного клубочка и практически полностью всасывается проксимальным канальцем. В нормальных условиях в моче определяется в следовых количествах не более 0,1% от общей концентрации в организме [4]. В связи с данными особенностями при повышении концентрации β 2-микроглобулина, можно выявить топику поражения нефрона. Увеличение концентрации данного белка в сыворотке крови и уменьшение в моче свидетельствует о повреждении гломерулярного аппарата почки. При повреждении почечных канальцев реабсорбция микроглобулина уменьшается, в связи с чем происходит обратная ситуация: увеличение белка в моче и уменьшение концентрации в сыворотке крови [68, 101].

Показатели β 2-микроглобулина в организме не зависят от экстраренальных факторов, что говорит о возможности использования данного показателя при поражении почек, а именно проксимального канальца [69]. К сожалению, данных об исследовании β 2-микроглобулина при остром повреждении почек и при термических ожогах обнаружено не было.

Уромодулин (UMOD)

Уромодулин – это гликопротеин, который экспрессируется только клетками почечного эпителия, который находится в толстом восходящем сегменте петли Генле и в начальном сегменте дистального извитого канальца. Определенная топика синтеза вещества делает данный белок прекрасным маркером развития почечного повреждения. В здоровом организме уромодулин выделяется в суточной моче и составляет около половины выделенных белков [100, 147].

Синтез уромодулина происходит в эндоплазматическом ретикулуме, там же он подвергается n-гликозилированию, что приводит к отрицательному заряду и к определенной структуре белка. Когда выходит уромодулин в просвет канальца, сразу соединяется с гликозилфосфатидилинизитом (GPI), который удерживает уромодулин на мембране. Если происходит взаимодействие с хепсином, то уромодулин совместно с GPI начинает свободно циркулировать, тем самым обеспечивает ряд функций: стабилизирует коллоиды, растворенные соли в моче, предотвращает камнеобразование, обладает выраженным антимикробным свойством [50, 63]. Проведенные исследования в области изучения гипертонии, хронических заболеваний почек, мочекаменной болезни, указывают, что уромодулин отражает функциональное состояние почечной паренхимы [53].

При мутации в гене, который ответственный за синтез уромодулина, наблюдаются уромодулин-ассоциированные заболевания, такие как: медуллярно-кистозная болезнь почек 2-го типа, ювенильная гиперурикемическая нефропатия, которые приводят к развитию хронической болезни почек, артериальной гипертонии и подагре [144, 157]. Такие сложные механизмы развития заболеваний, особенности синтеза только в почках приводят к высокому интересу к уромодулину и методам его определения для оценки функции почек.

Кластерин (CLU)

Кластерин – внеклеточный шаперон, кодирующийся геном CLU. Синтезируется в разных типах тканей, обычно связывается с неправильными свернутыми белками, нейтрализует их токсичность, после чего в лизосомах клеток подвергается в комплексе с белком эндоцитозу. Отмечено, что увеличение концентрации кластерина защищает клетки от апоптоза, вызванного клеточным стрессом [41].

Впервые данные об увеличении уровня кластерина в сыворотке крови, были описаны у больных с болезнью Альцгеймера [24]. Далее изучение кластерина стало интересно в области онкологии, когда было отмечено что при светлоклеточном

раке почки, эпителиальном раке яичников, раке молочной железы концентрация кластерина увеличивалась. Ингибирование кластерина привело к увеличению эффективности терапевтического лечения данных опухолей [41].

У больных с патологией почек кластерин стал использоваться как маркер окислительного повреждения канальцев почки. Данный белок участвует в процессах агрегации клеток, угнетает апоптоз, где мРНК CLU появляется только при патологических изменениях в почках. Уровень кластерина был исследован при нефрэктомии, лекарственных нефропатиях, обструктивных уропатиях [119]. Концентрация в моче возрастает в ответ на ОПП, где синтез кластерина увеличивается на уровне дистальных почечных канальцев. Авторы пришли к выводу, что данный белок является чувствительным маркером ОПП, но не подходит для мониторинга состояния почек [7]. Ряд исследователей отмечают, что концентрация мочевого кластерина возрастает только тогда, когда начинаются регенеративные процессы в почках. В исследованиях развития ОПП в ответ на нефротоксичные лекарственные вещества, кластерин оказывал наибольшую прогностическую ценность [5].

Рекомбинатный фактор трилистника (TFF3)

Рекомбинатный фактор трилистника 3 – это белок, относящейся к классу муцин-ассоциированных белков, молекулярная масса составляет 7 кДа. Впервые был обнаружен в бокаловидных клетках тонкой и толстой кишки, совместно с муцином в 1993 году [139]. Характерная структура домена придала пептиду особое название. Трилистниковый домен состоит из трёх внутримолекулярных дисульфидных связей, образованных 42 аминокислотами через 6 высококонсервативных остатков цистеина. Эта стабильная структура делает TFF3 устойчивым к гидролизу протеазами, кислотному перевариванию и нагреванию [140]. Таким образом, TFF3 может сохранять биологическую активность в сложных средах [67].

При дальнейших исследованиях рекомбинантный фактор трилистника был обнаружен на поверхности глаза, в поджелудочной железе, печени и головном мозге. Интересным открытием послужило то, что функция фактора трилистника 3 выходит за пределы восстановления эпителиальных клеток. Было обнаружено, что введение низкой дозы TFF3 в миндалевидное тело крыс регулировало их поведение [153]. При дефиците фактора трилистника в крови, происходит накопление жирных кислот в печени мышей, а при введении в слезную пленку оказывает терапевтический эффект при синдроме сухого глаза [89, 145]. Помимо перечисленного было отмечено, что в поджелудочной железе у людей TFF3 активизировал репликацию островков Лангерганса [148]. В исследованиях на животных было отмечено, что при введении нефротоксина увеличивается продукция мочевого фактора трилистника и тогда он был предложен, как биомаркер поражения почек [156].

В последнее время во многих исследованиях сообщалось о значительном нарушении экспрессии TFF3 при заболеваниях почек. При сравнении пациентов с ХБП и больных, имеющих острый гастроэнтерит, выявлено, что уровень рекомбинантного фактора трилистника в сыворотке крови у больных с хронической болезнью почек был в 3 раза выше, чем у гастроэнтерологических пациентов. Рекомбинантный фактор трилистника 3 экспрессируется в клетках проксимального и дистального канальцев и собирательного протока в ответ на их повреждение [156]. При поражении почек увеличивалась концентрация TFF3 в моче и сыворотке крови [146, 143]. В недавних исследованиях было выявлено, что TFF3 увеличивается при прогрессировании стадии ХБП у пациентов с гломерулонефритом и нефропатиями [81, 109].

Полученные данные свидетельствуют о том, что TFF3 может быть рассмотрен как новый биомаркер, связанный с поражением тубулоинтерстициального компартмента почки, но многие его патогенетические механизмы остаются не ясными.

Остеопонтин (OPN)

Остеопонтин (OPN) — это мультифосфорилированный плейотропный гликопротеин, который экспрессируется различными типами клеток, включая макрофаги, эндотелиальные клетки, гладкомышечные и эпителиальные клетки. Впервые был обнаружен в 1979 году в костном матриксе крупнорогатого скота. Белок состоит примерно из 314 аминокислот, содержит кальций-связывающий домен и несколько фосфатных участков, его структурный домен богат остатками аспартата, глутамата и серина, а молекулярная масса составляет от 44 до 75 кДа [108]. В молекулярной структуре OPN больше всего сайтов фосфорилирования — более 36 [127]. OPN фосфорилируется киназами Гольджи-казеина, а на уровень фосфорилирования влияет состояние о-гликозилирования [133]. Степень фосфорилирования OPN влияет на клеточную адгезию и взаимодействие с другими белками [102]. В настоящее время известно, что OPN является представителем малых интегринсвязывающих лигандов N-сцепленного гликопротеина, посредством чего, моделирует клеточную сигнализацию и связывается с матриксом клетки посредством CD44 [135].

Остеопонтин участвует в минерализации тканей, изменяет клеточный гомеостаз, также известен как пептид ранней активации Т-лимфоцитов, играет роль противоопухолевой защиты [121, 129]. OPN в основном присутствует в клетках нисходящей части петли Генле и в эпителии сосочков в области почечной лоханки, где он относительно быстро обновляется и может физиологически регулироваться. При гипероксалурии экспрессия OPN в почках увеличивается, но преимущественно ограничивается клетками тонкой части петли Генле и эпителиальными клетками сосочков [122]. Остеопонтин прочно связывается с гидроксиапатитом, что может объяснить его функцию в формировании костной ткани [102]. После отложения кристаллов солей экспрессия OPN наблюдалась во всей почке, включая проксимальные каналы, поэтому часто входит в состав почечных камней и, вероятно, влияет на их формирование. Показано присутствие остеопонтина в кальций-фосфатных почечных камнях [123]. Кроме того,

обнаружена связь между низким содержанием данного белка в моче пациентов и формированием камней оксалатной природы [50]. При повреждении петли Генле и дистальных отделов нефрона увеличивается экспрессия остепонтина, а соответственно и развивается острое повреждение почек, что доказывает ряд исследований в области нефрологии [14].

Заключение

Молекулярная диагностика является высокочувствительным методом, которая обнаруживает ряд веществ, которые могут принимать участие в развитии острого повреждения почек. Все белки можно использовать для неинвазивного скрининга прогноза или мониторинга развития ОПП. Изучение данных веществ в патогенетическом аспекте, основанного на модулировании ОПП, позволит выявить рычаги воздействия на разные локализации повреждения нефрона. В частности, чтобы успешно и эффективно воздействовать на острое повреждение почек при глубоких термических ожогах кожи требуется последовательное и глубокое изучение повреждения нефрона в разные стадии течения ожоговой болезни.

Таким образом, изучение концентрации новых биомаркеров в сыворотке крови и моче при термических ожогах кожи является актуальным и позволит раскрыть механизмы развития ОПП в разные стадии ожоговой болезни.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и характеристика обследуемых групп

Под наблюдением находилось 74 пациента с термическими ожогами кожи, проходившие лечение в ГУЗ «Краевая клиническая больница» и ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы в период с 2021 по 2024 гг. Основная группа включала пациентов, которые имели термический ожог кожи I-III степени с площадью поражения кожных покровов от 20% до 85%, из них не менее 15% глубокого ожога. Количество мужчин в группе – 47 (63,5%) и 27 (36,5%) женщин. Возраст пациентов с термическими поражениями кожи составил 42,0 (21,0; 54,0) года. Площадь поражения кожи 33,0 (30,0; 45,0) %, поверхности тела, уровень смертности - 45,9%. Все пациенты получали системное лечение. В период ожогового шока объем первичных неотложных манипуляций включал: обезболивание анальгетиками, согласно шкале интенсивности боли; седацию; обеспечение адекватного венозного доступа (катетеризация центральной или периферической вены в зависимости от тяжести травмы); инфузионную терапию в соответствии с протоколом инфузионно-трансфузионной терапии ожогового шока для адекватного восполнения ОЦК; антибактериальную терапию; наложение повязок. В периоды токсемии и септикотоксемии объемы инфузионной терапии менялись, местное консервативное лечение ожоговых ран, чаще всего сопровождалось при стабилизации состояния хирургическим лечением.

Группа клинического сравнения №1 сформирована из 35 человек, которые не имели заболеваний, входящих в список критериев исключения. Количество мужчин составило 21 человек (60%), женщин – 14 (40%). Средний возраст людей, включенных в исследование, составил 41,0 (19,0; 53,0) лет.

Контрольная группа №2 – 11 погибших, которые имели критические травматические состояния с мгновенным летальным исходом (механическая асфиксия, закрытая черепно-мозговая травма). Количество мужчин – 7 (63,6%), женщин – 4 (36,4%). Средний возраст людей, включенных в исследование,

составил 46,0 (39; 53) лет. Данные пациенты, не имели заболеваний, входящих в список критериев исключения. Дизайн исследования представлен на схеме (Рисунок 1).

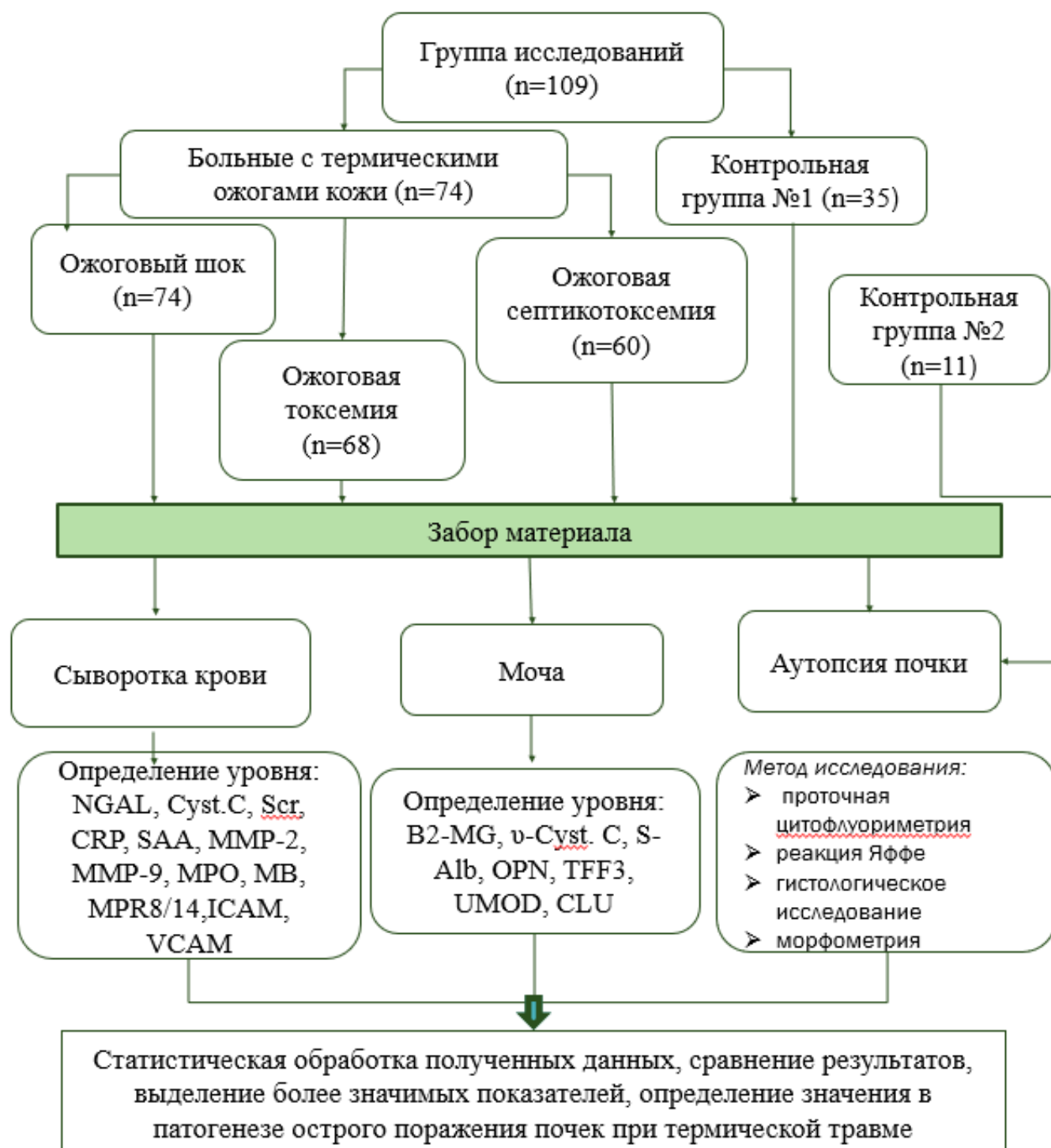


Рисунок 1 — Дизайн исследования

Добровольные информированные согласия были разработаны согласно требованиям Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, протокол № 117 от 10.11.2021 г. и требованиям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации принятой в 2013 году. В каждом случае больной был ознакомлен с информационным листом, где подробно описано исследование, цель его проведения, способы забора биологического материала, побочные эффекты, осложнения, рекомендации при включении пациента в исследование: обязанности, права, как пользоваться персональной информацией и о сохранении врачебной тайны. В научную работу включены только те пациенты, которые согласились на участие в исследовании. Их согласие было задокументировано в индивидуальном информационном согласии.

Критерии включения в исследование: добровольное согласие пациента, пациенты с термическими ожогами кожи общей площадью более 20%, где площадь глубокого ожога не менее 15%.

Критерии невключения в исследование: хронические заболевания почек (гипертоническая нефропатия, амилоидоз почек, подагрическая нефропатия, тубуло-интерстициальный нефрит, стеноз почечной артерии, гломерулонефрит, гидронефроз, мочекаменная болезнь, аномалии мочевыделительной системы); больные системными заболеваниями: склеродермия, васкулит, сахарный диабет; возраст пациентов младше 15 и старше 70 лет; наличие онкологических заболеваний; беременность; острые бактериальные и вирусные инфекции.

Критерии исключения: сочетанные и комбинированные травмы, в том числе ожоговая ингаляционная травма; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

2.2 Лабораторные методы исследования

Исследование проводили с помощью мультиплексного анализа на проточном цитофлуориметре с использованием наборов (BioLegend, США) согласно

инструкции фирмы-производителя с частицами Human Vascular Inflammation Panel 1 Mix and Match Subpanel (каталожный номер 75239) для исследования показателей в сыворотке крови и Human Kidney Function Panel 1 Mix and Match Subpanel (For Urine Sample) (каталожный номер 79011) - для определения исследуемых параметров в моче. Регистрацию данных проводили на приборе CytoFlex LX (Beckman Coulter, США), анализ выполняли в программе BioLegend's LEGENDplex™ data analysis software v8.0 (BioLegend, США).

Определение уровня креатинина в сыворотке крови проводили кинетическим методом Яффе с пикриновой кислотой на аппарате AU-680.

Подсчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили формулой Кокрофта-Голта. Для мужчин формула СКФ = 1,23 *

$\frac{140 - \text{возраст (годы)} * \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин крови } \left(\frac{\text{мкмоль}}{\text{л}}\right)}$ и формула для женщин СКФ = 1,05 *

$\frac{140 - \text{возраст (годы)} * \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин крови } \left(\frac{\text{мкмоль}}{\text{л}}\right)}$. Объем суточной мочи пациенты набирали в мочеприемник. Диурез фиксировали в лист наблюдения за больным.

Определение указанных параметров проводили в период ожогового шока (1-3 сутки); ожоговой токсемии (7-10 сутки), ожоговой септикотоксемии (18-21 сутки) после получения термической травмы. Дополнительно в период ожогового шока уровень креатинина был измерен дважды: при поступлении и спустя 48 часов. Уровень показателей был определен и у здоровых лиц однократно.

2.3 Морфологические методы исследования

Материал забирали при аутопсии. Препараты производили в лаборатории на базе ГУЗ «Забайкальское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» г. Читы. Срезы с блоков изготавливали на ротационном микротоме HM325. Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе Olympus CX21, микрофотосъемка на микроскопе Leica DM2500 на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

После аутопсии и забора материала проводили следующие этапы:

1. Фиксация. Взятый для гистологического исследования материал подвергали фиксации в 10% растворе формалина в течение 1 суток.

2. Промывка в воде. После фиксации материал промывался в течение 2 часов в проточной воде, для избавления его от избытка фиксатора и различных осадков фиксирующих жидкостей.

3. Обезвоживание и уплотнение производилось постепенно путем проведения ткани через спирты возрастающей крепости: 50°, 60°, 70°, 80°, 90°, 96°, 100°. В каждом спирте кусочки находились в течение 1 суток.

4. Заливка. Кусочки предварительно пропитывались ксилолом. В парафин кусочки из абсолютного спирта переносились в смесь абсолютного спирта с ксилолом, взятых поровну, затем чистый ксилол и, наконец, в расплавленный насыщенный раствор парафина в хлороформе, где они находились в термостате при температуре 37°C 1 сутки. Дальнейшая заливка проводилась в термостате при температуре 54°-56°C в трех порциях парафина. Окончательная заливка проводилась в парафин с добавлением воска, который наливали в заливочные блоки, а затем после появления на поверхности парафина пленки, погружали в воду. Происходило полное затверждение парафина. Кусочки с окружающим их парафином извлекали из блоков и с помощью расплавленного парафина, наклеивали на кассеты, получают парафиновые блоки.

5. Приготовление срезов. Срезы с блоков изготавливали на ротационном микротоме НМ325. В специальных устройствах микротом зажимали парафиновый блок и микротомный нож. При каждом скольжении ножа в плоскости параллельной поверхности блока получали срезы толщиной 5-7 микрон с парафиновых блоков.

6. Окрашивание.

1. Перед окраской из парафиновых срезов удаляли парафин (растворением в ксилоле). Проводили по спиртам нисходящей концентрации и доводили до воды (две порции ксилола – 3-5 минут, 96° этанол – 3 минуты, 80° этанол – 3 минуты, 70°

этанол – 3 минуты, дистиллированная вода – 5 минут). Окрашивали гематоксилином 7-10 минут.

2. Промывали в дистиллированной воде – 5 минут.

3. Дифференцировали в 1% соляной кислоте на 70° этаноле до побурения срезов.

4. Промывали дистиллированной водой, а затем слабым (0,5 %) раствором аммиака до посинения срезов.

5. Окрашивали водным раствором эозина 0,5-1 минуту.

6. Промывали в трех порциях дистиллированной воды для удаления избытка эозина.

7. Удаляли воду из срезов в одной порции 70° этанола, двух порциях 96° этанола. Экспозиция в каждой порции спирта – 2 минуты.

8. Просветляли срезы в двух порциях ксилола – 1 минута.

9. Производили окончательное обезвоживание срезов в двух порциях ксилола. Пребывание срезов 2 минуты.

10. Заключение срезов. Окрашенные и промытые в воде срезы во избежание помутнения обезвоживали в спиртах (70°, 96°), просветляли в ксилоле, а затем на предметное стекло, где находится срез, помещали каплю бальзама и срез накрывали покровным стеклом.

Морфометрические исследования по определению толщины нефроцитов, ширины просвета капсулы клубочка, толщины сосудистой стенки, диаметра проксимальных и дистальных канальцев выполнены в биоптатах почек, взятых у пациентов умерших в разные сроки течения ожоговой болезни. Измерения проведены и у группы контроля, которую составили пациенты, умершие вследствие внезапной, остро наступившей смерти: механическая асфиксия, закрытая черепно-мозговая травма, острая коронарная недостаточность. Морфометрия выполнена на основе визуальных характерных участков микрофотографии, участки для замеров выбраны исходя из диагностического опыта.

2.4 Статистические методы обработки данных

В статистическом анализе настоящего исследования мы руководствовались принципами, сформулированными Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE), а также рекомендациями по статистической оценке методов в публикуемой литературе (Statistical Assessment of the Modeling of Proteins and Ligands – SAMPL). Эти руководства позволили обеспечить корректность и надежность результатов.

Учитывая численность исследуемых групп, оценку нормальности распределения количественных признаков проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая распределение данных отличное от нормального, результаты исследования представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me (Q1; Q3). Статистическую обработку полученных данных проводили непараметрическим методом Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони для сравнения исследуемой группы с группой контроля. Для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой использовали стандартизованную оценку Z -score. Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Статистическую обработку выполняли с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, USA) [46].

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА УРОВНЯ ПРЕДИКТОРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ КОЖИ

3.1 Концентрация биомаркеров повреждения почек в сыворотке крови

При поступлении в стационар у пациентов с термической травмой концентрация креатинина (Scr) превышала данный показатель группы контроля на 28% ($p < 0,001$), через 48 часов отмечали увеличение концентрации креатинина на 78% ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля и на 39% ($p < 0,001$) по отношению к исходным данным при поступлении пострадавших. В период ожоговой токсемии и септикотоксемии уровень креатинина снижался (табл. 1).

При расчете скорости клубочковой фильтрации выявлено, что в первые сутки после получения термического ожога кожи у больных, данный показатель был ниже в 1,3 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). При динамическом наблюдении СКФ на 2-е сутки после получения травмы снижалась в 2 раза, при сравнении с группой контроля ($p < 0,001$), а также в 1,6 раз по отношению к исходными данным, полученным в 1-е сутки после термической травмы ($p < 0,001$). При дальнейшем наблюдении в период ожоговой токсемии и септикотоксемии уровень СКФ возрастал, но не достигал значения группы контроля (табл. 1).

Таблица 1 — Уровень креатинина и СКФ у больных с термическими ожогами кожи, Me (Q1; Q3)

Исследуемый показатель	Группа контроля №1 (n=35)	Больные с термическим ожогом кожи				Тестовая статистика	
		Ожоговый шок		Ожоговая токсемия (n=68)	Ожоговая септикотоксемия (n=60)	Манна-Уитни	Z-score
		Первые сутки после травмы (n=74)	2-3 сутки после травмы (n=74)				
к	1	1.1	2	3			

Продолжение таблицы 1

Scr мкмоль/л	75 (71; 77)	96 (85; 103)	134 (124; 147)	86 (81; 90)	82 (74; 83)	U _{K-1} =297 p _{K-1} <0,001 U _{K-1.1} =34 p _{K-1.1} <0,001 U _{K-2} =322 p _{K-2} <0,001 U _{K-3} =580 p _{K-3} <0,001	Z _{1-1.1} =-7,1 p _{1-1.1} <0,001 Z ₁₋₂ =-4,8 p ₁₋₂ <0,001 Z ₁₋₃ =-5,7 p ₁₋₃ <0,001 Z _{1.1-2} =-7,0 p _{1.1-2} <0,001 Z _{1.1-3} =-6,7 p _{1.1-3} <0,001 Z ₂₋₃ =-4,6 p ₂₋₃ =0,08
СКФ мл/мин	103 (93;112)	81 (67; 94)	51,5 (40; 64)	90 (75; 107)	99 (88; 115)	U _{K-1} =426 p _{K-1} <0,001 U _{K-1.1} =25 p _{K-1.1} <0,001 U _{K-2} =742 p _{K-2} =0,002 U _{K-3} =922 p _{K-3} =0,5	Z _{1-1.1} =-6,9 p _{1-1.1} <0,001 Z ₁₋₂ =-4,6 p ₁₋₂ <0,001 Z ₁₋₃ =-5,8 p ₁₋₃ <0,001 Z _{1.1-2} =-7,0 p _{1.1-2} <0,001 Z _{1.1-3} =-6,6 p _{1.1-3} <0,001 Z ₂₋₃ =-5,4 P ₂₋₃ =0,7

Примечание: СКФ-скорость клубочковой фильтрации; Scr-креатинин сыворотки крови; U - критерии Манна-Уитни, использовали для сравнения исследуемой группы с группой контроля; Z-score стандартизированное значение, применяли для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой; p-уровень достоверности различий сравниваемых групп.

При оценке концентрации липокалина в сыворотке крови у больных с термическими ожогами кожи в период ожогового шока, отмечено увеличение показателя в 5,5 раза по отношению к группе контроля (p<0,001). В период ожоговой токсемии уровень липокалина был выше в 4,4 раза (p<0,001), а в период септикотоксемии данный показатель оставался на высоком уровне и превышал контрольные значения в 3,6 раза (табл. 2).

Таблица 2 — Уровень липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов и цистатина С в крови у больных с термической травмой кожи, Me (Q1; Q3)

Изучаемый показатель	Группа контроля №1 (n=35)	Больные с термической травмой			Тестовая статистика	
		Ожоговый шок (n=74)	Ожоговая токсемия (n=68)	Ожоговая септико-токсемия (n=60)	Манна-Уитни	Z-score
	К	1	2	3		
Липокалин нг/мл	136 (112; 166)	743 (529; 856)	598 (485; 835)	484 (335; 742)	U _{к-1} =106 p _{к-1} <0,001 U _{к-2} =208 p _{к-2} <0,001 U _{к-3} =311 p _{к-3} =0,09	Z ₁₋₂ =-2,6 p ₁₋₂ =0,009 Z ₁₋₃ =-1,9 p ₁₋₃ =0,06 Z ₂₋₃ =-2,1 p ₂₋₃ =0,3
Цистатин С нг/мл	745 (635; 985)	1388 (1029; 3120)	1156 (858; 1969)	1102 (845; 1289)	U _{к-1} =218 p _{к-1} <0,001 U _{к-2} =300 p _{к-2} <0,001 U _{к-3} =481 p _{к-3} <0,001	Z ₁₋₂ =-3,2 p ₁₋₂ <0,001 Z ₁₋₃ =-5,2 p ₁₋₃ <0,001 Z ₂₋₃ =-4,4 p ₂₋₃ <0,001

Примечание: U - критерии Манна-Уитни, использовали для сравнения исследуемой группы с группой контроля; Z-score стандартизированное значение, применяли для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой; p-уровень достоверности различий сравниваемых групп.

В нашем исследовании установлено, что уровень цистатина С увеличивался в период ожогового шока в 1,9 раза при сравнении с группой контроля (p<0,001). В период ожоговой токсемии и септикотоксемии концентрация цистатина С увеличивалась в 1,5 раза (p<0,001) по отношению к группе контроля (табл. 2). Следует отметить, что при ожоговой токсемии и септикотоксемии происходит снижение уровня данного показателя, хотя его значения не достигают нормы (табл. 2).

При анализе полученных данных обращает на себя внимание то, что концентрация сывороточного липокалина и уровень диуреза показывают обратную среднюю корреляционную связь (p=-0,6; p<0,001) в период ожогового шока и

ожоговой токсемии. Это свидетельствует о том, что липокалин следует рассматривать в качестве маркера повреждения почек при термической травме.

3.2 Уровень предикторов повреждения почечной ткани в моче

Период отсутствия мочи у больных с тяжелыми термическими ожогами кожи после получения травмы составил 4 (0; 6) ч ($U=0$; $p<0,001$). После проведения противошоковых мероприятий, которые установлены стандартами оказания помощи было отмечено, что диурез в первые сутки составил 400 (350; 512) мл ($U=0$; $p<0,001$). В группе здоровых людей объем суточной мочи составил 2000 (1950; 2100) мл., что в 5 раз больше, чем у пациентов с термической травмой. В период острой ожоговой токсемии количество мочи возросло и составило 1450 (1200; 2000) мл, что в 1,4 раза меньше, чем в группе контроля ($U=508$, $p<0,001$). В период ожоговой септикотоксемии суточное количество мочи составило 1700 (1150; 2000) мл, что в 1,2 раза меньше, чем в группе контроля ($U=531$, $p=0,009$). Несмотря на то, что диурез возрос, значения, которые получили в группе здоровых людей при течении ожоговой болезни достигнуты не были. Результаты исследования показывают уменьшение объема суточной мочи при течении ожоговой болезни во все периоды, с максимальным уменьшением объема диуреза в стадию ожогового шока у пациентов с термическими ожогами кожи.

Динамика показателя β_2 -микроглобулина (β_2 -MG) выявляла максимальные значения в период ожогового шока, которые кратно больше, чем уровень β_2 -микроглобулина у пациентов в группе контроля. Далее концентрация белка постепенно уменьшалась, но при этом не демонстрировала значения группы контроля в период острой ожоговой септикотоксемии (табл. 3).

Нами установлено, что происходят кратные увеличения концентрации альбумина (ALB) в моче. Особенностью является то, что максимальный показатель альбуминурии был выявлен в период ожоговой септикотоксемии (табл. 3).

Уровень цистатина С (Cys.C) показал максимальные значения в период ожогового шока, при этом концентрация показателя в период острой ожоговой

токсемии практически не поменялась. В периоде септикотоксемии концентрация цистатина С снижалась (табл. 3).

Таблица 3 — Концентрация биомаркеров в моче у больных с термическими ожогами кожи, Ме (Q1; Q3)

Показатель	Группа контроля №1 (n=35)	Пациенты с термическими ожогами кожи			Тестовая статистика	
		Ожоговый шок (n=74)	Острая ожоговая токсемия (n=68)	Ожоговая септико-токсемия (n=60)	Манна-Уитни	Z-score
	К	1	2	3		
β_2 -MG нг/мл	325 (223; 449)	5943 (4466; 8654)	4542 (3377; 6547)	2396 (1774; 3213)	$U_{K-1}=0,0$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=20,0$ $p_{K-2}<0,001$ $U_{K-3}=61,5$ $p_{K-3}<0,001$	$Z_{1-2}=-2,4$ $p_{1-2}=0,02$ $Z_{1-3}=-4,7$ $p_{1-3}<0,001$ $Z_{2-3}=-4,5$ $p_{2-3}<0,001$
ALB мг/л	1 (0; 5)	247 (171; 289)	650 (354; 756)	657 (558; 768)	$U_{K-1}=0$ $p_{K-1}=0,005$ $U_{K-2}=0$ $p_{K-2}<0,001$ $U_{K-3}=0$ $p_{K-3}<0,001$	$Z_{1-2}=-6,7$ $p_{1-2}<0,001$ $Z_{1-3}=-6,6$ $p_{1-3}<0,001$ $Z_{2-3}=-1,7$ $p_{2-3}=0,09$
Cys.C нг/мл	75 (35; 97)	1307 (1177; 1499)	1284 (1163; 1435)	1189 (1082; 1270)	$U_{K-1}=28$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=25$ $p_{K-2}<0,001$ $U_{K-3}=108$ $p_{K-3}<0,001$	$Z_{1-2}=-2,7$ $p_{1-2}=0,007$ $Z_{1-3}=-3,8$ $p_{1-3}<0,001$ $Z_{2-3}=-3,6$ $p_{2-3}=0,002$
CLU нг/мл	745 (658; 838)	1709 (1324; 1879)	1654 (1572; 1743)	1439 (1254; 1556)	$U_{K-1}=0$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=0$ $p_{K-2}<0,001$ $U_{K-3}=0$ $p_{K-3}<0,001$	$Z_{1-2}=-0,75$ $p_{1-2}=0,45$ $Z_{1-3}=-4,81$ $p_{1-3}<0,001$ $Z_{2-3}=-5,87$ $p_{2-3}<0,001$
UMOD мкг/мл	6 (5; 7)	16 (15; 17)	14 (14; 15)	13 (12; 16)	$U_{K-1}=0$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=0$ $p_{K-2}<0,001$ $U_{K-3}=0$ $p_{K-3}<0,001$	$Z_{1-2}=-6,5$ $p_{1-2}<0,001$ $Z_{1-3}=-6,1$ $p_{1-3}<0,001$ $Z_{2-3}=-1,9$ $p_{2-3}=0,062$

Продолжение таблицы 3

OST нг/мл	364 (278; 493)	3441 (3180; 3564)	4417 (4186; 4969)	5409 (5252; 5630)	$U_{K-1}=130$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=60$ $p_{K-2}<0,001$ $U_{K-3}=7$ $p_{K-3}<0,001$	$Z_{1-2}=-4,5$ $p_{1-2}<0,001$ $Z_{1-3}=-5,6$ $p_{1-3}<0,001$ $Z_{2-3}=-2,8,$ $p_{2-3}=0,006$
TTF3 мг/л	14 (12; 15)	32 (31; 33)	26 (25; 26)	20 (18; 21)	$U_{K-1}=85$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=173$ $p_{K-2}<0,001$ $U_{K-3}=106$ $p_{K-3}<0,001$	$Z_{1-2}=-6,5$ $p_{1-2}=0,4$ $Z_{1-3}=-6,1$ $p_{1-3}<0,001$ $Z_{2-3}=-1,9$ $p_{2-3}=0,062$

Примечание: U - критерии Манна-Уитни, использовали для сравнения исследуемой группы с группой контроля; Z-score стандартизированное значение, применяли для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой; p-уровень достоверности различий сравниваемых групп.

При оценке концентрации кластерина (CLU) в моче у больных с термическими ожогами кожи в период ожогового шока, отмечено увеличение показателя в 2,3 раза по отношению к группе контроля ($p<0,001$). В период ожоговой токсемии уровень кластерина был выше в 2,2 раза ($p<0,001$), а в период септикотоксемии данный показатель оставался на высоком уровне и превышал контрольные значения в 1,9 раза ($p<0,001$) (табл. 3).

Выявлено, что уровень уромодулина (UMOD) в моче у больных с термическими ожогами кожи в период ожогового шока был увеличен в 2,7 раза по отношению к группе контроля ($p<0,001$). В период ожоговой токсемии концентрация уромодулина была выше в 2,3 раза ($p<0,001$), чем у здоровых пациентов. В период септикотоксемии уромодулин оставался на высоком уровне и превышал контрольные значения в 2,1 раза ($p<0,001$) (табл. 3).

Уровень остеопонтин (OST) в моче у больных с термическими ожогами кожи в период ожогового шока выше в 9,5 раза по отношению к группе контроля ($p<0,001$). В период ожоговой токсемии уровень остеопонтин выше в 12,1 раза ($p<0,001$), а в период септикотоксемии остеопонтин превышал контрольные значения в 14,9 раза ($p<0,001$) (табл. 3).

Рекомбинатный фактор триптина 3 (TTF3) в моче у больных с термическими ожогами кожи в период ожогового шока был выше в 2,3 раза по

сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). В период ожоговой токсемии уровень данного показателя был выше в 1,9 раза ($p < 0,001$), чем концентрация у здоровых пациентов. В период септикотоксемии фактор трилистника 3 превышал контрольные значения в 1,4 раза ($p < 0,001$) (табл. 3).

На протяжении всей ожоговой болезни наблюдалось достоверное повышение уровня биомаркеров ОПП в моче. В ходе исследования были выявлены три специфических профиля динамики этих показателей:

1. Профиль раннего максимума (период ожогового шока): наиболее выраженное повышение концентраций β_2 -микроглобулина, кластерина и фактора трилистника 3 зафиксировано в периоде шока. В последующие фазы (токсемия и септикотоксемия) наблюдалось постепенное снижение уровней данных маркеров, однако их значения оставались существенно выше показателей контрольной группы.

2. Профиль прогрессирующего нарастания: концентрации альбумина и остеопонтинина в моче демонстрировали поэтапное увеличение, достигая своих максимальных значений в период септикотоксемии.

3. Стабильно высокий профиль: уровни уромодулина и мочевого цистатина С также превышали норму, при этом их пиковые значения приходились на периоды септикотоксемии и шока соответственно. Однако, несмотря на наличие абсолютных максимумов в эти фазы, статистически значимых межгрупповых различий в концентрации этих двух белков между разными периодами ожоговой болезни выявлено не было, что указывает на их стабильно высокую экскрецию на протяжении всего периода наблюдения.

Нами выявлена взаимосвязь концентрации β_2 -микроглобулина и уровня креатинина во все периоды ожоговой болезни, где обнаружена прямая сильная корреляционная взаимосвязь ($\rho = 0,8$; $p < 0,001$).

Концентрация альбумина показывает связь с диурезом в период ожогового шока, токсемии и септикотоксемии при этом в период ожогового шока и ожоговой септикотоксемии была выявлена обратная сильная связь ($\rho = -0,8$ и $\rho = -0,7$; $p < 0,001$,

соответственно). В период ожоговой токсемии обнаружилась средняя обратная корреляционная взаимосвязь ($\rho=-0,6$; $p<0,001$).

Цистатин С и уровень креатинина отразили взаимосвязь в период шока, токсемии и септикотоксемии и обнаружена обратная сильная связь: ожоговый шок ($\rho=-0,9$; $p<0,001$); ожоговая токсемия ($\rho=-0,8$; $p<0,001$) и ожоговая септикотоксемия ($\rho=-0,7$; $p<0,001$).

Кластерин и уровень креатинина имеют обратную среднюю связь ($\rho= 0,6$; $p<0,001$) в период шока, острой ожоговой токсемии и септикотоксемии.

Таким образом, определение уровня новых биомаркеров ОПП может увеличить потенциал общепринятых способов диагностики острого повреждения почек при термических ожогах кожи, при этом можно верифицировать определенные специфичные маркеры в зависимости от стадии течения ожоговой болезни.

3.3 Морфологические изменения почек

Морфологическое исследование почек у пациентов, умерших от ожоговой болезни, показало, что изменения в почках различаются в зависимости от стадии ожоговой болезни. Гистологическая картина почек у пациентов, умерших в фазу ожогового шока, характеризуется комплексом изменений, отражающих гиповолемию. При патоморфологическом исследовании было отмечено: расширение интерстициального пространства, выраженное полнокровие сосудов клубочков и перитубулярных капилляров. В интерстиции и просвете канальцев наблюдались мелкие очаговые кровоизлияния, а также в просвете сосудов визуализировалась агрегация эритроцитов, так называемый слайдж-феномен (рис. 2).

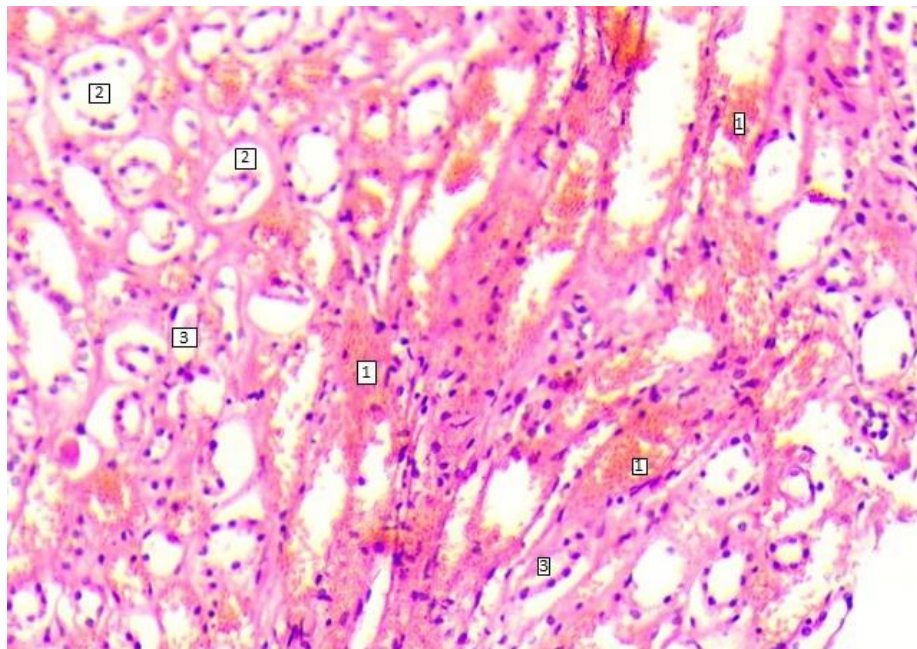


Рисунок 2 — Гистологический срез почки в период ожогового шока. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 200х. 1-кровоизлияния; 2-проксимальные извитые канальцы с десквамацией эпителия; 3-дистальные извитые канальцы с десквамацией и атрофией эпителия.

При микроскопии клубочков – умеренное увеличение размеров, некоторые капиллярные петли клубочков переполнены кровью. В канальцах прослеживаются некрозы и дистрофия эпителиоцитов различной степени выраженности (рис. 2, рис. 3, рис. 4).

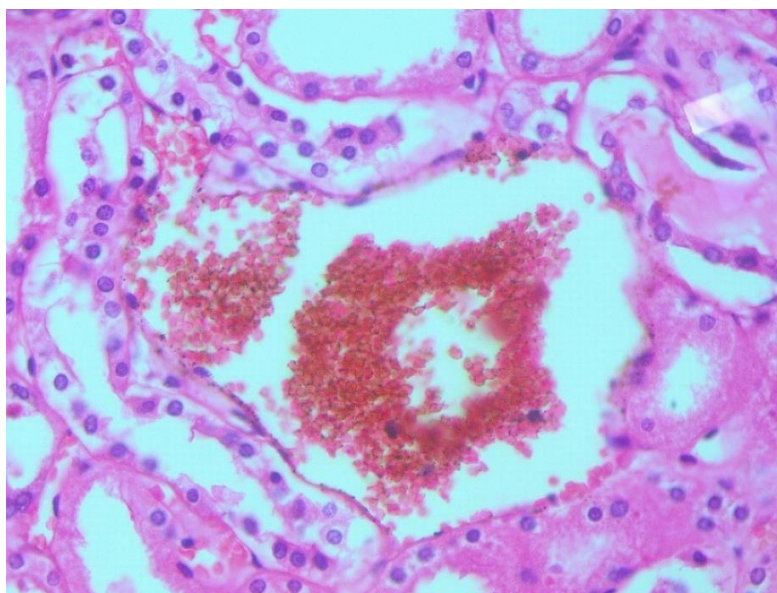


Рисунок 3 — Гистологический срез почки в период ожогового шока. Окраска гематоксилин - эозином. Увеличение 400х Слайдж-феномен, вокруг канальцы с дистрофией эпителия различной степени выраженности.

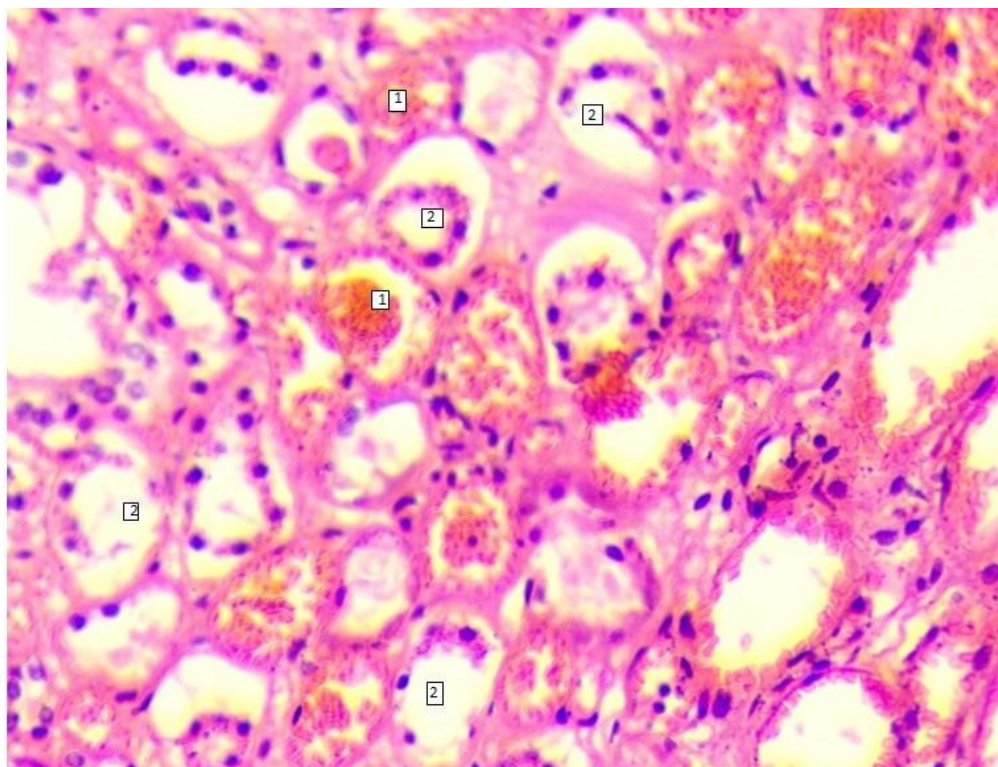


Рисунок 4 — Гистологический срез почки в период ожогового шока. Окраска гематоксилин - эозином. Увеличение 200х. 1 - кровоизлияния; 2 - канальцы с десквамацией и дистрофией эпителия.

При патоморфологическом исследовании препаратов, от умерших пациентов в период острой ожоговой токсемии, мы отмечаем, что отек почечной ткани проявляется в виде гидropической дистрофии. Полнокровие сосудов менее выражено, чем в фазу шока, но все еще присутствует. Имеется более выраженная инфильтрация интерстиции преимущественно лейкоцитами. В отдельных канальцах иногда наблюдаются признаки регенерации эпителиальных клеток - увеличение ядер. Размеры клубочков обычно незначительно увеличены. Некроз эпителиальных клеток канальцев, особенно в проксимальных отделах, с признаками кариорексиса и кариолизиса. Значительно выражены отслаивающиеся эпителиальные клетки в просвете канальцев. Наиболее выраженные изменения касаются проксимальных канальцев, где визуализируются некрозы, атрофия эпителия и образование цилиндров в просвете (рис. 5, рис. 6, рис. 7).

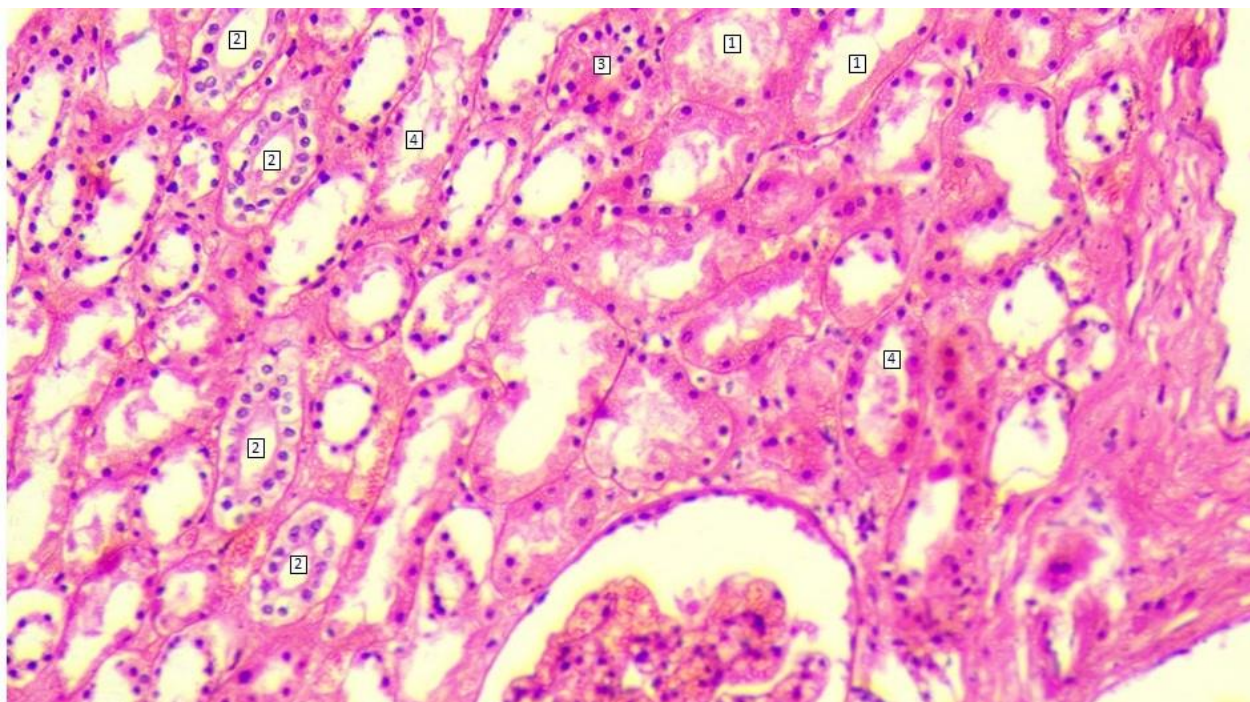


Рисунок 5 — Гистологический срез почки в период острой ожоговой токсемии. Окраска гематоксилин - эозином. Увеличение 200х. 1 - некроз эпителиоцитов; 2 - гидропическая дистрофия; 3 - регенерация проксимального канальца; 4 - слущенный эпителий (бледно-розовые слабо-зернистые массы).

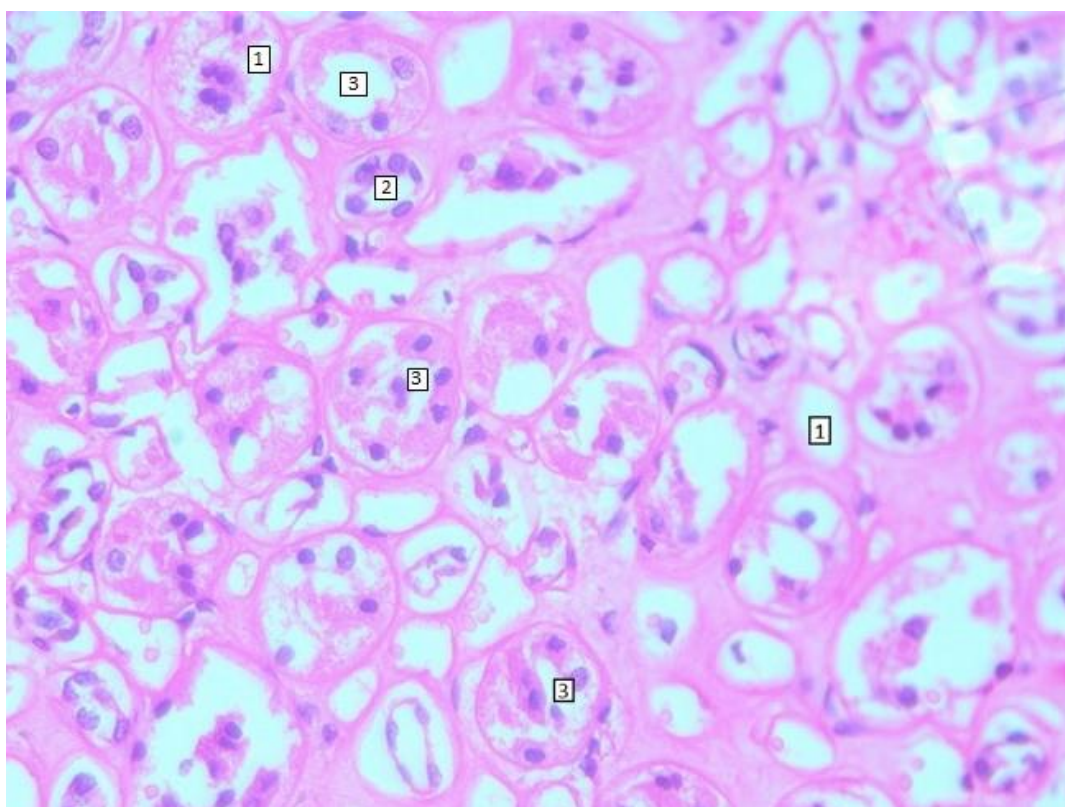


Рисунок 6 — Гистологический срез почки в период острой ожоговой токсемии. Увеличение 200х. Окраска гематоксилин - эозином. 1 - некроз эпителиоцитов; 2 - изменение размеров ядер; 3 - гидропическая дистрофия эпителия канальцев.

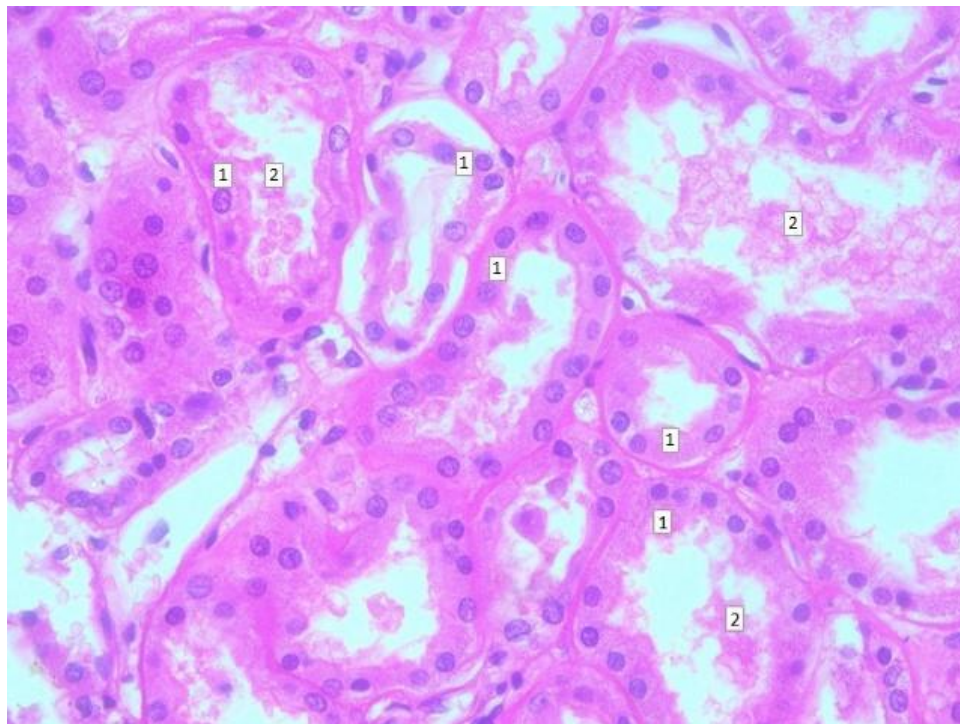


Рисунок 7 — Гистологический срез почки в период острой ожоговой токсемии. Увеличение 400х Окраска гематоксилин - эозином. 1 - гидропическая дистрофия; 2 - слущенный эпителий (бледно-розовые слабо-зернистые массы).

При летальном исходе в период ожоговой септикотоксемии были описаны срезы коркового и мозгового вещества почек. Выявлено, неравномерное слабое кровенаполнение вен и единичных артерий. Капиллярные петли клубочков не содержат крови. Выраженная белковая зернистая дистрофия эпителия почечных канальцев, некрозы эпителиоцитов и большей части клеток, в единичных канальцах с переходом в гидропическую дистрофию. В просветах части канальцев – бледно-розовые слабо-зернистые массы, атрофия канальцев различной степени выраженности. Единичные почечные канальцы расширены (рис.8, рис.9).

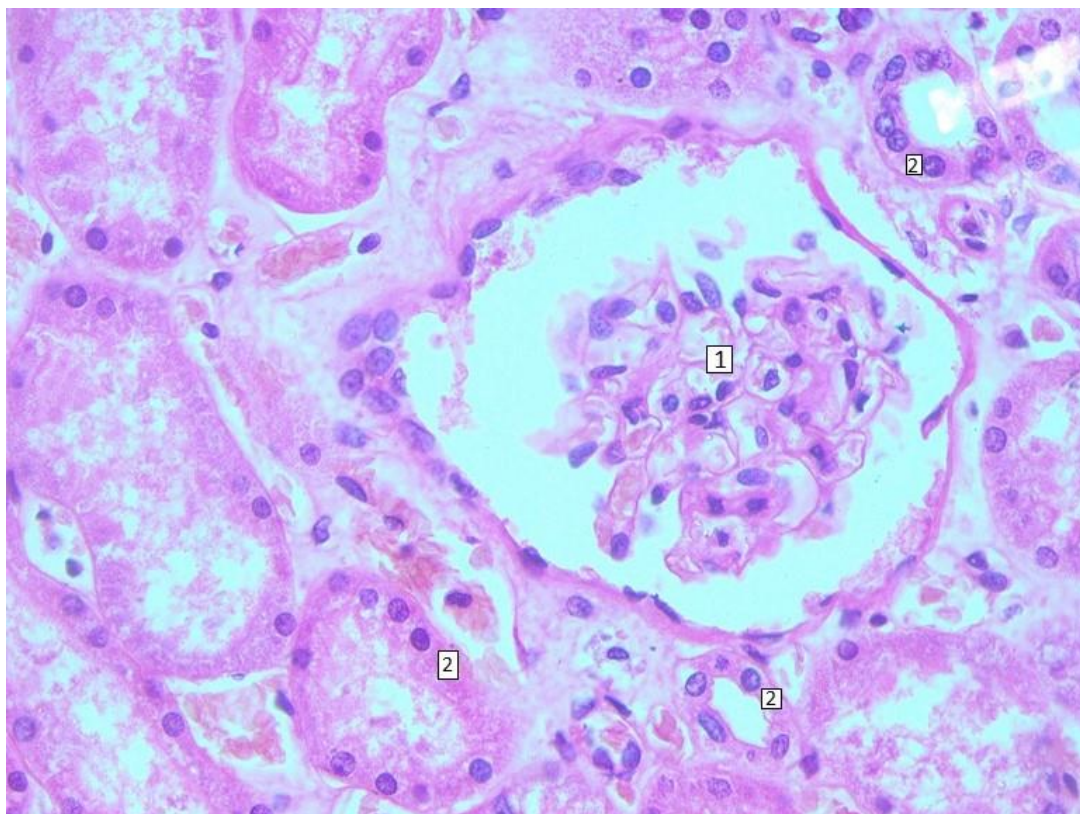


Рисунок 8 — Гистологический срез почки в период острой ожоговой септикотоксемии. Окраска гематоксилин - эозином. Увеличение 400х. 1 - присутствие нейтрофилов в мезангии. 2 - признаки кариорексиса и кариолизиса.

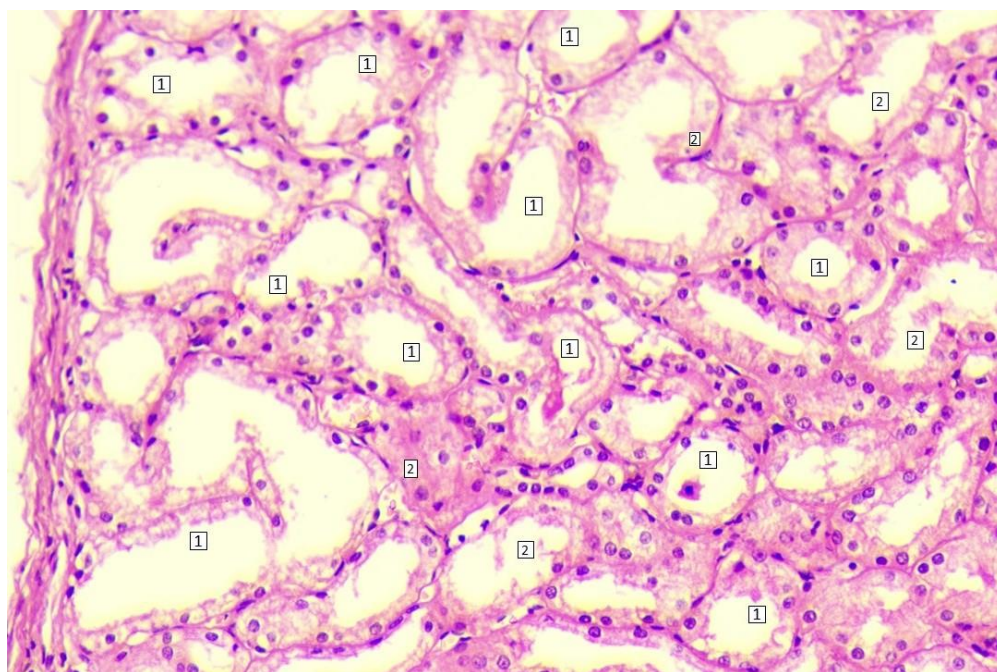


Рисунок 9 — Гистологический срез почки в период ожоговой септикотоксемии. Окраска гематоксилин – эозином. Увеличение 200х. Единичные почечные канальцы расширены. Атрофия канальцев различной степени выраженности.

При микроскопическом исследовании препаратов почки пациентов группы контроля, была выявлена гидропическая дистрофия канальцев. Основная причина возникновения данного феномена ишемия органа. Вторая и не менее важная причина развития дистрофии – это посмертный аутолиз (рис.10).

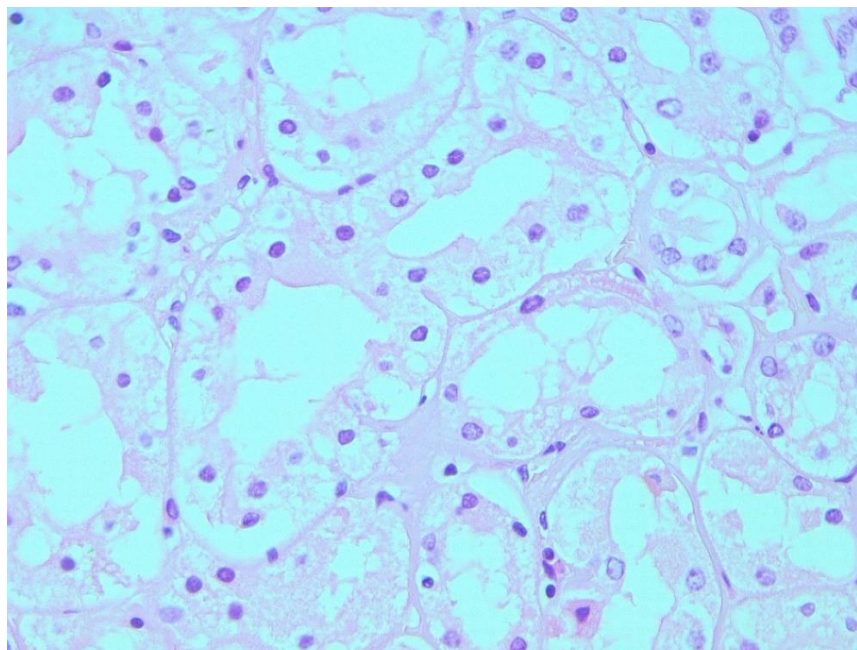


Рисунок 10 — Гистологический срез почки пациента, погибшего от черепно-мозговой травмы на месте аварии. Окраска гематоксилин – эозином. Увеличение 400х. Гидропическая дистрофия эпителия канальцев.

Эпителий канальцев при течении ожоговой болезни атрофируется. Так, в период ожогового шока и острой ожоговой токсемии высота эпителия была на 13,1% и 12% меньше, соответственно, чем в группе контроля, а в период септикотоксемии - на 21,6% (табл. 4).

При проведении морфометрии гистологических препаратов и их сравнении с группой контроля, мы отметили статистически значимые изменения в показателях диаметра и высоты эпителия почечных канальцев. Выявлено, что диаметр канальцев расширяется в период ожогового шока в 1,4 раза, а в период ожоговой септикотоксемии в 2,6 раза, при сравнении с группой контроля (табл. 4).

Таблица 4 – Морфометрические изменения почечной ткани у умерших от термической травмы, Me (Q1; Q3)

Показатель	Группа клинического сравнения №2 (n=11)	Пациенты погибшие от термических ожогов		Тестовая статистика	
		Ожоговая токсемия (n=7)	Ожоговая септико-токсемия (n=24)	Манна-Уитни	Z-score
		К	1		
Толщина сосудистой стенки, мкм	232,5 (213,5; 564,7)	353,8 (264,3; 378,7)	233,8 (217,4; 240,5)	$U_{K-1}=21,0$ $p_{K-1}=0,65$ $U_{K-2}=76$ $p_{K-2}=0,6$	$Z_{1-2}=-0,5$ $p_{1-2}=0,62$
Диаметр канальцев, мкм	91,9 (86,4; 94,2)	236,0 (210,7; 252,6)	240,4 (23,2; 246,8)	$U_{K-1}=0$ $p_{K-1}=0,002$ $U_{K-2}=0$ $p_{K-2}<0,001$	$Z_{1-2}=-3,9$ $p_{1-2}<0,001$
Высота эпителия канальцев, мкм	72,4 (69,4; 94,5)	47,4 (45,0; 57,5)	42,1 (34,3; 54,0)	$U_{K-1}=0$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=0$ $p_{K-2}<0,001$	$Z_{1-2}=-3,7$ $p_{1-2}<0,001$
Просвет капсулы Шумлянского Боумена, мкм	90,7 (86,4; 96,7)	79,8 (61,0; 88,4)	71,0 (58,3; 75,6)	$U_{K-1}=10$ $p_{K-1}=0,064$ $U_{K-2}=17$ $p_{K-2}<0,001$	$Z_{1-2}=-3,21$ $p_{1-2}<0,001$

Примечание: U - критерии Манна-Уитни, использовали для сравнения исследуемой группы с группой контроля; Z-score стандартизированное значение, применяли для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой; p-уровень достоверности различий сравниваемых групп.

Основная наша задача заключалась в том, чтобы не просто выявить изменения описательного и метрического характера при гистологическом исследовании, а по возможности, выявить зависимость между характером морфологических изменений в аутопсийном материале и уровнем биомаркеров ОПП при жизни больного, в тот период ожоговой болезни, когда наступила смерть.

Для данной задачи нам потребовалось рассчитать статистические данные уровней биомаркеров, которые были выявлены при жизни умерших больных.

Концентрация цистатина С во все периоды ожоговой болезни была на высоких значениях, а уровень липокалина достигал пика в период токсемии (табл. 5).

Таблица 5 – Уровень креатинина, липокалина и цистатина С у умерших больных с термической травмой кожи, Me (Q1; Q3)

Показатель	Пациенты погибшие от термических ожогов		Тестовая статистика	
	Острая ожоговая токсемия (n=7)	Ожоговая септико-токсемия (n=24)	Манна-Уитни	Z-score
	1	3		
Креатинин мкмоль/л	86 (79; 91)	82 (75;84)	$U_{K-1}=56,5$ $p_{K-1}=0,002$ $U_{K-2}=70$ $p_{K-2}=0,1$	$Z_{1-2}=-1,6$ $p_{1-2}=0,1$
Липокалин нг/мл	808 (635;846)	346 (237;1186)	$U_{K-1}=4$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=29$ $p_{K-2}<0,001$	$Z_{1-2}=-2,1$ $p_{1-2}<0,001$
Цистатин С нг/мл	1464 (1310;1665)	1351 (1248;1472)	$U_{K-1}=18$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=9$ $p_{K-2}<0,001$	$Z_{1-2}=-4,2$ $p_{1-2}<0,001$

Примечание: U - критерии Манна-Уитни, использовали для сравнения исследуемой группы с группой контроля; Z-score стандартизированное значение, применяли для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой; p-уровень достоверности различий сравниваемых групп.

Нами отмечено, что концентрация биомаркеров ОПП в моче у пациентов с тяжелой термической травмой была значительно выше, чем в группе контроля. В период ожоговой токсемии максимальные значения показывали уровни биомаркеров таких как: β 2-микроглобулин, цистатин С, кластерин, рекомбинатный фактор трилистника₃, при этом концентрация данных веществ постепенно снижалась, но не достигала группы контроля. Обратная динамика была обнаружена у альбумина, остеопонтинина и уромодулина, данные белки максимальные значения показывали в период септикотоксемии (табл. 6).

Таблица 6 — Концентрация биомаркеров в моче у умерших больных с термическими ожогами кожи, Me (Q1; Q3)

Показатель	Группа контроля (n=11)	Пациенты с термическими ожогами кожи		Тестовая статистика	
		Острая ожоговая токсемия (n=7)	Ожоговая септико-токсемия (n=24)	Манна-Уитни	Z-score
	К	1	3		
β_2 -микроглобулин нг/мл	356 (223; 487)	4542 (3335; 8047)	2600 (2199; 3469)	$U_{K-1}=0,0$ $p_{K-2}<0,001$ $U_{K-3}=8$ $p_{K-3}<0,001$	$Z_{1-2}=-4,2$ $p_{1-2}<0,001$
Альбумин мг/л	1 (1; 1)	751 (382; 932)	763 (639; 1029)	$U_{K-1}=0$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=0$ $p_{K-2}<0,001$	$Z_{1-2}=-4,6$ $p_{1-2}<0,001$
Циста-тин С нг/мл	67 (34; 96)	1351 (1249; 1472)	1262 (1141; 1299)	$U_{K-1}=0$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=0$ $p_{K-2}<0,001$	$Z_{1-2}=-4,5$ $p_{1-2}<0,001$
Кластерин нг/мл	758 (729; 865)	1656 (1551; 1739)	1447 (1255; 1570)	$U_{K-1}=0$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=0$ $p_{K-2}<0,001$	$Z_{1-2}=-5,87$ $p_{1-2}<0,001$
Уромодулин мкг/мл	6 (5; 7)	15 (14; 15)	15 (12;16)	$U_{K-1}=0$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=0$ $p_{K-2}<0,001$	$Z_{1-2}=-4,5$ $p_{1-2}=0,062$
Остеопонтин нг/мл	478 (279; 504)	4444 (4205; 5235)	5278 (4700; 5577)	$U_{K-1}=9$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=3$ $p_{K-2}<0,001$	$Z_{1-2}=-4,4$ $p_{1-2}<0,001$
Рекомбинатный фактор трилистника 3 мг/л	13 (11; 14)	26 (25; 27)	19 (18;21)	$U_{K-1}=21$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=30$ $p_{K-2}<0,001$	$Z_{1-2}=-3,2$ $p_{1-2}<0,001$

Примечание: U - критерии Манна-Уитни, использовали для сравнения исследуемой группы с группой контроля; Z-score стандартизированное значение, применяли для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой; p-уровень достоверности различий сравниваемых групп.

Мы отметили, что диаметр канальцев взаимосвязан с уровнем уромодулина, при котором отмечается сильная прямая связь ($\rho = 0,9$, $p = 0,007$) в период токсемии и сильная прямая связь ($\rho = 0,8$, $p < 0,001$) в период септикотоксемии. Уровень $\beta 2$ -микроглобулина зависим от высоты эпителия, при котором в период токсемии отмечается обратная сильная связь ($\rho = -0,9$, $p = 0,014$), а в период септикотоксемии - обратная средняя связь ($\rho = -0,7$, $p < 0,001$). Просвет капсулы Шумлянско-Боумена зависим от уровня липокалина сыворотки крови, при котором в период токсемии обнаруживается обратная сильная корреляционная связь ($\rho = -0,8$, $p = 0,007$) и обратная сильная связь при течении ожоговой септикотоксемии ($\rho = -0,9$, $p < 0,001$).

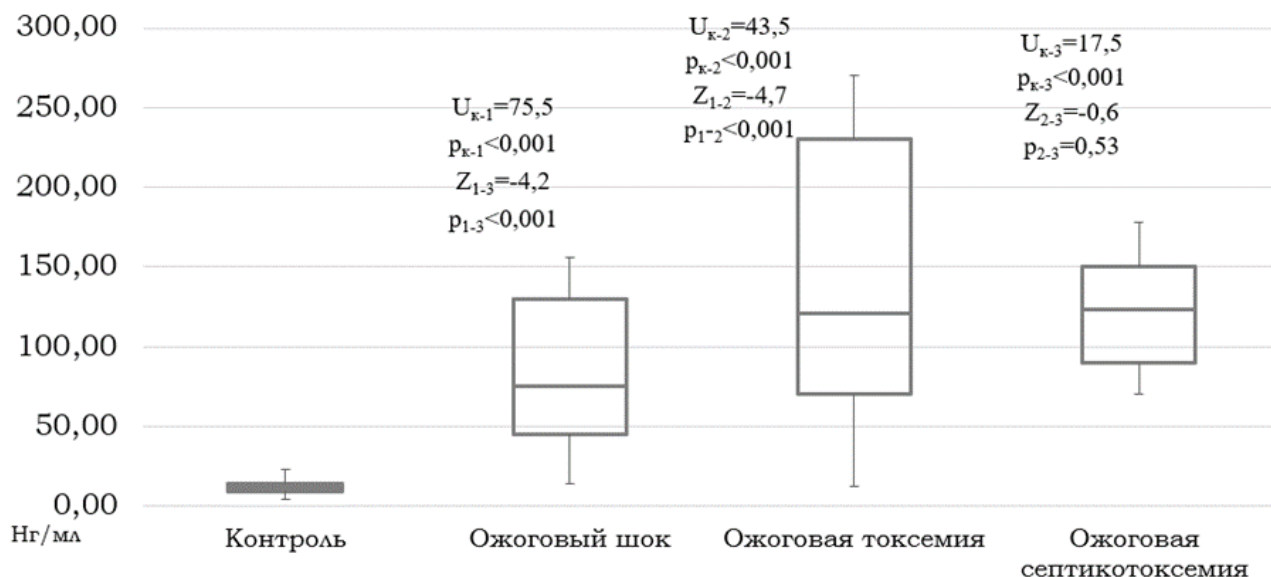
Исходя из результатов, прослеживается взаимосвязь между уровнем биомаркеров ОПП и гистологическими изменениями в ткани почек, что доказывает прогностическое значение данных белков при термических ожогах кожи.

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ, МИОГЛОБИНА, МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ, МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И МОЛЕКУЛ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ

4.1 Кальпротектин, предшественник амилоида А, С реактивный белок, молекулы межклеточной адгезии (ICAM, VCAM) и миоглобин

Основной патогенетический механизм развития ОПП в период ожогового шока – это ишемия почек. Однако в последующие периоды, помимо сохраняющейся ишемии, ключевую роль начинают играть токсические воздействия продуктов распада тканей, системное воспаление и нарушение микроциркуляции. В связи с этим, мы решили изучить роль белков острой фазы воспаления (БОФ), миелопероксидазы и миоглобина в патогенезе ОПП у больных с тяжелыми ожогами кожи.

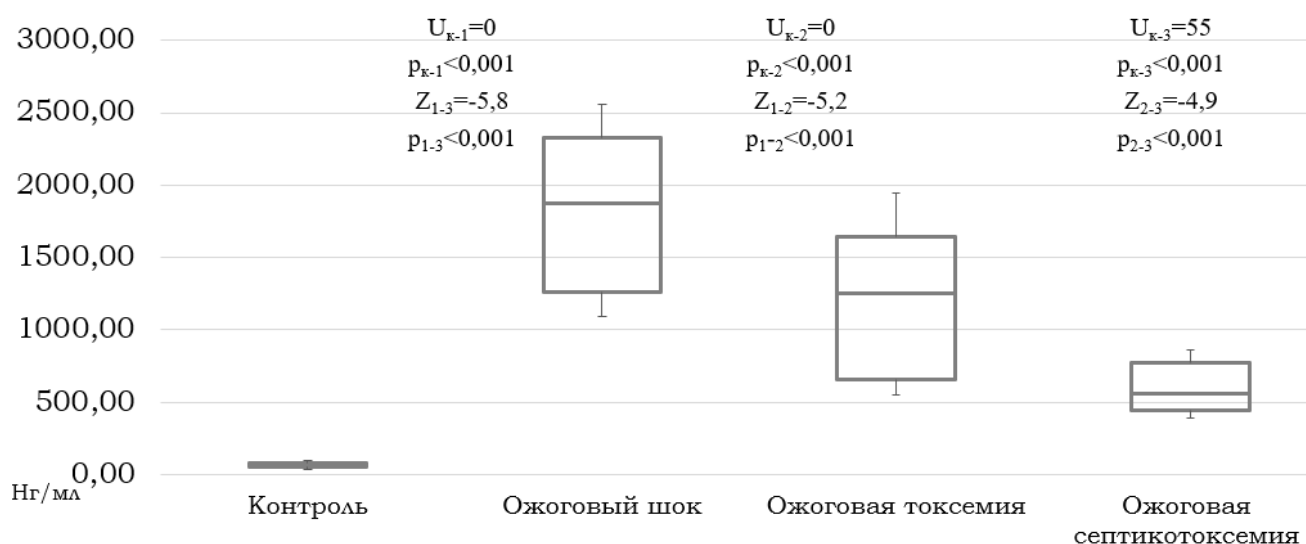
С-реактивный белок в сыворотке крови в период ожогового шока превысил показатель группы контроля в 6,3 раза. А в период ожоговой токсемии в 1,6 раза и значимо не изменилась в период ожоговой септикотоксемии, при сравнении с группой контроля (рис.11).



Примечание: значение подстрочного индекса к-контроль, 1-шок, 2-токсемия, 3 – септикотоксемия; U - критерии Манна-Уитни; Z-score стандартизированное значение; p-уровень достоверности различий сравниваемых групп

Рисунок 11 — Концентрация С реактивного белка в крови у больных с термической травмой

В период шока уровень кальпротектина был выше в 26,7 раза по сравнению с группой контроля. В период острой ожоговой токсемии концентрация снизилась в 1,5 раза, в отличие от периода ожогового шока. А затем концентрация продолжала снижаться и в период септикотоксемии была в 3,3 раза ниже, чем в период ожогового шока (рис.12).

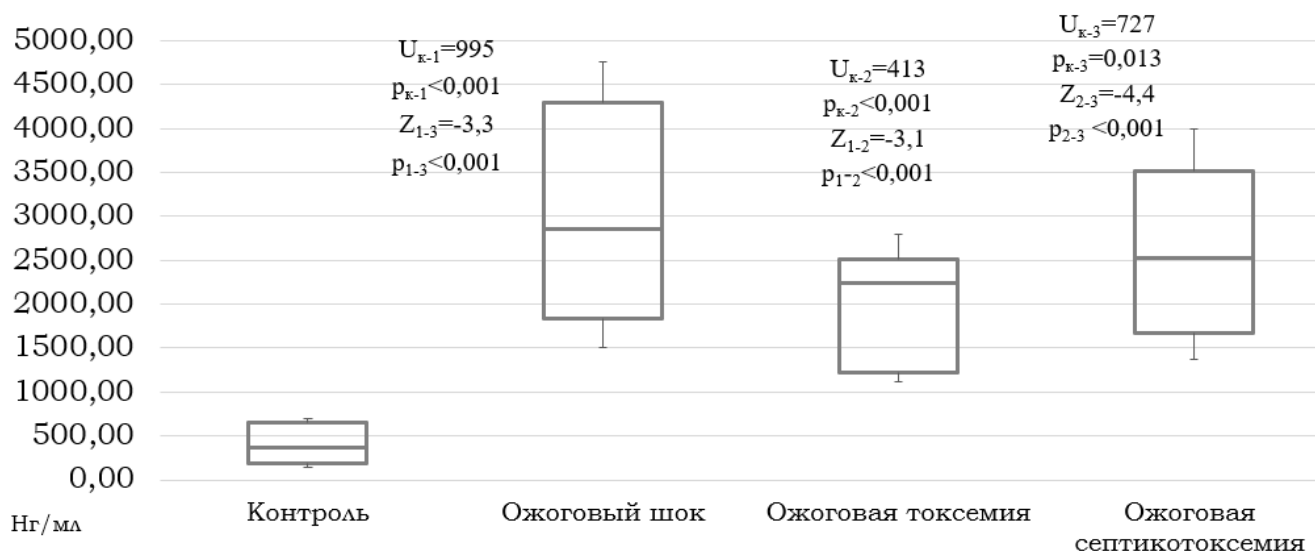


Примечание: значение подстрочного индекса к-контроль, 1-шок, 2-токсемия, 3 – септикотоксемия; U - критерии Манна-Уитни; Z-score стандартизированное значение; p-уровень достоверности различий сравниваемых групп

Рисунок 12 — Концентрация кальпротектина в сыворотке крови у больных с ожогами кожи

Концентрация предшественника амилоида А в сыворотке крови в период шока была выше в 7,8 раза ($U=413,5$; $p<0,001$) по отношению группе контроля. В период острой токсемии значения данного показателя увеличивались в 3,4 раза ($U=727$; $p<0,001$) по сравнению с группой контроля. В период септикотоксемии

уровень предшественника амилоида А возрастал в отличие от предыдущего периода в 6,9 раза (рис. 13).

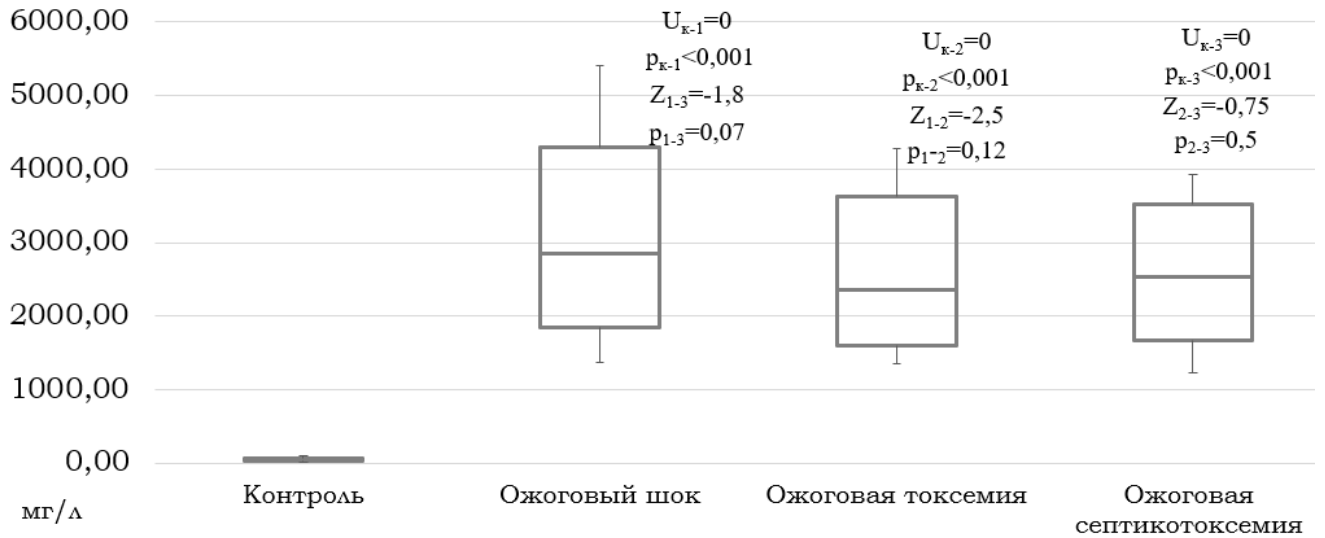


Примечание: значение подстрочного индекса к-контроль, 1-шок, 2-токсемия, 3 – септикотоксемия; U - критерии Манна-Уитни; Z-score стандартизированное значение; p-уровень достоверности различий сравниваемых групп

Рисунок 13 — Концентрация предшественника амилоида в сыворотке крови у больных с ожогами кожи

Характер динамики уровня белков острой фазы воспаления зависит от стадии ожоговой болезни. В период ожогового шока значительно увеличивается концентрация предшественника амилоида А и кальпротектина. В период ожоговой токсемии и септикотоксемии зарегистрирован максимальный уровень С-реактивного белка.

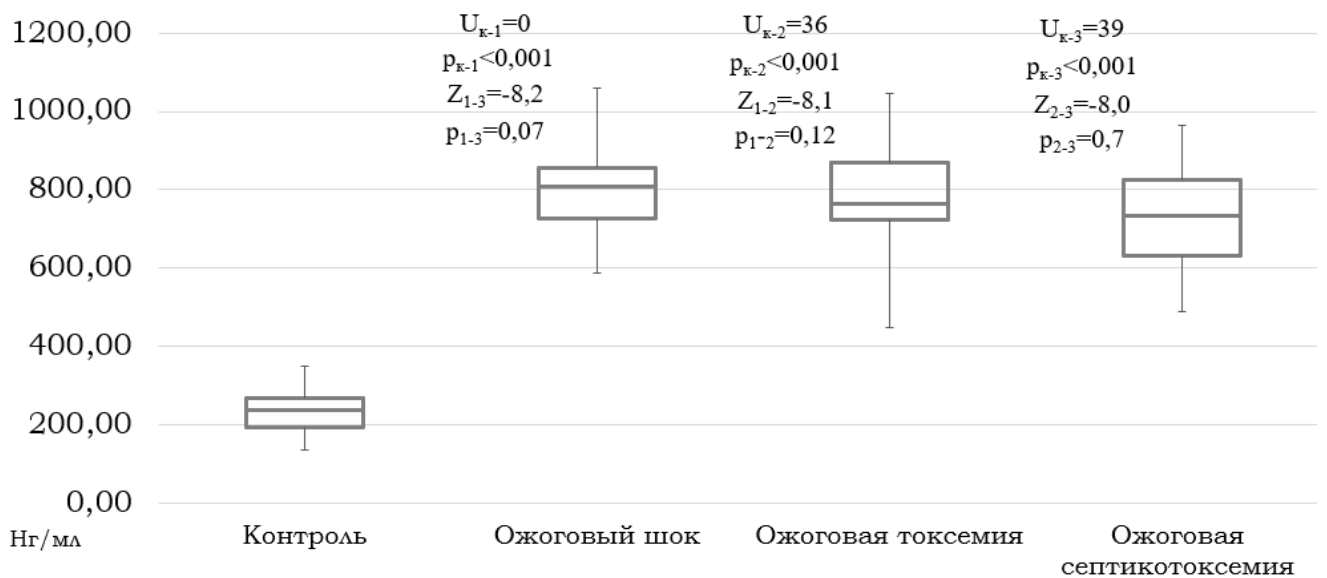
Во все периоды ожоговой болезни концентрация миоглобина в сыворотке крови была кратно выше, чем у здоровых людей. Установлено, что уровень миоглобина в период ожогового шока был выше в 64,9 раза ($U=0$; $p<0,001$), чем в группе контроля. При ожоговой токсемии показатель в динамике снизился, но при этом превышал значения контрольной группы в 53,5 раза ($U=0$; $p<0,001$). В период ожоговой септикотоксемии уровень миоглобина был выше в 57,4 раза ($U=0$; $p<0,001$) по отношению к группе контроля (рис.14).



Примечание: значение подстрочного индекса к-контроль, 1-шок, 2-токсемия, 3 – септикотоксемия; U - критерии Манна-Уитни; Z-score стандартизированное значение; p-уровень достоверности различий сравниваемых групп

Рисунок 14 — Концентрация миоглобина в сыворотке крови у больных с ожогами кожи

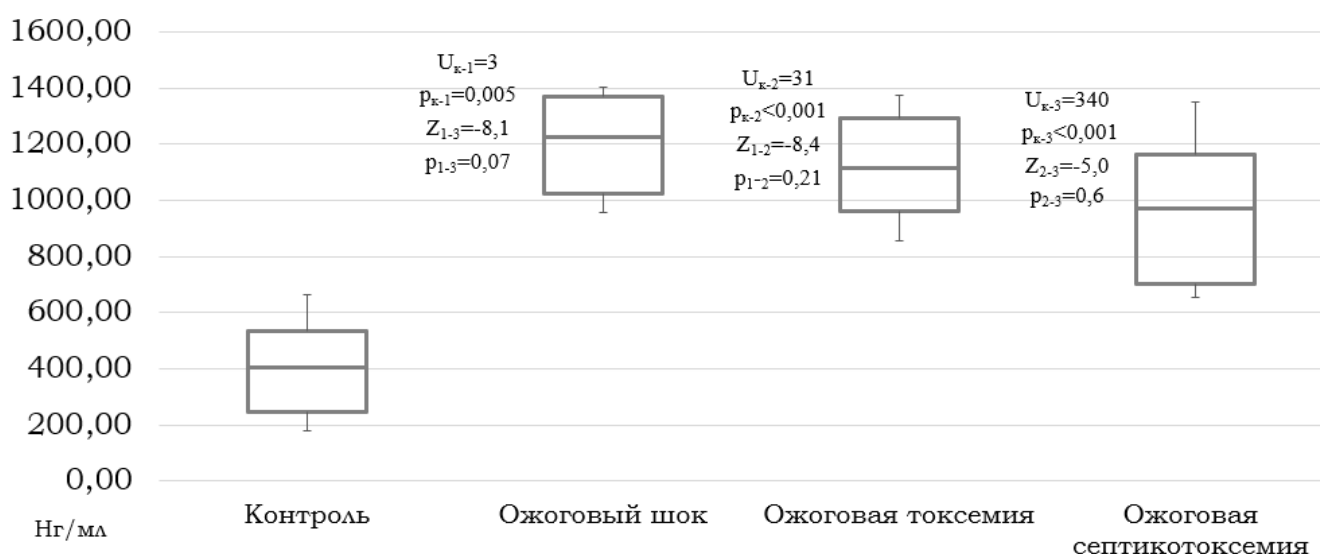
Концентрация молекулы межклеточной адгезии ICAM в период ожогового шока в 3,4 раза превышала показатель группы контроля. В период токсемии и септикотоксемии отмечается выраженная динамика снижения уровня ICAM. Между тем, в период септикотоксемии уровень данного белка не достигал контрольных значений (рис.15).



Примечание: значение подстрочного индекса к-контроль, 1-шок, 2-токсемия, 3 – септикотоксемия; U - критерии Манна-Уитни; Z-score стандартизированное значение; p-уровень достоверности различий сравниваемых групп

Рисунок 15 — Уровень молекулы межклеточной адгезии ICAM в сыворотке крови у пациентов с ожогами

Концентрация молекулы VCAM в период шока увеличивалась в 3 раза, при сравнении с группой контроля. В период токсемии и септикотоксемии имеет место динамическое снижение данного показателя. При ожоговой токсемии уровень VCAM уменьшается в (рис.16).



Примечание: значение подстрочного индекса к-контроль, 1-шок, 2-токсемия, 3 – септикотоксемия; U - критерии Манна-Уитни; Z-score стандартизированное значение; p-уровень достоверности различий сравниваемых групп

Рисунок 16 — Уровень молекулы межклеточной адгезии VCAM в сыворотке крови у больных с термической травмой

Мы оценили взаимосвязи биомаркеров ОПП при термических ожогах кожи с концентрацией белков острой фазы воспаления. Так, при течении ожогового шока кальпротектин показывал среднюю прямую связь с цистатином С ($\rho=0,6$; $p<0,001$). При сравнений значений в период ожоговой токсемии выявлена прямая средняя

взаимосвязь ($\rho=0,6$; $p<0,001$) предшественника амилоида А и цистатина С. В период ожоговой токсемии выявлена прямая сильная корреляционная связь С-реактивного белка с цистатином С ($\rho =0,8$; $p<0,001$).

При анализе полученных данных обращает на себя внимание то, что концентрация сывороточного липокалина и уровень миоглобина во все периоды ожоговой болезни показывают прямую сильную корреляционную связь ($\rho=0,9$; $p<0,001$). Также отмечено, что концентрация миоглобина и уровень диуреза в периоды ожогового шока и ожоговой токсемии имеют обратную среднюю связь ($\rho =-0,5$; $p<0,001$) и ($\rho =-0,6$; $p<0,001$) соответственно.

Высокие уровни миоглобина и сильная корреляционная взаимосвязь с липокалином, говорит о возможности использования миоглобина в качестве биомаркера острого повреждения почек.

При сравнении морфометрических показателей и исследуемых белков выявлено, что миоглобин и высота эпителиев канальцев имеет среднюю обратную связь в период токсемии и септикотоксемии ($\rho=0,7$, $p<0,001$ и $\rho=0,6$, $p<0,001$, соответственно). В период токсемии увеличение уровня молекулы межклеточной адгезии VCAM ассоциировано с изменением толщины сосудистой стенки ($\rho=0,7$, $p=0,02$).

4.2. Матриксные металлопротеиназы и миелопероксидаза

Миелопероксидаза – пероксидазный фермент, использующий оксид азота в качестве основного субстрата. Значительная часть метаболизма оксида азота происходит в почечной ткани. В связи с этим данный белок вызвал у нас интерес в изучении его роли в патогенезе острого повреждения почек при термической травме.

Нами обнаружено, что уровень миелопероксидазы у больных с термическими ожогами увеличивался, максимальное значение было достигнуто в период септикотоксемии. В период ожогового шока концентрация миелопероксидазы была выше в 1,6 раза, в отличии от группы контроля. Затем

показатель в динамике увеличился в 1,2 раза, в отличие от уровня, который был достигнут в период ожогового шока. В период септикотоксемии уровень миелопероксидазы увеличился в 1,4 раза в отличие от периода острой ожоговой токсемии (табл. 7).

Матриксные металлопротеиназы (ММП) и липокалин, будучи взаимосвязанными компонентами фермент-субстрат, могут играть существенную роль в патогенезе ОПП. В связи с этим, мы изучили уровни этих белков у пациентов с термическими ожогами кожи. Установлено, что уровень матриксной металлопротеиназы-2 в период ожогового шока был выше в 4,3 раза ($p < 0,001$), при ожоговой токсемии - в 3,5 раза ($p < 0,001$) и в период септикотоксемии – в 2,9 раза ($p < 0,001$) по отношению к группе контроля. Подобная динамика наблюдалась при исследовании концентрации матриксной металлопротеиназы-9. В период ожогового шока концентрация данного белка была выше в 2,9 раза ($p < 0,001$), в период ожоговой токсемии - в 2,3 раза ($p < 0,001$) и ожоговой септикотоксемии - в 1,9 раза ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля (табл. 7).

Таблица 7 — Уровень матриксных металлопротеиназ и миелопероксидазы в крови больных с термическими ожогами кожи, Me (Q1; Q3)

Изучаемый показатель	Группа контроля №1 (n=35)	Больные с термической травмой			Тестовая статистика	
		Ожоговый шок (n=74)	Ожоговая токсемия (n=68)	Ожоговая септикотоксемия (n=60)	Манна-Уитни	Z-score
	К	1	2	3		
ММП-2 нг/мл	15 (10; 18)	65 (43; 77)	52 (17; 61)	44 (38; 47)	$U_{K-1}=474,0$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=445$ $p_{K-2}<0,001$ $U_{K-3}=238,0$ $p_{K-3}<0,001$	$Z_{1-2}=-2,2$ $p_{1-2}=0,3$ $Z_{1-3}=-2,3$ $p_{1-3}=0,02$ $Z_{2-3}=-1,3$ $p_{2-3}=0,2$
ММП-9 нг/мл	139 (122; 196)	409 (358; 584)	316 (245; 362)	264 (215; 327)	$U_{K-1}=0,0$ $p_{K-1}<0,001$ $U_{K-2}=265$ $p_{K-2}<0,001$ $U_{K-3}=158$ $p_{K-3}<0,001$	$Z_{1-2}=-6,5$ $p_{1-2}<0,001$ $Z_{1-3}=-6,7$ $p_{1-3}<0,001$ $Z_{2-3}=-2,0$ $p_{2-3}=0,05$

МРО нг/мл	200 (81; 44)	318 (211; 424)	366 (245; 747)	521 (169; 765)	U _{K-1} =959,5 p _{K-1} =0,029 U _{K-2} =690 p _{K-2} <0,001 U _{K-3} =604,5 p _{K-3} <0,001	Z ₁₋₂ =-2,7 p ₁₋₂ =0,07 Z ₁₋₃ =-2,6 p ₁₋₃ <0,001 Z ₂₋₃ =-0,37 p ₂₋₃ =0,752
--------------	--------------------	----------------------	----------------------	----------------------	--	---

Примечание: U - критерии Манна-Уитни, использовали для сравнения исследуемой группы с группой контроля; Z-score стандартизированное значение, применяли для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой; p-уровень достоверности различий сравниваемых групп.

Установлено, что уровень липокалина в сыворотке крови имеет прямую среднюю связь ($\rho=0,5$; $p<0,001$) с MMP-9 в период ожогового шока и прямую среднюю связь с MMP-2 ($\rho=0,5$; $p<0,001$) в период ожоговой токсемии.

Также выявлена обратная средняя связь ($\rho=-0,5$; $p<0,001$) MMP-2 с суточным диурезом в период шока и обратная сильная связь ($\rho=-0,7$; $p<0,001$) MMP-2 с количеством суточной мочи в период острой ожоговой токсемии. Скорость клубочковой фильтрации и уровень цистатина С имеет прямую сильную корреляционную связь ($\rho=0,8$; $p<0,001$) во все периоды ожоговой болезни.

При течении ожогового шока миелопероксидаза показывала среднюю обратную связь ($\rho=-0,5$; $p<0,001$) со скоростью клубочковой фильтрации. Также выявлен ряд взаимосвязей с биомаркерами ОПП. Выявлена средняя прямая связь с кластерином и цистатином С в сыворотке крови ($\rho=0,4$; $p<0,001$) и прямая сильная связь ($\rho=0,9$; $p<0,001$) с β_2 -микроглобулином в моче. В период ожоговой токсемии выявлена средняя обратная связь с уровнем диуреза ($\rho=-0,4$; $p=0,03$) и ассоциации данного показателя с уромодулином ($\rho=0,3$; $p=0,04$); альбумином ($\rho=0,4$; $p=0,02$) и β_2 -микроглобулином ($\rho=0,3$; $p=0,01$). В период ожоговой септикотоксемии миелопероксидаза отразила обратную слабую связь со СКФ ($\rho=-0,3$; $p=0,016$) и сильную прямую связь с цистатином С в сыворотке крови ($\rho=0,7$; $p<0,001$).

4.3 Корреляционные связи белков в сыворотке крови и морфологических изменений почек

При анализе морфометрических характеристик и изучаемых белковых соединений было установлено, что имеется ряд взаимосвязей уровней белков с морфометрическими изменениями тканей почек у умерших больных.

Выявлено, что миоглобин и высота эпителиев канальцев имеет сильную ($\rho=0,7$, $p<0,001$) и среднюю ($\rho=0,6$, $p<0,001$) обратную связь в период токсемии и септикотоксемии, соответственно. В период токсемии увеличение уровня молекулы межклеточной адгезии VCAM ассоциировано с изменением толщины сосудистой стенки ($\rho=0,7$, $p=0,02$).

Просвет капсулы Шумлянско-Боумена зависит от уровня липокалина сыворотки крови. В период токсемии и септикотоксемии обнаружена обратная сильная корреляционная связь ($\rho=-0,8$, $p=0,007$) и ($\rho=-0,9$, $p<0,001$), соответственно. Также просвет капсулы Шумлянско-Боумена ассоциирован с концентрацией миелопероксидазы в крови, где имеется сильная обратная связь ($\rho=-0,7$, $p<0,001$) в период септикотоксемии.

На основе полученных данных была составлена схема корреляционных связей белков острой фазы воспаления, матричных металлопротеиназ, миоглобина, молекул межклеточной адгезии и миелопероксидазы с биомаркерами ОПП и морфологическими изменениями почек в разные периоды ожоговой болезни (рис. 11).

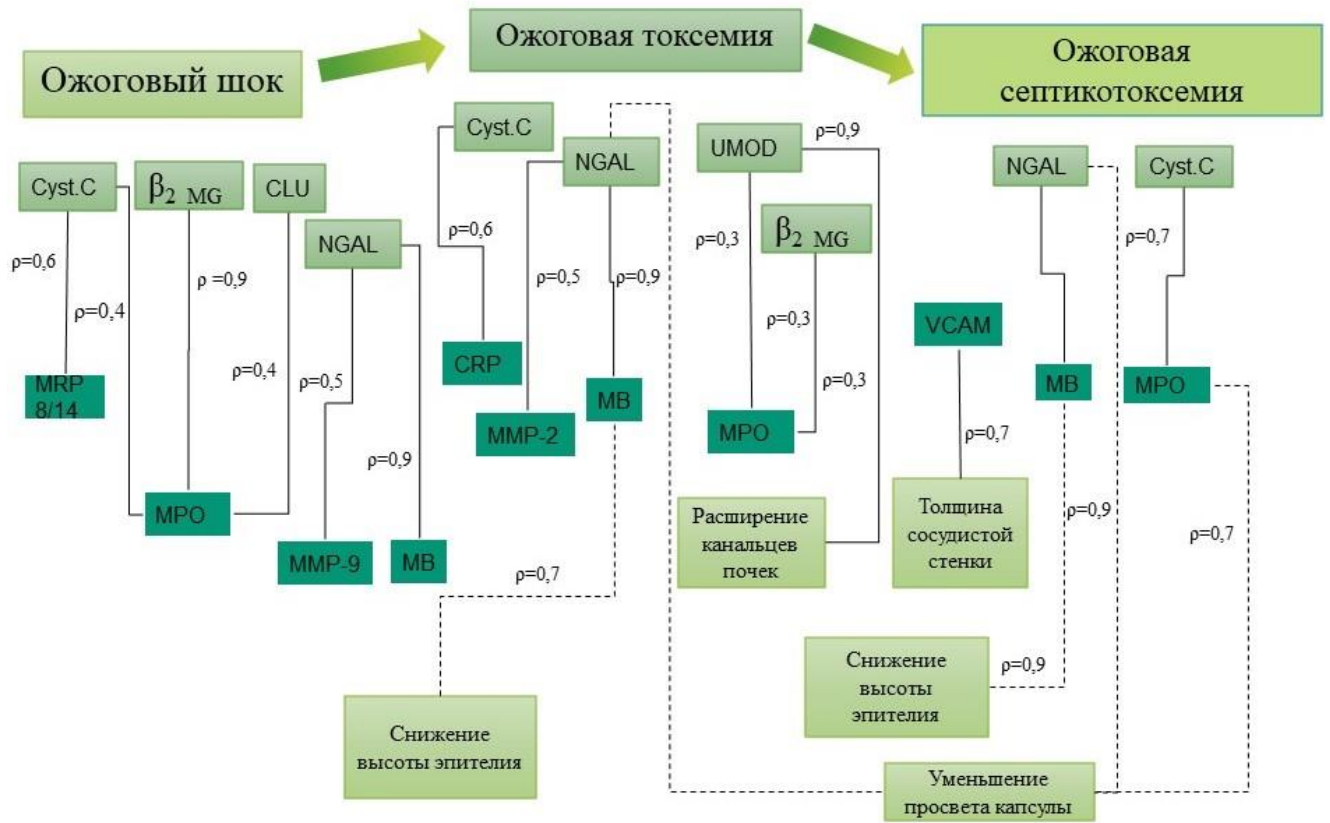


Рисунок 17 — Схема корреляционных взаимосвязей белков острой фазы воспаления, матричных металлопротеиназ, миоглобина, молекулы VCAM и миелопероксидазы с морфометрическими изменениями почек у больных с термическими ожогами кожи

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Острое почечное повреждение встречается в 20% случаев термических ожогов и возрастает при увеличении глубины и площади поражения кожи [89]. В клинической практике диагностика ОПП основывается на определении факта повышения порога концентрации сывороточного креатинина и снижения суточного диуреза. Следует подчеркнуть, что имеются ограничения в использовании данных показателей при диагностике ОПП [106]. Демографические, антропометрические показатели, наличие хронических заболеваний при которых происходит корректировка лекарственными препаратами, влияют на изменения уровня креатинина [112]. При лечении пациентов с термической травмой применяют гормональную, инфузионную, антибактериальную терапию, которая оказывает влияние на общепринятые критерии диагностики повреждения почек, тем самым происходит искажения полученных данных и промедление в диагностике ОПП [25]. Имеются сведения, что возрастание концентрации креатинина происходит тогда, когда гибнет более половины нефронов почечной ткани [138]. При обширных и/или глубоких ожогах суточный диурез снижается, в том числе и за счёт гиповолемии, что не в полной мере может указывать на ОПП [136].

В практической медицине при термических ожогах наиболее важным является ранняя диагностика острого повреждения почек, что позволит снизить вероятность летального исхода [75]. Современным направлением в диагностике острого повреждения почек является изучение уровня новых биомаркеров, которые могут выявить субклиническую форму ОПП и отразить динамику состояния почечной паренхимы при разных стадиях течения ожоговой болезни [26, 87].

Высокие концентрации новых биомаркеров острого повреждения почек в биологических материалах как в ранние, так и в отдаленные сроки после ожоговой травмы, указывают на развитие ОПП на различных этапах ожоговой болезни.

Для выявления острого повреждения почек у больных с термическими ожогами кожи мы, руководствуясь общепринятыми диагностическими критериями оценивали уровень диуреза и креатинина [74]. Креатинин представляет собой продукт распада креатинфосфата, который является участником энергетического обмена тканей и выводится с мочой. При повышении концентрации креатинина в сыворотке крови выявляется нарушение функции почек [65]. В нашем исследовании было отмечено, что уровень креатинина значительно увеличивается, после 48 часов от момента травмы, что полностью подтверждает литературные данные [39]. Также произведён расчёт скорости клубочковой фильтрации. Важно знать, что связь между креатинином и СКФ не является линейной. Это означает, что однотипные сдвиги СКФ не всегда приводят к одинаковым изменениям креатинина, так как почки могут секретировать небольшое количество данного белка в собственных канальцах [74]. При снижении СКФ канальцевая секреция креатинина может увеличиваться, тем самым компенсируя снижение фильтрации и маскируя истинное уменьшение СКФ. При изучении биомаркеров ОПП мы отметили, что между уровнем цистатина С в плазме крови и СКФ существует обратная корреляция [37]. При снижении СКФ, уменьшается способность почек к фильтрации и катаболизму цистатина С, что приводит к повышению его концентрации в плазме. Сывороточный цистатин С – это эндогенный ингибитор цистеиновой протеиназы с низким молекулярным весом. Сывороточная концентрация цистатина С, в отличие от креатинина, не зависит от питания, массы тела, пола, возраста [99]. Поэтому как эндогенный биомаркер почечной функции он близок к идеальному и показывает лучшие результаты по сравнению с сывороточным креатинином, особенно у пациентов с измененной мышечной массой, как происходит при течении ожоговой болезни [42, 43]. Расчет СКФ на основе уровня цистатина С может быть более точным, чем расчет на основе уровня креатинина, особенно на ранних стадиях ОПП и при умеренном снижении почечной функции [66]. В нашем исследовании был определен цистатин С не только в сыворотке крови, но и в моче. При этом хочется отметить, что особенности

строения проксимального канальца и небольшие размеры молекулы цистатина С позволяют данному белку практически полностью реабсорбироваться и в минимальных количествах выделяться с мочой [42]. У больных с термическими ожогами кожи мы отметили кратное увеличение концентрации цистатина С с максимальными значениями в период ожогового шока с незначительным снижением к периоду ожоговой септикотоксемии. Данный факт указывает на повреждение проксимальных канальцев почек, нарушение их способности к реабсорбции белка [37]. Таким образом, повышение уровня цистатина С в моче, особенно при нормальной или умеренно сниженной СКФ, может быть ранним индикатором повреждения канальцев почек.

В сыворотке крови мы исследовали нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин. Отмечено, что повышение концентрации данного показателя свидетельствовало о развитии острого повреждения почек, при этом липокалин явился ранним и чувствительным биомаркером ОПП [111]. Одна из функций липокалина – это сидерофорная активность, которая проявляется возможностью связывания железа. Молекула NGAL захватывает железо и влияет на окислительно – восстановительные реакции, тем самым усиливает повреждение почечной паренхимы. При этом происходит высвобождение свободных радикалов, увеличивается окислительный стресс в почках [116, 140]. В условиях повреждения почек, особенно при ишемии, происходит увеличение продукции сидерофоров. Имеются данные, что при остром повреждении почек липокалина и матриксные металлопротеиназы тесно взаимодействуют, оказывая как защитное, так и повреждающее действие. В условиях ОПП, особенно вызванного ишемией, липокалин экспрессируется в клетках эпителия почечных канальцев, связывается с MMP-9, предотвращая их аутолиз и деградацию. Это увеличивает биодоступность MMP-9 [117]. Данная матриксная металлопротеиназа участвует в ремоделировании внеклеточного матрикса (ВКМ), что необходимо для пролиферации клеток эпителия почечных канальцев во время регенерации после ОПП. Липокалин может ингибировать MMP-2, которая участвует в деградации коллагена IV типа. Это

может способствовать поддержанию целостности базальной мембраны и предотвращению ее разрушения при ОПП. Но, также может стимулировать MMP-2, что приводит к ремоделированию ВКМ [160]. В связи с такими особенностями патофизиологических взаимосвязей, нами было решено проанализировать уровень матричных металлопротеиназ совместно с концентрацией липокалина [30, 31]. Липокалин, связываясь с сидерофорами, может регулировать доступность железа для различных ферментов, включая MMP-9 и MMP-2 [117, 126]. Железо играет важную роль в функционировании матричных металлопротеиназ. Ограничение поступления железа в кровь, приводит к снижению эффективности этих ферментов. [143]. В нашем исследовании мы отметили, что концентрация матричных металлопротеиназ была максимальна в период ожогового шока также, как и уровень липокалина [36]. В дальнейшие стадии ожоговой болезни уровни показателей снижались, но не достигали значений группы контроля. Такие показатели противоречат общепринятому взгляду взаимодействия липокалина и матричных металлопротеиназ, в связи с чем можно предположить, что при глубоких термических ожогах кожи высвобождается большое количество миоглобина, который способен изменять данный тип реакции липокалина и ферментов металлопротеиназной группы [120]. Липокалин и матричная металлопротеиназа 9, участвуют в активации транскрипционного фактора NF-κB, который играет ключевую роль в воспалительных процессах. Активация NF-κB приводит к увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов, что способствует дальнейшему повреждению почек [141]. Патогенетическую взаимосвязь MMP-9 и липокалина мы обнаружили в период ожогового шока, а в период ожоговой токсемии липокалин был взаимосвязан с матричной металлопротеиназой 2. Данная связь выявляется благодаря патогенетической роли MMP-2. Основная функция данной металлопротеиназы заключается в деградации коллагена IV типа, который является основным компонентом базальных мембран в почках, соответственно при избыточной активности MMP-2 внеклеточный матрикс (ВКМ) разрушается [160]. Повреждение базальных мембран может

приводить к нарушению фильтрационной функции почек. В период ожоговой токсемии происходит неконтролируемая деграция ВКМ, что приводит к нарушению барьерной функции тканей, увеличению проницаемости сосудов и дальнейшему усилению воспаления. Липокалин высвобождается в том числе и нейтрофилами в ответ на воспаление, что характерно для течения ожоговой токсемии и септикотоксемии [28]. Он может активировать иммунные клетки в месте повреждения почки, тем самым усиливается воспаление и повреждение тканей. Мы отметили, что повышение уровня липокалина в сыворотке крови является одним из самых ранних и чувствительных биомаркеров ОПП при термических ожогах кожи. При этом концентрация данного биомаркера повышается на 12 часов раньше, чем уровень креатинина [30].

Кроме, цистатина С в моче были исследованы еще 6 белков, которые считаются биомаркерами острого повреждения почек [29]. Проведенный нами анализ позволил выявить ряд закономерностей изменения биомаркеров острого повреждения почек в моче в зависимости от стадии ожоговой болезни. Наиболее ярко выраженная реакция наблюдается в период ожогового шока. Этот начальный этап, характеризующийся развитием гиповолемического и циркуляторного шока вследствие потери жидкости и электролитов, сопровождающихся глубокими нарушениями микроциркуляции и гемодинамическими расстройствами. Именно на данном этапе фиксируются наибольшие концентрации большинства исследуемых маркеров в моче: β_2 -микроглобулин — ранний индикатор нарушения канальцевой фильтрации и транспорта белка; кластерин — белок, ассоциированный с клеточным стрессом и воспалением; фактор трилистника 3 — протеин, участвующий в процессах воспаления и регенерации тканей. Эти молекулы активно высвобождаются в кровь и далее поступают в мочу сразу же после массивного теплового воздействия, отражая острое повреждение клеток эпителия почечных канальцев и клубочков [29]. После окончания шокового состояния отмечается некоторое уменьшение уровня перечисленных веществ, однако даже спустя длительное время они остаются значительно повышенными

относительно здоровых доноров, свидетельствуя о сохраняющейся дисфункции почки.

Некоторые белки демонстрируют постепенную эскалацию своей концентрации в динамике ожоговой болезни. Альбумин, основной сывороточный белок, постепенно накапливается в моче по мере усугубления повреждений фильтрационного аппарата нефрона, особенно заметно проявляясь в фазу токсемии и септикотоксемии, когда воспалительные процессы достигают своего пика [2]. Остеопонин, участвующий в развитии фиброза и ремоделировании тканей, обнаруживает аналогичную динамику повышения в связи с усилением тканевых реакций, характерных для поздних стадий тяжелой ожоговой инфекции. Повышение обоих соединений свидетельствует о накопительном эффекте нарушений белкового метаболизма и повреждении структур базальной мембраны капилляров гломерулы, что ведет к повышенной потере крупных молекул плазмы крови в первичную мочу [122].

Отдельные маркерные вещества выделяются стабильностью повышенного содержания на всех этапах наблюдения. Уромодулин, синтезируемый главным образом в клетках собирательных трубочек, выделяется преимущественно в условиях хронического стресса, воспаления и ишемии почечного паренхимы. Хотя высокие значения регистрируются постоянно, резкое усиление выделения приходится на моменты острых проявлений инфекции и интоксикации организма [157]. Цистатин С, универсальный индикатор снижения скорости клубочковой фильтрации, демонстрирует устойчивое повышение на протяжении всего срока наблюдения, независимо от конкретных клинических этапов. Это отражает комплексные факторы глобального ухудшения функций органа, обусловленные как прямым воздействием токсинов и микроорганизмов, так и вторичными изменениями кровотока и метаболическими сдвигами [37].

Таким образом, каждая группа выделенных биомаркеров обладает уникальной динамической картиной изменений, зависящей от характера и глубины поражения почечной ткани, что позволяет использовать их совместно для

комплексной диагностики степени тяжести острого повреждения почек и предсказания возможных осложнений/ Полученные данные отражены в зарегистрированной базе данных «Биомаркеры острого повреждения почек в моче у больных с термическими ожогами кожи» [71].

Многие биомаркеры ОПП в моче — это вещества, которые отражают наличие и течение патологического процесса, но сами не являются непосредственными участниками развития ОПП [57]. Один из таких белков – это β_2 -микроглобулин. Повышение уровня β_2 -микроглобулин свидетельствует о нарушении канальцевой реабсорбции. Поврежденные клетки канальцев теряют способность эффективно реабсорбировать β_2 -микроглобулин из первичной мочи путем эндоцитоза, что приводит к увеличению его концентрации в конечной моче [103]. В норме, это один из низкомолекулярных белков, который выделяется с мочой в минимальном количестве [91]. В нашем исследовании была обнаружена взаимосвязь β_2 -микроглобулина с креатинином во все стадии течения ожоговой болезни. Это подтверждает патогенетическую роль данного показателя в развитии ОПП [28]. Опосредовано ОПП часто сопровождается одновременным снижением СКФ и повреждением канальцев. Поэтому при развитии ОПП часто наблюдается повышение креатинина в крови и увеличение экскреции β_2 -микроглобулина с мочой. Тем не менее, креатинин в крови в основном отражает функцию клубочков, а β_2 -микроглобулина в моче отражает функцию канальцев (реабсорбцию) [113]. Повреждение клубочков и канальцев может происходить независимо друг от друга, но при течении тяжёлой ожоговой травмы наблюдаем эти процессы параллельно друг другу.

Исследованы были и канальцевые белки, такие как белок Тамма-Хорсфалла (уромодулин) и кластерин. Уромодулин синтезируется исключительно эпителиальными клетками восходящей части петли Генле, достаточно крупная молекула и в норме не фильтруется через клубочковый фильтр, а секретирована непосредственно в просвет канальцев [157]. Считается, что увеличение концентрации белка в моче связано с частью защитного механизма, направленного

на поддержание функции почек и предотвращение инфекций [100]. Уровень данного белка в моче постепенно снижался к периоду ожоговой септикотоксемии, но при этом при гистологическом исследовании почечной паренхимы — уромодулин определяется в просвете канальцев. В период септикотоксемии выявлены значительные изменения почечных канальцев, включая клетки толстого восходящего колена, синтезирующие уромодулин. Данные изменения, нарушение функции канальцев приводя к накоплению, в том числе, белка Тамма-Хорсфалла в просвете канальцев в виде аморфных масс (рис.13) [107]. Наше исследование выявило важную особенность поведения уромодулина — ключевого защитного белка почек, вырабатываемого в основном в собирательных трубочках нефронов. Несмотря на значительные колебания других изучаемых биомаркеров, концентрация уромодулина оставалась стабильно повышенной на протяжении всех периодов ожоговой болезни, включая критические периоды токсемии и септикотоксемии. Эта стабильность объясняется уникальным механизмом защиты почек, направленным на поддержание гомеостаза в условиях острого стресса и повреждения [157]. Уромодулин участвует в формировании барьерных свойств мочевыделительной системы, предотвращая проникновение патогенных микроорганизмов и поддерживая оптимальный баланс электролитов и воды. Важно отметить, что хотя уровень уромодулина оставался повышенным по сравнению с показателями здоровой контрольной группы, его постоянная секреция свидетельствует скорее о попытках почками компенсировать возникшие повреждения, нежели о дальнейшем прогрессе деструктивных процессов. Таким образом, высокая концентрация уромодулина отражает активный защитный ответ органов и служит индикатором способности поврежденных почек восстанавливаться после тяжелого поражения, переходя в состояние относительного равновесия.

Кластерин синтезируется многими клетками, в том числе и в дистальных канальцах почки, соответственно при повреждении канальцев концентрация данного белка увеличивается. Кластерин действует как шаперон, предотвращая

агрегацию поврежденных белков и способствуя их правильной укладке. Нами отмечено, что максимальный показатель кластерин был достигнут при течении ожогового шока [95]. В период токсемии и септикотоксемии мы обнаружили взаимосвязи данных белков и общеклинических показателей.

Повышение уровня альбумина в моче при остром повреждении почек обусловлено нарушением нормальной структуры и функции почечного фильтра и/или канальцев [107]. В здоровых почках альбумин, молекулярная масса которого составляет около 66 кДа, почти не фильтруется через клубочковый фильтр и, если небольшое количество и проходит, то реабсорбируется в проксимальных канальцах. При ОПП происходят изменения, приводящие к увеличению экскреции альбумина с мочой. [2]. В нашем исследовании уровень альбумина в моче и объём суточного диуреза показывали взаимосвязь во все стадии течения ожоговой болезни. В связи с большой молекулярной массой альбумина и максимальной концентрацией в моче в период септикотоксемии, следует подумать о значительном повреждении канальцев почки. Данные изменения мы обнаружили и при проведении гистологического исследования, где при расчетах диаметра канальцев максимальные значения были получены в третий период ожоговой болезни [20, 151].

В период ожоговой септикотоксемии максимальные значения и кратные увеличения концентрации были достигнуты белком остеопонтином, который отражает прежде всего явления системного воспаления. Провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-6) стимулируют активацию иммунных клеток, таких как макрофаги, Т-лимфоциты и нейтрофилы [45]. Эти клетки, в свою очередь, начинают синтезировать и высвобождать остеопонтин. Остеопонтин играет важную роль в развитии фиброза почек. Он стимулирует пролиферацию и активацию фибробластов, ответственных за синтез коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса [102]. Остеопонтин обладает хемотаксической активностью и привлекает фибробласты к месту повреждения в почках, где они начинают синтезировать коллаген и формировать фиброзную

ткань. Максимальное увеличение концентрации данного белка, корреляция с креатинином в период септикотоксемии указывает на то, что вероятно ОПП перейдет в хроническую болезнь почек (ХБП) [122].

Рекомбинатный фактор трилистника 3 является небольшим секретлируемым пептидом, который относится к семейству факторов трилистника (Trefoil Factor Family, TFF) [81]. Эти факторы играют важную роль в поддержании и восстановлении слизистых оболочек, особенно в желудочно-кишечном тракте [68]. Рекомбинантный фактор трилистника, обычно не присутствует в моче здорового человека, но может появиться в ней при нарушении работы почечного фильтра. Мы отметили, что данный белок увеличивался в 2,4 раза в период ожогового шока у больных с термическим поражением кожи. В литературных источниках имеются данные о том, что TFF3 также экспрессируется в почках, особенно в дистальных канальцах и собирательных трубочках [149]. Его роль в почках до конца не изучена, но предполагается, что он может играть защитную роль при повреждении почечных канальцев [124]. Мы отмечали увеличение концентрации данного белка во все стадии ожоговой болезни, но корреляционных взаимосвязей с общепринятыми диагностическими показателями мы не обнаружили.

Чтобы понять механизмы развития ОПП при ожогах, мы исследовали набор белков, потенциально вовлеченных в возникновение и прогрессирование острого повреждения почек на различных этапах ожоговой болезни [27]. В связи со спецификой ожоговой травмы, для изучения ОПП представляет особый интерес миоглобин. Данный белок, высвобождается из поврежденных мышечных клеток в кровоток. В кислой среде почечных канальцев миоглобин осаждается, формируя "цилиндры", которые блокируют просвет канальцев и нарушают нормальный отток мочи. Миоглобин способствует образованию свободных радикалов, вызывающих окислительный стресс [47]. Считается, что миоглобин может напрямую активировать систему комплемента, что приводит к образованию факторов С3а и С5а, которые являются мощными анафилатоксинами. Эти факторы хемотаксически привлекают нейтрофилы, макрофаги и другие иммунные клетки в

почки [32]. Миоглобин, особенно в комплексе с гемом (Fe^{2+}), может взаимодействовать с TLR2 (Toll-like receptors) и TLR4, которые являются рецепторами врожденного иммунитета, расположенными на поверхности клеток почечных канальцев, иммунных клеток (макрофагов, дендритных клеток) и эндотелиальных клеток. Во все периоды ожоговой травмы, миоглобин сыворотки крови достигал кратно увеличенных значений [40]. В нашем исследовании данный белок патогенетически взаимосвязан с липокалином, обладает высоким сродством к железу (Fe^{3+}). Миоглобин содержит гем, в центре которого находится атом железа (Fe^{2+}). В окисленной форме этот атом становится Fe^{3+} , соответственно липокалин связывается с миоглобином, захватывая железо в его молекуле [62]. Это связывание приводит к образованию комплекса липокалин-миоглобин, который обладает провоспалительным действием. При термических ожогах кожи липокалин, может не полностью нейтрализовать токсичность железа, в этом случае, железо накапливается в клетках почечных канальцев, приводя к усилению окислительного стресса. Комплекс липокалин-миоглобин активирует иммунные клетки, такие как макрофаги, через TLR2, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и усилению воспалительного ответа. Некоторые исследования показывают, что липокалин может способствовать эндоцитозу миоглобина клетками почечных канальцев, что, в свою очередь, может усиливать их повреждение [94]. В каждой стадии течения ожоговой болезни мы отметили взаимосвязь данных белков, что в полной мере отражает их влияние на развитие острого повреждения почек.

Миоглобин, высвобождающийся при ожогах, представляет серьезную угрозу для почек. Понимание механизмов его токсического действия и своевременное начало терапии критически важны для предотвращения острого почечного повреждения и улучшения исходов у пациентов с ожоговыми травмами [33].

При ожогах белки острой фазы воспаления играют сложную и многогранную роль в повреждении почек [56]. С одной стороны, они являются частью системного воспалительного ответа, направленного на защиту организма и восстановление

поврежденных тканей. С другой стороны, чрезмерная или неконтролируемая активация этих белков может усугубить повреждение почек. Массивное высвобождение белков острой фазы воспаления способствует развитию синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), проявления которого мы описали ниже [131].

Ожоги вызывают массивное повреждение тканей, приводя к высвобождению внутриклеточного содержимого, которое распознается как DAMPs. К ним относятся: ДНК, РНК, АТФ; белки теплового шока (HSPs); фрагменты гиалуроновой кислоты; патогены и их компоненты (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs). DAMPs и PAMPs связываются с рецепторами распознавания паттернов (Pattern Recognition Receptors, PRRs) на иммунных клетках, таких как макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки и клетки эндотелия [10]. Основные PRRs: TLRs (Toll-like receptors); NLRs (NOD-like receptors); RLRs (RIG-I-like receptors); рецепторы к АФТ (пуринергические рецепторы). Связывание DAMPs и PAMPs с PRRs приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей, включая NF- κ B, MAPK и IRF. Это вызывает транскрипцию генов, кодирующих провоспалительные цитокины, хемокины и белки острой фазы [23, 86].

Кальпротектин высвобождается преимущественно из активированных нейтрофилов и моноцитов. Он также действует как DAMP, связываясь с TLR4 и RAGE (рецептор конечных продуктов гликирования) на иммунных клетках, стимулируя высвобождение провоспалительных цитокинов [83]. Особенностью MRP 8/14 является то, что он может связывать ионы цинка и марганца, что необходимо для активности некоторых ферментов, тем самым регулирует воспаление, а также высвобождение АФК.

Ключевые провоспалительные цитокины, высвобождаемые активированными иммунными клетками: TNF- α (фактор некроза опухоли альфа) индуцирует апоптоз, активирует эндотелий, стимулирует высвобождение других цитокинов; IL-1 β (интерлейкин-1 бета) активирует воспаление, индуцирует

лихорадку; IL-6 (интерлейкин-6) стимулирует синтез белков острой фазы в печени, активирует В-клетки; IL-8 (CXCL8) хемоаттрактант для нейтрофилов [76].

Синтез предшественника амилоида А (SAA) в печени стимулируется такими провоспалительными цитокинами как: IL-1 β , IL-6 и TNF- α . Данный белок может действовать как DAMP, связываясь с TLR2 и TLR4 на иммунных клетках, усиливая воспалительный ответ [7]. SAA активирует нейтрофилы, стимулируя их дегрануляцию и высвобождение активных форм кислорода (АФК) и протеаз, что приводит к повреждению тканей [82]. В нашем исследовании уровень предшественника амилоида А высокий во все периоды ожоговой болезни, при этом в период шока показывает максимальные значения, затем несколько снижается в период ожоговой токсемии и вновь возрастает в период септикотоксемии [61].

Синтез С реактивного белка в печени стимулируется IL-6. CRP связывается с фосфохолином на поверхности бактерий и поврежденных клеток, облегчая их фагоцитоз макрофагами и нейтрофилами, а также активирует классический путь комплемента, усиливая воспалительный ответ и приводя к лизису бактерий [114]. Данный белок, может связываться с Fc γ -рецепторами на иммунных клетках, вызывая высвобождение провоспалительных цитокинов [84]. Транслокация и рост флоры при ожоговой болезни обычно начинается в период токсемии. В нашем исследовании мы отмечаем, что уровень CRP высокий во все периоды ожоговой болезни, но при этом максимальные значения в период токсемии, что обусловлено механизмом действия данного белка [61].

SAA, CRP и кальпротектин играют важную роль в патогенезе SIRS при ожогах, усиливая воспалительный ответ, повреждая ткани и способствуя развитию органной дисфункции. При исследовании, мы обнаружили патогенетическую роль данных белков в развитии острого повреждения почек у больных с термическими ожогами кожи [19].

Миелопероксидаза (MPO) — это гем-содержащий фермент, вырабатываемый в основном нейтрофилами и моноцитами. Она играет ключевую роль в иммунной

системе, но при неконтролируемой активации может способствовать повреждению тканей, в том числе почек, при ожогах. МРО хранится в азурофильных гранулах нейтрофилов и в меньшей степени в моноцитах. Данный фермент катализирует реакцию между перекисью водорода и хлорид-ионами с образованием хлорноватистой кислоты (гипохлорид), которая является мощным окислителем и используется нейтрофилами для уничтожения микроорганизмов [126]. Гипохлорид может повреждать различные клеточные компоненты. Окисляет аминокислоты в белках, изменяя их структуру, окисляет липиды в клеточных мембранах, вызывая их повреждение и нарушение барьерной функции. В почках повреждает эпителиальные клетки почечных канальцев, клетки эндотелия сосудов и подоциты.

Ожоги, как обсуждали ранее, вызывают мощный системный воспалительный ответ [134]. Это приводит к привлечению большого количества нейтрофилов в очаг повреждения и в другие органы, включая почки. Связывание DAMPs/PAMPs с TLRs активирует нейтрофилы, запуская «окислительный взрыв». Это приводит к резкому увеличению потребления кислорода и выработке активных форм кислорода. Активированные нейтрофилы высвобождают МРО из своих азурофильных гранул в окружающую среду [52]. Миелопероксидаза является ключевым ферментом в нейтрофилах, которая при активации способствует окислительному стрессу и воспалению, повреждая клетки почек.

Молекулы адгезии - гликопротеины располагаются на поверхности эндотелия сосудов и участвуют в активации и миграции лейкоцитов, влияя на воспаление и повреждение сосудистого барьера. ICAM экспрессируется на поверхности различных типов клеток, включая клетки эндотелия, гладкомышечные клетки и макрофаги. Она обеспечивает взаимодействие нейтрофилов и моноцитов с поверхностью сосуда, активируя процесс рекрутирования иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления. При развитии ожоговой болезни SIRS, запускающий каскад воспалительных медиаторов и цитокинов. Это вызывает активацию эндотелия и повышение экспрессии ICAM, способствующей привлечению лейкоцитов к месту повреждения. Повышенная

концентрация ICAM в тканях почек увеличивает риск формирования тромбозов мелких сосудов и некрозов. Исследование показало, что уровень ICAM резко возрастает в первые часы после получения ожога (до 3,4 раз выше нормы). Это время соответствует периоду шока, когда возникают резкие нарушения кровообращения и массивный выброс провоспалительных факторов. По мере перехода в следующую фазу, вызванную бактериальным инфицированием и распространением продуктов распада тканей, содержание ICAM продолжает оставаться высоким, сохраняя способность поддерживать воспаление. Избыточная активность ICAM способствует нарушению перфузии почечных сосудов, повышает чувствительность эндотелия к медиаторам воспаления и создает условия для локального накопления агрессивных форм кислорода и свободных радикалов, вызывая дальнейшую деградацию тканей. VCAM выступает ключевым регулятором взаимодействия лимфоцитов и тромбоцитов с сосудистым эндотелием [128]. Этот белок вовлечён в развитие процесса вазоконстрикции и активации коагуляции, играя существенную роль в обеспечении местного гемостатического баланса. Экспрессия VCAM повышается под влиянием ряда сигнальных путей, включающих активацию ядерного фактора NF- κ B и индукторную продукцию оксида азота. Подобно ICAM, уровень VCAM стремительно увеличивается непосредственно после начала ожоговой болезни, достигая трехкратного превышения нормальных значений в фазу шока. Важно отметить, что, в отличие от ICAM, изменение концентрации VCAM менее зависимо от последующих инфекционных нагрузок и остается достаточно высокой вплоть до конца клинического наблюдения пациентов. Высокий уровень VCAM усиливает склонность к образованию микротромбов и формированию зон отека, мы обнаружили зависимости уровня VCAM в сыворотки крови с толщиной сосудистой стенки в ткани почек. Такая картина сохраняется на протяжении всего периода токсемии и септикотоксемии, что связано с длительной продукцией активных форм кислородных радикалов и оксидативным стрессом.

При гистологическом исследовании нами было обнаружено скопление нейтрофилов в толще паренхимы тканей. Данная клетка связана со многими веществами, которые мы исследовали в данной работе. Патоморфологическое исследование помогло выявить у умерших больных острый тубулярный некроз, который подтверждает повреждение почек при термических ожогах кожи. Значимым изменениям подвергались прежде всего канальца почки [47]. Для того, чтобы удостовериться в надежности биомаркеров, нами была произведена морфометрия гистологических срезов почки и выполнен поиск корреляционных взаимосвязей между биомаркером ОПП и морфологическими характеристиками аутопсийного материала [61].

В период шока мы посчитали интерпретацию корреляционных связей недостаточно достоверной, так как умерших больных было 3 пациента, но при этом обозначили статистически значимые корреляционные взаимосвязи в другие периоды ожоговой болезни. В период токсемии и септикотоксемии была обнаружена высокая прямая связь уровня уромодулина и диаметра канальцев. При ожогах кожи некротические массы, белковые цилиндры и клеточный детрит обтурируют просвет канальцев, вызывая повышение давления в проксимальных отделах и их расширение. Ранее мы упоминали о том, что уромодулин синтезируется только в петле Генле, что и является проксимальным отделом нефрона относительно канальца. Повреждение канальцевых клеток может приводить к нарушению цитоскелета (актиновых и тубулиновых филаментов), что снижает их механическую прочность и способствует расширению под действием давления. Воспалительный процесс и отек интерстициальной ткани могут сдавливать канальцы снаружи, вызывая их расширение. Если экспрессия и синтез уромодулина снижена, то и диаметр канальцев уменьшается [48].

Уровень β 2-микроглобулина зависит от высоты эпителия, при котором обнаружили заметную обратную связь. Как мы обсуждали ранее, повышенная концентрация β 2-микроглобулина в моче является признаком нарушения функции проксимальных почечных канальцев, а именно - снижения их способности к

реабсорбции [103]. Это указывает на повреждение или дисфункцию эпителиальных клеток канальцев. Данные клетки проксимальных почечных канальцев имеют щеточную кайму (микроворсинки) на апикальной поверхности. Эта щеточная кайма значительно увеличивает площадь поверхности, что необходимо для эффективной реабсорбции различных веществ из первичной мочи, включая β 2-микроглобулин. Так как это белок малой молекулярной массой, поэтому он максимально отражал данное изменение высоты эпителия канальцев [47].

Нами были приведены данные о высвобождении липокалина при ОПП, также считается, что при условиях ишемии подоциты, являются важным источником липокалина в клубочках [150]. Мезангиальные клетки, расположенные в центре клубочка, также могут синтезировать липокалин, как правило, в меньшей степени, чем подоциты. Соответственно при увеличении липокалина в клубочке нефрона, просвет капсулы Шумлянско-Боумена уменьшается. Мы отметили, что данная взаимосвязь обратная высокая в период токсемии и септикотоксемии.

На основании вышесказанного выявлено, что при термической травме в период ожогового шока повышается концентрация кальпротектина, миелопероксидазы, миоглобина и матриксной металлопротеиназы 9 в сыворотке крови, которые имеют корреляционные взаимосвязь с биомаркерами острого повреждения почек липокалином, цистатином С сыворотки крови и бета2-микроглобулином и кластерином в моче.

В период острой ожоговой токсемии и септикотоксемии увеличивается концентрация С реактивного белка, миелопероксидазы, миоглобина и матриксной металлопротеиназы 2 в сыворотке крови, которые имеют корреляционные взаимосвязи с цистатином С и липокалином сыворотки крови, уромулином и бета 2 микроглобулином в моче [94]. А также имеется корреляционная связь с патоморфологическими изменениями тканей почек, которые проявляются снижением высоты эпителия, расширением канальцев почек и уменьшением просвета капсулы Шумлянско-Боумена.

Проведен корреляционный анализ, на основе которого выявлены ассоциации исследуемых белков с уровнем биомаркеров ОПП и морфометрическими показателями. Сильная взаимосвязь выявлена между миоглобином и липокалином, ассоциированным с желатиназой нейтрофилов во все периоды ожоговой болезни. В период шока сильная взаимосвязь имеется у миелопероксидазы с β_2 -микроглобулином. В ожоговую токсемию и септикотоксемию выявлены сильные взаимосвязи изученных белков с морфологическими изменениями тканей почек: толщина сосудистой стенки ассоциирована с уровнем молекулы VCAM; снижение высоты эпителия почек - с концентрацией миоглобина; липокалин и миелопероксидаза взаимосвязаны с шириной просвета капсулы клубочка

Анализ корреляционных связей между исследуемыми белками, специфическими биомаркерами острого повреждения почек и установленными патоморфологическими изменениями в почках позволяет заключить, что данные белки имеют патогенетическое значение в развитии острого повреждения почек при термической травме кожи.

Установлена взаимосвязь между уровнем биомаркеров ОПП и концентрацией матриксных металлопротеиназ, миелопероксидазы, белков острой фазы воспаления и миоглобина, что позволило выявить патогенетические взаимосвязи между ними. Выявлена корреляция между концентрацией отдельных биомаркеров ОПП в сыворотке крови и моче с гистологическими изменениями в ткани почек, в частности, с размерами канальцев, их диаметром и толщиной эпителия.

Благодаря нейросетевому анализу у пациентов с тяжелыми термическими ожогами развитие ОПП было обнаружено в 98% случаев. Компьютерный анализ данных позволил выделить приоритетные предикторы острого повреждения почек и разработать на их базе две нейронные сети (по показателям крови и мочи соответственно) [34, 35]. В результате многофакторной оптимизации общее количество анализируемых белков было сокращено до трех наиболее значимых маркеров [85]. Итогом работы стала разработка программы для ЭВМ, реализующей

данный прогностический алгоритм [72, 158]. Данная частота встречаемости, высокий уровень медико-экономических затрат дополнительно определяет важность проведенного исследования. Такой высокий процент распространенности острого повреждения почек в нашем исследовании обусловлен тяжелой термической травмой с обширным поражением кожных покровов и большим процентом глубокого ожога.

На основании результатов нашего исследования разработана интегральная схема острого повреждения почек при термических ожогах кожи (рис.12).



Рисунок 12 — Патогенетические механизмы развития острого повреждения почек у больных с термическими ожогами кожи

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что у пациентов с термическими ожогами кожи развивается острое повреждение почек, что проявляется изменением концентрации биомаркеров во все периоды ожоговой болезни. В период шока наибольшее предиктивное значение имеет повышение в крови концентрации липокалина и цистатина С, в моче - β 2-микроглобулина и уромодулина. В период токсемии и септикотоксемии зарегистрировано поэтапное снижение уровня биомаркеров ОПП. Нами установлено, что при ожоговой болезни увеличение концентрации липокалина в крови ассоциировано с развитием острого гломерулярного некроза, а повышение в моче уровня β 2-микроглобулина и уромодулина отражает поражение канальцев почек.

Установлено, что в периоды токсемии и септикотоксемии при ожогах кожи наблюдается значительное увеличение в крови уровня белков острой фазы воспаления, миоглобина и молекул межклеточной адгезии. Показано, что увеличение в крови уровня данных белков сопровождается развитием острого тубулярного некроза с последующей лейкоцитарной инфильтрацией почек.

Доказано, что увеличение уровня липокалина и взаимосвязанных с ним матриксных металлопротеиназ, наряду с миелопероксидазой, ассоциировано с развитием гломерулярного некроза при термических ожогах кожи.

Обнаруженные закономерности динамики белков острой фазы воспаления, молекул межклеточной адгезии, миоглобина, матриксных металлопротеиназ и мелопероксидазы, а также выявленные ассоциации изучаемых белков с предикторами почечного повреждения и морфологическими изменениями ткани почек, открывают новые аспекты развития ОПП в различные периоды ожоговой болезни.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с термическими ожогами кожи развивается острое повреждение почек, что проявляется изменением концентрации биомаркеров во все периоды ожоговой болезни. В период ожогового шока в сыворотке крови концентрация липокалина увеличивается в 5,5 раза, цистатина С — в 1,9 раза. В моче уровень β 2-микроглобулина повышается в 18,2 раза, уромодулина — в 2,7 раза, а кластерина и рекомбинантного фактора трилистника — 2,3 раза по сравнению с группой контроля. В период токсемии и септикотоксемии наблюдается поэтапное снижение уровней липокалина, β 2-микроглобулина, кластерина, уромодулина и рекомбинантного фактора трилистника, тогда как концентрация цистатина С остается высокой как в сыворотке крови, так и в моче. Показатели остеопонтинина и альбумина достигают максимальных значений в фазе септикотоксемии.

2. По данным морфометрии у больных с термическими ожогами кожи диаметр канальцев почки в период токсемии и септикотоксемии увеличивается в 2,6 раза. В период токсемии толщина эпителия почки уменьшается в 1,5 раза, а в период септикотоксемии - в 1,7 раза, в отличие от контрольной группы. Просвет капсулы клубочка почки в период токсемии уменьшается в 1,1 раза, а в период септикотоксемии - в 1,3 раза в отличие от контрольных значений. Увеличение концентрации липокалина в крови ассоциировано с развитием острого гломерулярного некроза; повышение в моче уровня β 2-микроглобулина и уромодулина отражает поражение канальцев почек при ожоговой болезни.

3. Повышение концентрации белков острой фазы воспаления, молекул межклеточной адгезии и миоглобина в крови у больных с термическими ожогами кожи ассоциировано с формированием острого тубулярного некроза почки, проявляющегося уменьшением высоты эпителия канальцев и увеличением их диаметра. При ожоговом шоке уровень кальпротектина повышается в 26,8 раза, предшественника амилоида А — в 7,8 раза, молекулы ICAM — в 3,4 раза, VCAM — в 3 раза и миоглобина — в 64,0 раза, относительно контрольной группы.

Максимально высокая концентрация С-реактивного белка имеет место в фазу септикотоксемии, когда уровень данного показателя увеличивался 10,2 раза по отношению к группе контроля.

4. Развитие острого гломерулярного некроза при ожоговой болезни, проявляющегося уменьшением ширины просвета капсулы Шумлянско-го Боумена, ассоциировано с увеличением уровня липокалина, матриксных металлопротеиназ и миелопероксидазы. В период острой ожоговой токсемии в крови увеличивается концентрация липокалина и матриксных металлопротеиназ (ММР-2 - в 4,3 раза и ММР-9 - в 2,9 раза). При септикотоксемии уровень матриксных металлопротеиназ снижается, но не достигает значения группы контроля. Концентрация миелопероксидазы в сыворотке крови максимально увеличивается в период септикотоксемии (в 2,6 раза при сравнении с группой контроля).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением является дальнейшее изучение взаимосвязи между биомаркерами повреждения почек, воспалительными медиаторами, параметрами оксидативного стресса и функциями иммунной системы с целью прогностической оценки исхода и тяжести течения острого повреждения почек у пациентов с термическими ожогами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ	—	аденозиндифосфат
АФК	—	активные формы кислорода
ВКМ	—	внутриклеточный матрикс
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
ДВС	—	диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИТН	—	ишемический тубулярный некроз
МВ	—	миоглобин
ОПН	—	острая почечная недостаточность
ОПП	—	острое повреждение почек
ОЦК	—	объем циркулирующей крови
ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
РААС	—	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
ХБП	—	хроническая болезнь почек
ЦНС	—	центральная нервная система
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
ЭВМ	—	электронно-вычислительная машина
ADQI	—	acute Dialysis Quality Initiative
AKIN	—	acute Kidney Injury Network
CRP	—	С реактивный белок
Cys. C	—	цистатин С
DAMPs	—	damage-associated molecular pattern
EGF	—	эпидермальный фактор роста
GPI	—	гликозилфосфатидилилизит

HLA	— human Leukocyte Antigens
ICAM	— intercellular Cell Adhesion Molecule
ICMJE	— international Committee of Medical Journal Editors
IGFBP7	— инсулиноподобный белок 7, связывающий фактор роста
IL	— интерлекин
KDIGO	— kidney Disease: Improving Global Outcomes
MHC	— major Histocompatibility Complex 1
MMP-2,9	— матриксная металлопротеиназа 2,9
MPO	— миелопероксидаза
NGAL	— липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
OPN	— остеопонтин
PAMPs	— pathogen-associated molecular patterns
RIFLE	— risk; injury; failure; loss end stage
SAA	— сывороточный амилоидный белок А
S-Alb	— альбумин мочи
SAMPL	— statistical Assessment of the Modeling of Proteins and Ligands
Scr	— креатинин
SIRS	— systemic inflammatory response syndrome
TFF3	— рекомбинатный фактор трилистника
TLR	— toll-like receptors
TNF- α	— tumor Necrosis Factor-alpha
UMOD	— уромодулин
VCAM	— vascular Cell Adhesion Molecule
B ₂ -MG	— бета 2 микроглобулин
v-Cyst. C	— ренальный цистатин С

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Л.А. ДВС-синдром / Л.А. Алексеева, А.А. Рагимов. – 2-е изд., перераб. – Москва : ГОЭТАР-Медиа, 2020. – 96 с. – ISBN 978-5-9704-5797-9.
2. Альбуминурия как маркер эндотелиальной дисфункции и ранний предиктор сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом / Н.А. Кравчун, О.В. Земляницына, И.В. Чернявская, Ю.И. Караченцев // Проблемы эндокринной патологии. – 2016. – № 3 (57). – С. 7-16.
3. Анализ и особенности работы ожоговых стационаров в России в 2022 года / А.А. Алексеев, А.Э. Бобровников, Н.Б. Малютина, К.А. Филимонов // Комбустиология. – 2023. – № 69-70. – URL: <https://combustiolog.ru/journal/2-chast-tezisy-vserossijskoj-nauchno-prakticheskoy-konferentsii-ozhogi-diagnostika-lechenie-reabilitatsiya/> (Ожоги: диагностика, лечение, реабилитация : тезисы всероссийской научно-практической конференции) (дата обращения: 12.08.2024).
4. Бета-2-микроглобулин как биомаркер при хронической болезни почек / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, Ж.А. Муркамилова [и др.] // The Scientific Heritage. – 2021. – № 59-2. – С. 45-55.
5. Биомаркеры нефротоксичности: роль и значимость в диагностике лекарственного повреждения почек / О.В. Муслимова, В.А. Евтеев, И.А. Мазеркина [и др.]. – DOI 10.30895/2312-7821-2021-9-4-173-184 // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2021. – № 4. – С. 173-184.
6. Борисова О.В. Острое повреждение почек как осложнение кишечных инфекций у детей (обзор литературы) / О.В. Борисова, Е.В. Бойко. – DOI 10.32000/2072-1757-2022-7-22-27 // Практическая медицина. – 2022. – № 7. – С. 22-27.
7. Важность снижения риска амилоидоза, связанного с диализом, теперь подтверждена результатами общенациональных исследований в Японии в 1998 и 2010 годах / Дж. Хосино, К. Ямагата, С. Ниши [и др.] // Нефрология, диализ, трансплантация. – 2016. – № 31. – С. 595-602.

8. Веснина Ж.В. Новые и потенциальные биомаркёры острого повреждения почек / Ж.В. Веснина. – DOI 10.18821/0869-2084-2018-63-7-388-396 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – № 7. – С. 388-396.
9. Вильмас А.Г. Оптимизация лечения острого повреждения почек у пациентов с термическим поражением в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии / А.Г. Вильмас. – DOI 10.17513/spno.30789 // Современные проблемы науки и образования : сетевое научное издание. – 2021. – № 3. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30789> (дата обращения: 23.11.2024).
10. Воспаление – фундаментальный патологический процесс: лекция 2 (клеточные реакции) / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский, Е.В. Гузовская, Л.О. Гуцол. – DOI 10.57256/2949-0715-2023-2-65-76 // Байкальский медицинский журнал. – 2023. – № 2. – С. 65-76.
11. Гемолитическая анемия и острое повреждение почек / Б.С. Шейман, Т.Ю. Романча, Н.А. Волошина [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 2 (57). – С. 52-56.
12. Диагностика и лечение интраабдоминальной гипертензии при ожоговом шоке / Ф.А. Даминов, Х.К. Карабаев, Э.А. Хакимов [и др.] // Журнал «Неотложная хирургия» им. И.И. Джанелидзе. – 2021. – № 1, прил. – С. 19-20 (Актуальные проблемы термической травмы : научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 75-летию первого ожогового центра России и 85-летию профессора К.М. Крылова : сборник материалов, 1-12 марта 2021 г., г. Санкт-Петербург).
13. Диагностика и лечение ожогового шока : клинические рекомендации / А.А. Алексеев, М.Г. Крутиков, И.В. Шлык [и др.] ; Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов». – Москва, 2014. – 17 с. – URL: <https://diseases.medelement.com/disease/диагностика-и-лечение-ожогового-шока-рекомендации-рф/15772> (дата обращения: 12.04.2024).

14. Диагностика острого повреждения почек с позиций молекулярной медицины / О.Л. Морозова, В.В. Ростовская, Л.Д. Мальцева [и др.]. – DOI 10.24110/0031-403X-2019-98-5-128-135 // Педиатрия. – 2019. – № 5. – С. 128-135.
15. Заря Я.В. История и современное состояние методик гемодиализа и гемодиафильтрации. Обзор литературы / Я.В. Заря, К.Я. Гуревич. – DOI 10.28996/2618-9801-2021-1-32-48 // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 32-48.
16. Захарова Е.В. Лекарственно-индуцированное острое повреждение почек / Е.В. Захарова, О.Д. Остроумова, М.В. Клепикова. – DOI 10.30895/2312-7821-2021-9-3-117-127 // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 117-127.
17. Здравоохранение в России. 2023 : статистический сборник / А.А. Клеузович, В.В. Казеннов, А.Н. Кудрявцев [и др.]. – Москва, 2023. – 179 с.
18. Карлович Н.В. Ренин - ангиотензин - альдостероновая система: традиционная функция и плеiotропные эффекты регуляции фосфорно-кальциевого метаболизма / Н.В. Карлович, Т.В. Мохорт, Ю.А. Волчек // Медицинские новости. – 2021. – № 10. – С. 22-26.
19. Киселевский М.В. Сепсис. Этиология. Патогенез. Экстракорпоральная детоксикация / М.В. Киселевский, Е.Г. Громова, А.М. Фомин. – Москва : Практическая медицина, 2021. – С. 27-92. – ISBN 978-5-98811-634-9.
20. Клигуленко Е.Н. Человеческий сывоточный альбумин (прошлое и будущее) / Е.Н. Клигуленко, О.А. Зозуля. – DOI 10.22141/2224-0586.5.84.2017.109356 // Медицина неотложных состояний. – 2017. – № 5 (84). – С. 26-30.
21. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей» : [разработчик Медицинская профессиональная некоммерческая организация общественная организация Объединение комбустиологов «Мир без ожогов»] : утверждены 31.08.2024. – Москва, 2024.

- 183 с. – URL: file:///C:/Users/kapustina.nv/Downloads/KP687_3.pdf (дата обращения: 26.12.2024).
22. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острое повреждение почек» : [разработчик Ассоциация нефрологов. Научное общество нефрологов России. Ассоциация анестезиологов – реаниматологов России. Национальное общество специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции] : утверждены 2020 / под редакцией Е.В. Захарова. – Москва, 2020. – 142 с. – URL: <https://rusnephrology.org/> (дата обращения: 28.03.2024).
23. Клинический случай рабдомиолиза, осложнившегося острым почечным повреждением / М.Е. Стаценко, И.Ю. Стаценко, Ю.И. Стаценко [и др.]. – DOI 10.19163/1994-9480-2024-21-4-166-172 // Вестник ВолГМУ. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 166-172.
24. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера / Н.Н. Коберская. – DOI 10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11, № 3S. – С. 52-60.
25. Ковалев А.В. Экспертная оценка случаев смерти от ожоговой болезни в отдаленном посттравматическом периоде / А.В. Ковалев, Д.М. Налетова. – DOI 10.17116/sudmed2018610618 // Судебно-медицинская экспертиза. – 2018. – Т. 61, № 6. – С. 8-12.
26. Коваль М.Г. Нарушения функции почек в остром периоде ожоговой болезни и их прогностическое значение / М.Г. Коваль, Е.Ю. Сорокина, С.В. Тацюк. – DOI 10.22141/2224-0586.7.102.2019.180358 // Медицина неотложных состояний. – 2019. – № 7. – С. 52-55.
27. Коновалова А.А. Белки острой фазы воспаления в патогенезе развития острого повреждения почек в разные стадии течения ожоговой болезни / А.А. Коновалова // Актуальные проблемы биомедицины – 2025 : материалы XXXI Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, г. Санкт-Петербург, 20-21 марта 2025 г. / ответственный редактор Т.Д. Власов. –

- Санкт-Петербург : РИЦ ПСПбГМУ, 2025. – С. 52-53. – ISBN 978-5-00259-031-5. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана.
28. Коновалова А.А. Биомаркеры острого повреждения почек в сыворотке крови у пациентов с термическими ожогами кожи / А.А. Коновалова, В.Л. Цепелев. – DOI 10.52485/19986173_2024_3_31 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2024. – № 3. – С. 31-37. – URL: <https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/248/225> (дата обращения: 18.06.2025).
29. Коновалова А.А. Концентрация биомаркеров острого повреждения почек: β 2-микроглобулина, цистатина с и альбумина в моче у пациентов с термическими ожогами кожи / А.А. Коновалова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2025. – Т. 20, № 3. – С. 33-37.
30. Коновалова А.А. Липокалин, матриксные металлопротеиназы в патогенезе острого повреждения почек при термических ожогах кожи / А.А. Коновалова, В.Л. Цепелев // Персонализированная медицина с точки зрения патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики : III ежегодная научно-практическая конференция с международным участием : сборник статей, 28-30 ноября 2024 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2024. – С. 127-130. – ISBN 978-5-904934-67-5. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана.
31. Коновалова А.А. Липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов, матриксные металлопротеиназы 2 и 9 в патогенезе острого повреждения почек при термических ожогах кожи / А.А. Коновалова. – DOI 10.29413/ABS.2024-9.6.11 // Acta biomedica scientifica. – 2024. – Т. 9, № 6. – С. 111-117.
32. Коновалова А.А. Миоглобин в патогенезе острого повреждения почек при термических ожогах кожи / А.А. Коновалова, В.Л. Цепелев. – DOI 10.25557/2310-0435.2025.01.49-54 // Патогенез. – 2025. – Т. 23, № 1. – С. 49-54.
33. Коновалова А.А. Нарушение функции почек у пациентов с термическими ожогами кожи в период шока / А.А. Коновалова, В.Л. Цепелев // Актуальные

- проблемы патофизиологии : международная научно-практическая конференция : сборник научных статей, г. Чита, 11 ноября 2022 г. / под редакцией Н.В. Ларевой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2022. – С. 92-95. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-49-1.
34. Коновалова А.А. Нейронная сеть для прогнозирования развития острого повреждения почек у больных с термическими ожогами кожи / А.А. Коновалова, В.Л. Цепелев. – DOI 10.29039/2224-6444-2025-15-2-32-39 // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 32-39.
35. Коновалова А.А. Ранняя диагностика развития острого повреждения почек путем нейросетевого анализа / А.А. Коновалова, В.Л. Цепелев. – DOI 10.24412/1819-1495-2025-1-6-12 // Политравма. – 2025. – № 1. – С. 6-12.
36. Коновалова А.А. Ренальный тропонин – биомаркер острого почечного повреждения при термических ожогах кожи / А.А. Коновалова, В.Л. Цепелев // Клиническая патофизиология. – 2024. – Т. 30, № 2 (прил.). – С. 61-62 (материалы I Евразийского конгресса по патофизиологии, 3-6 июня 2024 г., г. Москва).
37. Коновалова А.А. Цистатин С как показатель острого повреждения почек у пациентов с термическими ожогами кожи / А.А. Коновалова, В.Л. Цепелев. – DOI 10.21626/vestnik/2024-4/05 // Человек и его здоровье. – 2024. – Т. 24, № 4. – С. 50-56.
38. Корабельников Д.И. Современные биомаркеры острого повреждения почек / Д.И. Корабельников, М.О. Магомедалиев. – DOI 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.171 // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 87-104.
39. Креатинин в современной оценке функционального состояния почек (обзор литературы и собственные данные) / И.Г. Каюков, О.В. Галкина, Е.И. Тимшина [и др.]. – DOI 10.36485/1561-6274-2020-24-4-21-36 // Нефрология. – 2020. – № 4. – С. 21-36.

- 40.Кривочкина Е.А. Рабдомиолиз и острое повреждение почек при тяжёлой сочетанной травме / Е.А. Кривочкина, М.В. Сурков // *Universum: медицина и фармакология*. – 2024. – № 2. – С. 27-29.
- 41.Мартусевич А.К. Исследование уровня кластерина в крови детей с патологией гастроэзофагеальной зоны / А.К. Мартусевич, К.В. Киреева, Э.Н. Федулова // *Медицинский альманах*. – 2017. – № 1 (46). – С. 40-43.
- 42.Махов М.Х. Обзор некоторых маркеров острого повреждения почек для заблаговременной диагностики данного патологического состояния у пациентов с сочетанной травмой / М.Х. Махов, И.А. Мизиев. – DOI 10.18565/urology.2021.4.158-163 // *Урология*. – 2021. – № 4. – С. 158-163.
- 43.Мизиев И.А. Исследование сывороточной концентрации цистатина С для мониторинга скорости клубочковой фильтрации с целью ранней диагностики острого повреждения почек у больных с сочетанной травмой / И.А. Мизиев, М.Х. Махов. – DOI 10.18565/urology.2017.5.48-51 // *Урология*. – 2017. – № 5. – С. 48-51.
- 44.Мияссарова И.Ф. Ожоговая болезнь / И.Ф. Мияссарова, С.Н. Стяжкина // *Научные исследования: ключевые проблемы III тысячелетия : сборник научных трудов по материалам XXI Международной научно-практической конференции, г. Москва, 9-10 января 2018 г.* – Москва : Проблемы науки, 2018. – С. 62-65.
- 45.Молокова А.С. Поражение внутренних органов при экспериментальной ассоциированной инфекции / А.С. Молокова // *Актуальные вопросы современной медицины : материалы VI Дальневосточного медицинского молодежного форума : в 2 ч. Ч. 2.* / ответственный редактор И.В. Толстенко. – Хабаровск, 2022. – С. 68-71.
- 46.Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком) : учебное пособие / В.А. Мудров. – Москва : Логосфера, 2022. – 143 с. – ISBN 9785986570884.

47. Мухаммадиева Ф.Р. Изменения микроструктуры почек при отравлении уксусной кислотой / Ф.Р. Мухаммадиева // International journal of integrated sciences. – 2024. – № 1. – URL: <https://interspp.com/index.php/ijis/article/view/128/128> (дата обращения: 25.06.2025).
48. Мухаммадиева Ф.Р. Сравнительная характеристика морфометрических изменений почек при химических ожогах органов пищеварения / Ф.Р. Мухаммадиева // Modern Education and Development. – 2024. – Т. 16, № 9. – С. 331-334. – URL: <https://scientific-jl.org/mod/article/view/6805> (дата обращения: 20.04.2024).
49. Нарушения гемостаза у хирургических больных / под редакцией И.Н. Пасечкина, С.А. Бернс. – Москва : ГЭОТАР- Медиа, 2021. – 296 с. – ISBN 978-5-9704-6395-6.
50. Наследственный фактор метафилактики мочекаменной болезни: современное состояние вопроса / А.С. Тивтикян, А.В. Савилов, Д.А. Охоботов [и др.]. – DOI 10.29188/2222-8543-2022-15-1-76-84 // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 76-84.
51. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 79-104.
52. Нейтрофильные гранулоциты у пострадавших с ожоговой травмой / Л.П. Пивоварова, И.В. Осипова, О.Б. Арискина, О.В. Орлова. – DOI 10.15789/1563-0625-NGI-2327 // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 403-408.
53. Новый подход к оценке уровня уромодулина в моче / Н.А. Верлов, В.С. Бурдаков, И.А. Кулаков [и др.]. – DOI 10.51620.0869-2084-2023-68-12-728-734 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2023. – Т. 68, № 12. – С. 728-734 .
54. Организация и оказание специализированной медицинской помощи пострадавшим с ожогами в Российской Федерации / А.А. Алексеев, Н.Б.

- Малютина, А.Э. Бобровников, К.А. Филимонов. – DOI 10.33266/2070-1004-2023-1-29-35 // Медицина катастроф. – 2023. – № 1. – С. 29-35.
55. Орлова О.В. Нарушения кислотно-основного состояния и методы их коррекции у пострадавших с тяжелой ожоговой травмой / О.В. Орлова, В.С. Афончиков, П.К. Крылов. – DOI 10.17116/anaesthesiology202401146 // Анестезиология и реаниматология. – 2024. – № 1. – С. 46-50.
56. Особенности оказания медицинской помощи больным с обширными высоковольтными электроожогами / А.А. Алексеев, А.Э. Бобровников, Н.М. Чиликин, В.В. Богданов. – DOI 10.33667/2078-5631-2022-17-62-68 // Медицинский алфавит. – 2022. – № 17. – С. 62-68.
57. Острое повреждение почек / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2015. – 488 с. – ISBN 978-5-9986-0228-3.
58. Острое повреждение почек / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, Е.М. Шилов [и др.] // Нефрология. Клинические рекомендации / под редакцией Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. – Москва : ГЭОТАР-Медия, 2020. – С. 561-617. – ISBN 978-5-9704-5570-8.
59. Острое повреждение почек при ургентной хирургической патологии: диагностическая роль биомаркеров / К.О. Аксенов, С.Л. Лобанов, Т.А. Аксенова [и др.]. – DOI 10.52575/2687-0940-2024-47-4-532-542 // Актуальные проблемы медицины. – 2024. – № 4. – С. 532-542.
60. Острое почечное повреждение у больных пневмониями на фоне гриппа a/h1n1 / А.В. Малярчиков, К.Г. Шаповалов, С.А. Лукьянов [и др.]. – DOI 10.29413/ABS. 2021–6.3.5 // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – № 3. – С. 53-59.
61. Патогенетическое значение биомаркеров острого повреждения почек и их взаимосвязь с морфологическими изменениями при термических ожогах кожи / А.А. Коновалова, О.С. Груздева, В.Л. Цепелев, О.А. Туранов. – DOI

- 10.48612/path/2310-0435.2025.03.62-70 // Патогенез. – 2025. – Т. 23, № 3. – С. 62-70.
62. Патогенетическое лечение механо-ожогового шока, вызванного обширной ожоговой травмой и синдромом длительного сдавления (обзор литературы) / Н.К. Соколов, Е.В. Зиновьев, Э.К. Дерий [и др.]. – DOI 10.56871/RBR.2024.68.51.008 // Российские биомедицинские исследования. – 2024. – Т. 9, № 3. – С. 62-68.
63. Полиморфизмы гена уромодулина у больных кист-нефропатией при множественной миеломе / И.Г. Рехтина, Л.П. Менделеева, Б.В. Бидерман [и др.]. – DOI 10.17116/terarkh201789868-71 // Терапевтический архив. – 2017. – № 8. – С. 68-71.
64. Проблема диагностики острого повреждения почек у детей, оперированных в условиях искусственного кровообращения / Д.Г. Балахнин, И.И. Чермных, А.А. Ивкин [и др.]. – DOI 10.24884/2078-5658-2023-20-6-106-115 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 6. – С. 106-115.
65. Проблемы количественной оценки экскреторной функции почек на основе креатинина / О.А. Нагибович, Д.А. Шипилова, Н.А. Щукина, А.Е. Трандина. – DOI 10.36485/1561-6274-2020-24-4-102-109 // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 102-109.
66. Прокопенко Е.И. Острое повреждение почек и беременность / Е.И. Прокопенко. – DOI 10.24884/1561-6274-2018-22-2-39-49 // Нефрология. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 39-49.
67. Розина В.А. Роль новых биомаркеров альтерации почечной ткани в ранней диагностике хронической болезни почек (обзор литературы) / В.А. Розина, Л.В. Пленкина, О.В. Симонова. – DOI 10.24411/2220-7880-2019-10042 // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 4 (64). – С. 83-89.
68. Роль бета-2-микроглобулина при хронической болезни почек / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, Ж.А. Муркамилова [и др.]. – DOI 10.36485/1561-6274-2023-27-3-76-85 // Нефрология. – 2023. – № 3. – С. 76-85.

69. Роль биомаркеров острого повреждения почек при литотрипсии камней высокой плотности / Т.К. Назаров, Б.К. Комяков, И.В. Рычков [и др.]. – DOI 10.18565/urology.2019.1.23-27 // Урология. – 2019. – № 1. – С. 23-27.
70. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025620715 Российская Федерация. Биомаркеры острого повреждения почек в сыворотке крови у больных с термическими ожогами кожи / Коновалова А.А., Цепелев В.Л. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2025620304 ; дата поступления 06.02.2025 ; дата государственной регистрации в Реестре баз данных 12.02.2025. – 1 с.
71. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025620714 Российская Федерация. Биомаркеры острого повреждения почек в моче у больных с термическими ожогами кожи / Коновалова А.А., Цепелев В.Л. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2025620303 ; дата поступления 06.02.2025 ; дата государственной регистрации в Реестре баз данных 12.02.2025. – 1 с.
72. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2025667365 Российская Федерация. Программа для ранней диагностики острого повреждения почек у пациентов с термическими ожогами кожи / Коновалова А.А., Цепелев В.Л., Груздева О.С., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2025666369 ; дата поступления 11.06.2025 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 04.07.2025. – 1 с.

73. Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации / под редакцией С.Ф. Багненко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 896 с. – ISBN 978-5-9704-6594-3.
74. Случай острого почечного повреждения у больного с тяжелой электротравмой. Практическая медицина Инновационные технологии в медицине / Н.Р. Гатиятуллин, Р.Г. Новиков, Л.И. Фахрутдинова [и др.] // Урология. – 2017. – № 8. – С. 50-52.
75. Современные аспекты иммунопатогенеза ожоговой травмы и иммуно-биохимические маркеры ранозаживления (обзор литературы) / Т.А. Кузнецова, Б.Г. Андрюков, С.Ф. Половов, А.К. Гажа. – DOI 10.51620/0869-2084-2022-67-8-451-457 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – № 8. – С. 451-457.
76. Современные аспекты патофизиологии термической травмы / Е.В. Симонян, М.В. Осиков, А.А. Агеева [и др.]. – DOI 10.17513/spno.29723 // Современные проблемы науки и образования : сетевое научное издание. – 2020. – № 3. – С. 141-141. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=29723> (дата обращения: 5.09.2024).
77. Современные маркеры определения функциональной способности почек в урологической практике / А.В. Казаченко, Д.А. Войтко, М.Ю. Просянных [и др.]. – DOI 10.29188/2222-8543-2023-16-1-174-187 // Экспериментальная и клиническая урология. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 174-187.
78. Старченко Е.А. Патогенетические механизмы развития острой ожоговой токсемии / Е.А. Старченко, Л.А. Погребнова, А.Е. Савельева // Новые информационные технологии и системы в решении задач инновационного развития : сборник статей Международной научно-практической конференции, г. Казань, 27 мая 2021 г. Ч. 2. – Уфа : ОМЕГА САЙНС, 2021. – С. 184-189.
79. Сыкина О.И. Психические расстройства у ожоговых больных в периоды шока и токсемии / О.И. Сыкина, Ю.А. Лебедева, А.В. Голенков. – DOI

- 10.17513/msnv.19402 // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 6. – URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19402> (дата обращения: 03.06.2025).
80. Тромбоэмболии легочной артерии при термической травме: диагностика, лечение и профилактика / М.А. Жахонова, А.Т. Рузиев, Т.А. Журакулов, Б.Ш. Хайруллаев // Central Asian Research Journal for Interdisciplinary Studies (CARJIS). – 2022. – № 2 (Special Issue 3). – С. 52-53.
81. Фактор трилистника-3 – ранний маркер поражения почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом / Л.В. Пленкина, О.В. Симонова, С.В. Попова, В.А. Розина. – DOI 10.28996/2618-9801-2020-3-340-345 // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 340-345.
82. Херб М. Функции активных форм кислорода в макрофагах и антимикробный иммунитет / М. Херб, М. Шрамм. – DOI 10.3390/antiox10020313 // Антиоксиданты. – 2021. – № 2. – С. 313.
83. Шептулин А.А. Диагностические возможности определения уровня фекального кальпротектина в клинической практике / А.А. Шептулин, С.С. Кардашева, А.А. Курбатова. – DOI 10.22416/1382-4376-2022-32-6-53-59 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 53-59.
84. A biofunctional review of C-reactive protein (CRP) as a mediator of inflammatory and immune responses: differentiating pentameric and modified CRP isoform effects / M.E. Olson, M.G. Hornick, A. Stefanski [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2023.1264383 // Front. Immunol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1264383.
85. A multilayer perceptron neural network approach for optimizing solar irradiance forecasting in Central Africa with meteorological insights / I.M. Mfetoum, S.K. Ngoh, R.J. Molu [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-024-55883-z // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14 (1). – P. 3572.

86. Acute Kidney Injury in Burn Patients Presenting to the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Folkestad, K.G. Burberg, K.M. Nordhus [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-019-2710-4 // Crit Care. – 2020. – Vol. 24. – P. 2.
87. Acute kidney injury in patients with burns / M. Legrand, A.T. Clark, J.A. Neyra [et al.]. – DOI 10.1038/s41581-023-00769-y // Nat Rev Nephrol. – 2024. – Vol. 20. – P. 188-200.
88. Acute Kidney Injury in Septic Patients Treated by Selected Nephrotoxic Antibiotic Agents-Pathophysiology and Biomarkers-A Review / N. Petejova, A. Martinek, J. Zadrazil [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21197115 // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21 (19). – P. 7115.
89. Aihara E. Trefoil Factor Peptides and Gastrointestinal Function / E. Aihara, K.A. Engevik, M.H. Montrose. – DOI 10.1146/annurev-physiol-021115-105447 // Annu Rev Physiol. – 2017. – Vol. 79. – P. 357-380.
90. An overview of circulating and urinary biomarkers capable of predicting the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease / A.E. Berezin, T.A. Berezina, U.C. Hoppe [et al.]. – DOI 10.1080/14737159.2024.2379355 // Expert Rev Mol Diagn. – 2024. – Vol. 24 (7). – P. 627-647.
91. Association between serum β 2-microglobulin levels and the risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in chinese patients undergoing maintenance hemodialysis / YX. Jin, S. Zhang, J. Xiao [et al.]. – DOI 10.1186/s12882-023-03191-5 // BMC Nephrol. – 2023. – Vol. 24. – P. 170.
92. Biomarkers of kidney damage and stress for early detection of drug-induced kidney damage: a systematic review / R.J. Desai, C.L. Kazarov, A. Wong, S.L. Kane-Gill. – DOI 10.1007/s40264-022-01202-2 // Drug Saf. – 2022. – Vol. 45. – P. 839-852.
93. Burn-Induced acute kidney injury—two-lane road: from molecular to clinical aspects / A. Niculae, I. Peride, M. Tiglis [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23158712 // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23 (15). – P. 8712.

94. Chen M. Emerging roles of proximal tubular endocytosis in renal fibrosis / M. Chen, X. Gu. – DOI 10.3389/fcell.2023.1235716 // *Frontiers in cell and developmental biology*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1235716.
95. Clusterin regulates macrophage expansion, polarization and phagocytic activity in response to inflammation in the kidneys / X. Weng, H. Zhao, Q. Guan [et al.]. – DOI 10.1111/imcb.12405 // *Immunology and cell biology*. – 2021. – Vol. 99 (3). – P. 274-287.
96. Colpaert K. Acute kidney injury in burns: a story of volume and inflammation / K. Colpaert. – DOI 10.1186/cc7106 // *Crit Care*. – 2008. – Vol. 12. – P.192.
97. Crescenzi E. NGAL as a potential target in tumor microenvironment / E. Crescenzi, A. Leonardi, F. Pacifico. – DOI 10.3390/ijms222212333 // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22 (22). – P. 12333.
98. Cystatin C and derived measures of renal function as risk factors for mortality and acute kidney injury in sepsis—a post-hoc analysis of the FINNAKI cohort / E. Linne, A. Elfström, A. Åkesson [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcrc.2022.154148 // *Journal of Critical Care*. – 2022. – Vol. 72. – P. 154148.
99. Cystatin C: best biomarker for acute kidney injury and estimation of glomerular filtration rate in childhood cirrhosis / P. Vijay, B.B. Lal, V. Sood [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-021-04076-1 // *European Journal of Pediatrics*. – 2021. – Vol. 180 (11). – P. 3287-3295.
100. Devuyst O. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders / O. Devuyst, E. Olinger, L. Rampoldi. – DOI 10.1038/nrneph.2017.101 // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2017. – Vol. 13 (9). – P. 525-544.
101. Early serum creatinine accurately predicts acute kidney injury post cardiac surgery / K. Grynberg, K.R. Polkinghorne, S. Ford [et al.]. – DOI 10.1186/s12882-017-0504-y // *BMC Nephrol.* – 2017. – Vol. 18. – P. 93.
102. Early-Life Supplementation of Bovine Milk Osteopontin Supports Neurodevelopment and Influences Exploratory Behavior / S. Joung, J.E. Fil, A.B.

- Heckmann [et al.]. – DOI 10.3390/nu12082206 // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12 (8). – P. 2206.
103. Elevated serum beta-2 microglobulin level predicts short-term poor prognosis of patients with de novo acute omicron variant COVID-19 infection / S. Gong, R. Ma, T. Zhu [et al.]. – DOI 10.3389/fcimb.2023.1204326 // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1204326.
104. El-Sayed E.M. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review / E.M. El-Sayed, F.K. Asmaa, S.El-B. Samar. – DOI 10.1016/j.lfs.2019.116786 // *Life Sci.* – 2019. – Vol. 234. – P. 116786.
105. Greenhalgh D.G. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population / D.G. Greenhalgh. – DOI 10.1186/s41038-017-0089-5 // *Burn Trauma*. – 2017. – Vol. 5. – P. 23.
106. Human Serum Albumin Binds Streptolysin O (SLO) Toxin Produced by Group A Streptococcus and Inhibits Its Cytotoxic and Hemolytic Effects / G.M. Vita, G. De Simone, L. Leboffe [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2020.507092 // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1-11.
107. Human Serum Albumin Is an Essential Component of the Host Defense Mechanism Against Clostridium difficile Intoxication / A. di Masi, L. Leboffe, F. Polticelli [et al.]. – DOI 10.1093/infdis/jiy338 // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 218, iss. 9. – P. 1424-1435.
108. Hydroxycitrate prevents calcium oxalate crystallization and kidney injury in a nephrolithiasis rat model / B. Yang, J. Li, B. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s00240-021-01283-1 // *Urolithiasis*. – 2022. – Vol. 50 (1). – P. 47-53.
109. Identification of urinary exosomal noncoding RNAs as novel biomarkers in chronic kidney disease / R. Khurana, G. Ranches, S. Schafferer [et al.]. – DOI 10.1261/rna.058834.116 // *RNA*. – 2017. – Vol. 23 (2). – P. 142-152.
110. Kidney damage in burn disease. Part 1. Pathomorphophysiology (literature review) / O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.V. Gorbuntsov, D.A. Krishtafor. – DOI 10.22141/2307-1257.12.4.2023.430 // *Kidneys*. – 2023. – Vol. 12 (4). – P. 203-210.

111. Kidney damage in burn disease. Part 2. Biochemical markers (literature review) / O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.V. Gorbuntsov, D.A. Krishtafor. – DOI 10.22141/2307-1257.13.1.2024.445 // *Kidneys*. – 2024. – Vol. 13 (1). – P. 80-88.
112. Konovalova A.A. Impaired renal function during burn toxemia / A.A. Konovalova // *Медицина завтрашнего дня : материалы XXII научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, 18-21 апреля 2023 г., г. Чита / ответственный за выпуск Д.М. Серкин*. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2023. – С. 439. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-54-5.
113. Lifting the veil: characteristics, clinical significance, and application of β -2-microglobulin as biomarkers and its detection with biosensors / P.C. Sivanathan, K.S. Ooi, M.M.A. S.ohammad Haniff [et al.]. – DOI 10.1021/acsbiomaterials.2c00036 // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. – 2022. – Vol. 8 (8). – P. 3142-3161.
114. Liu B. Prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio for mortality in acute kidney injury / B. Liu, D. Lv. – DOI 10.1186/s12882-023-03090-9 // *BMC Nephrol*. – 2023. – Vol. 24. – P. 44.
115. Management and outcomes of acute kidney injury due to burns: a literature review / A. Khandelwal, M. Satariano, K. Doshi [et al.]. – DOI 10.1093/jbcr/irad121 // *Journal of Burn Care & Research*. – 2024. – Vol. 45 (2). – P. 323-337.
116. Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury - A systematic review / V. Marakala. – DOI 10.1016/j.cca.2022.08.029 // *Clin Chim Acta*. – 2022. – Vol. 536. – P. 135-141.
117. Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology / L.G.N. De Almeida, H. Thode, Y. Eslambolchi [et al.]. – DOI 10.1124/pharmrev.121.000349 // *Pharmacol Rev*. – 2022. – Vol. 74 (3). – P. 712-768.

118. Mishra O.P. Microalbuminuria and serum cystatin C: biomarkers for early detection of kidney injury in children with obesity / O.P. Mishra, R. Prasad // *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 87 (12). – P. 991-992.
119. Monitoring treatment of acute kidney injury with damage biomarkers / T.J. Pianta, L. Succar, T. Davidson [et al.]. – DOI 10.1016/j.toxlet.2017.01.001 // *Toxico Lett*. – 2017. – Vol. 268. – P. 63-70.
120. Ning C. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases / N. Cui, M. Hu, R.A. Khalil. – DOI 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005 // *Prog Mol Biol Transl Sci*. – 2017. – Vol. 147. – P. 1-73.
121. Osteopontin attenuates aging-associated phenotypes of hematopoietic stem cells / N. Guidi, M. Sacma, L. Ständker [et al.]. – DOI 10.15252/emboj.201694969 // *The EMBO journal*. – 2017. – Vol. 36 (7). – P. 840-853.
122. Osteopontin Blockade Attenuates Renal Injury After Ischemia Reperfusion by Inhibiting NK Cell Infiltration / C. Cen, M. Aziz, W-L. Yang [et al.]. – DOI 10.1097/SHK.0000000000000721 // *Shock Augusta Ga*. – 2017. – Vol. 47 (1). – P. 52-60.
123. Osteopontin promotes rat hepatocyte proliferation both in vitro and in vivo / G. Wang, P. Chu, M. Chen [et al.]. – DOI 10.1080/21691401.2019.1666862 // *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. – 2019. – Vol. 47 (1). – P. 3745-3757.
124. Pathological and therapeutic roles of bioactive peptide trefoil factor 3 in diverse diseases: recent progress and perspective / Y. Yang, Z. Lin, Q. Lin [et al.]. – DOI 10.1038/s41419-022-04504-6 // *Cell Death Dis*. – 2022. – Vol. 13 (1). – P. 62.
125. Patil A.R. Systematic Review and Meta-Analysis of Cystatin C, NGAL, and KIM-1 as Novel Biomarkers for Diabetic Nephropathy / A.R. Patil, S. Kottagi, B. Bawakhan // *J Int Med Sci Acad*. – 2024. – Vol. 37 (1). – P. 39-44.
126. Perioperative Medicine - a new field of severe burn injury treatment / O.Yu. Sorokina, Zh.V. Filip, T.O. Buryak, K.V. Shepitko. – DOI 10.26724/2079-8334-2018-4-66-108-112 // *Світ медицини та біології*. – 2018. – № 4 (66). – P. 108-112.

127. Phosphorylated osteopontin secreted from cancer cells induces cancer cell motility / Y. Kariya, M. Oyama, Y. Kariya, Y. Hashimoto. – DOI 10.3390/biom11091323 // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11 (9). – P. 1323.
128. Piperacillin-Tazobactam Added to Vancomycin Increases Risk for Acute Kidney Injury: Fact or Fiction? / S.N. Avedissian, G.M. Pais, J. Liu [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciz1189 // *Clin Infect Dis*. – 2020. – Vol. 71 (2). – P. 426-432.
129. Plant-produced recombinant Osteopontin-Fc fusion protein enhanced osteogenesis / K. Rattanapisit, S. Srifa, P. Kaewpungsup [et al.]. – DOI 10.1016/j.btre.2019.e00312 // *Biotechnology Reports*. – 2019. – Vol. 21. – P. e00312.
130. Plasma cytokines as potential biomarkers of kidney damage in patients with systemic lupus erythematosus / L. Pacheco-Lugo, J. Sáenz-García, E. Navarro Quiroz [et al.]. – DOI 10.1177/0961203318812679 // *Lupus*. – 2019. – Vol. 28 (1). – P. 34-43.
131. Precise diagnosis and typing of early-stage renal immunoglobulin-derived amyloidosis by label-free quantification of parallel reaction monitoring-based targeted proteomics / Y. Li, Y. Zhang, X. Zhou [et al.]. – DOI 10.1186/s12882-023-03105-5 // *BMC Nephrol*. – 2023. – Vol. 24 (1). – P. 50.
132. Protein biomarkers in assessing kidney quality before transplantation-current status and future perspectives / M. Baryła, M. Skrzycki, R. Danielewicz [et al.]. – DOI 10.3892/ijmm.2024.5431 // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2024. – Vol. 54 (6). – P. 107.
133. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: Role for immunity and inflammation / S.R. Khan, B.K. Canales, P.R. Dominguez-Gutierrez [et al.]. – DOI 10.1038/s41581-020-00392-1 // *Nat. Rev. Nephrol*. – 2021. – Vol. 17 (6). – P. 417-433.
134. Recent Trends in Burn Epidemiology Worldwide: A Systematic Review / C. Smolle, J. Cambiaso-Daniel, A.A. Forbes [et al.]. – DOI 10.1016/j.burns.2016.08.013 // *Burns*. – 2017. – Vol. 43 (2). – P. 249-257.

135. Recombinant osteopontin provides protection for cerebral infarction by inhibiting the NLRP3 inflammasome in microglia / X. Zhang, Q. Shu, Z. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.brainres.2020.147170 // Brain Research. – 2021. – Vol. 1751. – P. 147170.
136. Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases / C.P. Argyropoulos, S.S. Chen, Y-H. Ng [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2017.00073 // Front. Med. – 2017. – Vol. 4. – P. 73.
137. Reliability of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in detecting acute tubular necrosis in decompensated cirrhosis: Systematic review and meta-analysis / N. Agrawal, S. Louis-Jean, Z. Ladiwala [et al.]. – DOI 10.4254/wjh.v16.i11.1331 // World Journal of Hepatology. – 2024. – Vol. 16 (11). – P. 1331-1338.
138. Renal expression of cytokines and chemokines in diabetic nephropathy / L.S. Araújo, B.G.S. Torquato, C.A. da Silva [et al.]. – DOI 10.1186/s12882-020-01960-0 // BMC Nephrol. – 2020. – Vol. 21. – P. 308.
139. Renal expression of trefoil factor 3 mRNA in association with tubulointerstitial fibrosis in IgA nephropathy / K. Tanaka, H. Sugiyama, T. Yamanari [et al.]. – DOI 10.1111/nep.13444 // Nephrology (Carlton). – 2018. – Vol. 23 (9). – P. 855-862.
140. Role of Emerging Urinary Biomarkers in Predicting Progressive Deterioration of Kidney Function in Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract: Trefoil Family Factor 3, Alpha Soluble Klotho and Urinary Microalbuminuria / A. Vig, M. Pathak, S. Sharma [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpedsurg.2024.162019 // Journal of Pediatric Surgery. – 2025. – Vol. 60 (3). – P. 162019.
141. Romejko K. The review of current knowledge on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) / K. Romejko, M. Markowska, S. Niemczyk. – DOI 10.3390/ijms241310470 // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24 (13). – P. 10470.
142. S100 Proteins As an Important Regulator of Macrophage Inflammation / C. Xia, Z. Braunstein, A.C. Toomey [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2017.01908 // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 8. – P. 1908.

143. Salivary neutrophil gelatinase-associated lipocalin sampling feasibility in acute renal colic / A. Tamimi, E. Kord, Y.H. Rappaport [et al.]. – DOI 10.1089/end.2017.0864 // *J Endourol.* – 2018. – Vol. 32 (6). – P. 566-571.
144. Schaeffer C. Uromodulin: Roles in Health and Disease / C. Schaeffer, O. Devuyst, L. Rampoldi // *Annu. Rev. Physiol.* – 2021. – Vol. 83. – P. 477-501.
145. Serum beta2-microglobulin acts as a biomarker for severity and prognosis in glioma patients: a preliminary clinical study / Z.Y. Liu, F. Tang, J. Wang [et al.]. – DOI 10.1186/s12885-024-12441-0 // *BMC Cancer.* – 2024. – Vol. 24. – P. 692.
146. Serum levels of 12 renal function and injury markers in patients with glomerulonephritis / N.M. Serwin, M. Wiśniewska, A. Jesionowska [et al.]. – DOI 10.20452/pamw.3477 // *Pol Arch Med Wewn.* – 2016. – Vol. 126 (7-8). – P. 483-493.
147. Serum Uromodulin as early marker for ischemic acute kidney injury and nephron loss: association with kidney tissue distribution pattern / E. Vonbrunn, N. Ebert, N. Cordasic [et al.]. – DOI 10.1186/s12967-025-06125-x // *J Transl Med.* – 2025. – Vol. 23. – P. 323.
148. Shahid F. Cisplatin-induced gastrointestinal toxicity: An update on possible mechanisms and on available gastroprotective strategies / F. Shahid, Z. Farooqui, F. Khan. – DOI 10.1016/j.ejphar.2018.03.009 // *European journal of pharmacology.* – 2018. – Vol. 827. – P. 49-57.
149. Steinvall I. Acute kidney injury is common, parallels organ dysfunction or failure, and carries appreciable mortality in patients with major burns: a prospective exploratory cohort study / I. Steinvall, Z. Bak, F. Sjoberg. – DOI 10.1186/cc7032 // *Crit Care.* – 2008. – Vol. 12. – R124.
150. Systematic Review and Meta-analysis of Urine NGAL for AKI in Cirrhosis / J. Puthumana, N.C. Lugon, Y. Xu [et al.]. – DOI 10.1016/j.ekir.2024.04.050 // *Kidney International Reports.* – 2024. – Vol. 9, iss. 7. – P. 2278-2281.

151. The Impact of Serum Albumin Levels on COVID-19 Mortality / V. Zerbato, G. Sanson, M. De Luca [et al.]. – DOI 10.3390/ids14030034 // *Infectious Disease Reports*. – 2022. – Vol. 14, iss. 3. – P. 278-286.
152. The Role of Cystatin C in the Prediction of Contrast-Induced Acute Kidney Injury Following Coronary Procedures: A Systematic Review / A. Mojahedi, A.P. Kalogeropoulos, O. Chen, H. Skopicki. – DOI 10.31083/RCM36643 // *Rev Cardiovasc Med*. – 2025. – Vol. 26 (7). – P. 36643.
153. Trefoil factor 3: New highlights in chronic kidney disease research / Z. Lin, X. Wan, T. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.cellsig.2022.110470 // *Cellular Signalling*. – 2022. – Vol. 100. – P. 110470.
154. Updates on new therapies for patients with CKD / T. Tarun, S.N. Ghanta, V. Ong [et al.]. – DOI 10.1016/j.ekir.2023.10.006 // *Kidney International Reports*. – 2024. – Vol. 9 (1). – P. 16-28.
155. Urinary miRNA Biomarkers of Drug-Induced Kidney Injury and Their Site Specificity Within the Nephron / B.N. Chorley, H. Ellinger-Ziegelbauer, M. Tackett [et al.]. – DOI 10.1093/toxsci/kfaa181 // *Toxicol Sci*. – 2021. – Vol. 180 (1). – P. 1-16.
156. Urine Trefoil Factors as Prognostic Biomarkers in Chronic Kidney Disease / T. Yamanari, H. Sugiyama, K. Tanaka [et al.]. – DOI 10.1155/2018/3024698 // *Biomed Res Int*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 3024698.
157. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis / R. Micanovic, K. La Favars, P.S. Garimella [et al.]. – DOI 10.1093/ndt/gfy394 // *Nephrol Dial. Transplant*. – 2020. – Vol. 35 (1). – P. 33-43.
158. Use of deep learning application in medical devices. / V. Marakala, G.V. Sriramakrishnan, G. Jakka, C.J. Shingadiya. – DOI 10.1109/ICIRCA54612.2022.9985537 // 4th International conference on inventive research in computing applications (ICIRCA) : conference. – 2022. – P. 935-939. – ISBN 978-1-6654-9707-7.

159. Value of renal injury marker protein in early diagnosis of acute kidney injury in burn patients with delayed resuscitation / X.L. Li, X.Y. Ye, Y.G. Li [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.cn501120-20200915-00411 // Zhonghua Shao Shang za zhi = Zhonghua Shaoshang Zazhi = Chinese Journal of Burns. – 2021. – Vol. 37 (2). – P. 143-149.
160. Wolosowicz M. The Complex Role of Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) in Health and Disease / M. Wolosowicz, S. Prokopiuk, T.W. Kaminski. – DOI 10.3390/ijms252413691 // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – Vol. 25. – P. 13691.
161. World Health Organization (WHO): [website]. – URL: <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/burns> (date of access:15.03.2025).
162. Yanamala A.K. Emerging Frontiers: Data Protection Challenges and Innovations in Artificial Intelligence / A.K. Yanamala, Y.S. Suryadevara // International Journal of Machine Learning Research in Cybersecurity and Artificial Intelligence. – 2024. – Vol. 15 (1). – P. 74-102.