

## АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Серебряков А.А.<sup>1</sup>, Мусатов О.В.<sup>1</sup>, Луцева О.А.<sup>1</sup>, Коханов А.В.<sup>1</sup>, Зурнаджан С.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России», Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru

С целью поиска и отбора специфического биохимического маркера острого повреждения почечной ткани в экспериментах на кроликах исследована активность ряда ферментов. После моделирования хирургическим путем дозированной травмы в виде рвано-ушибленной раны почки и печени или повреждения этих паренхиматозных органов нефро- и гепатотоксическим агентом в крови животных определяли активность лизоцима (ЛЗЦ), аланин- (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы (НАГ) в динамике на 1, 3, 5, 7, 14 и 21-е сутки эксперимента. Показателем острого паренхиматозного повреждения печени являлся количественный тест на сывороточный альфа-фетопrotein (АФП). Установлено, что после механического повреждения печени и почки начиная с 1 дня с различной интенсивностью и динамикой в крови повышается активность всех исследованных ферментов. Ингаляция  $\text{CCl}_4$  вызывала острое повреждение печени, но не почки, сопровождавшееся подъемом АФП, ЛДГ и ГГТП. Внутримышечное введение глицерина не вызывало токсического повреждения печени и существенного увеличения АФП, но приводило к развитию острой почечной недостаточности, подтвержденной гистологически. Индикаторным ферментом для нефропатии можно считать только НАГ, активность которого в сыворотке крови при повреждении почки травматического и токсического генеза выше, чем при обоих типах повреждения печени. Результаты могут иметь значение для дифференциальной диагностики патологии почек с латентным течением.

Ключевые слова: эксперименты на кроликах, моделирование раны почки и печени, токсическое повреждение почки и печени, индикаторные ферменты, дифференциально-диагностическое значение.

## ACTIVITY OF CERTAIN ENZYMES IN MODELING OF THE KIDNEY DAMAGE IN EXPERIMENT

Serebriakov A.A.<sup>1</sup>, Musatov O.V.<sup>1</sup>, Lutseva O.A.<sup>1</sup>, Kokhanov A.V.<sup>1</sup>, Zurnadjan S.A.<sup>1</sup>

*Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru*

To search for specific biochemical marker of acute damage of renal tissue, the activity of a number of enzymes in experiments on rabbits was investigated. After surgical modeling of a dosed trauma in the form of an injured-bruised wound of the kidney and liver or damage of these parenchymal organs by a nephro- and hepatotoxic agent, the activity of lysozyme (LSZ), alkaline phosphatase (ALP), alanine (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH),  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase (GGTP) and neutral  $\alpha$ -glucosidase (NAG) were determined in the blood of animals in dynamics at the 1st, 3rd, 5th, 7th, 14th and 21st day of the experiment. The indicator of acute parenchymal liver damage was a quantitative test for serum alpha-fetoprotein (AFP). It has been established that, after mechanical damage of the liver and kidney, starting from 1st day, with different intensity and dynamics, the activity of all studied enzymes in the blood increases. Inhalation of  $\text{CCl}_4$  induced acute damage of the liver, but no kidney, accompanied by a rise in AFP, LDH, and GGTP. Intramuscular administration of glycerol did not cause toxic damage to the liver and a significant increase in AFP, but led to the development of acute renal failure, confirmed histologically. An indicator enzyme for nephropathy can be considered only NAG, whose activity in the blood serum with damage to the kidney of traumatic and toxic genesis is higher than with both types of liver damage. The results may be important for differential diagnosis of renal pathology with a latent course of the disease.

Keywords: experiments on rabbits, modeling of kidney and liver injury, toxic damage to the kidney and liver, the indicator enzymes, differential diagnostic value.

В последние десятилетия в придачу к «золотым стандартам» лабораторной диагностики нефропатий, таких как скорость клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурия, креатинин и мочевины, прибавился целый список индикаторов патологии почек, прежде всего за счет открытия уникальных биохимических маркеров

повреждения почек [1-3], предназначенных для диагностики, мониторинга и оценки качества лечения острой и хронической нефропатии различного генеза. Эти биомаркеры, несущие специфическую информацию о функции почек на различных уровнях ( клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция), представляют собой низкомолекулярные белки или пептиды, фильтрующиеся в мочу, где они и определяются с помощью современных высокочувствительных методов иммунохимического анализа [3-5]. То есть при заболеваниях почек и мочевыводящих путей биохимический анализ мочи является более информативным, чем анализ крови [4; 6; 7].

Однако в экспериментах на животных для диагностики ранних нарушений функции почек кровь является более удобным объектом исследования, чем моча [8]. При этом после острого и хронического эксперимента в крови у лабораторных животных предпочтительней оценивать активность индикаторных ферментов, чем уровень видо- и органоспецифических почечных маркеров, определяемых иммунохимическими методами [8].

Среди ферментов мочи, имеющих только почечное происхождение, представляет интерес нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза (НАГ), связанная со специфическими метаболическими процессами в петле Генле и в клетках эпителия проксимальных канальцев и отсутствующая в других морфологических образованиях почки (например, в клубочках) [3]. Однако из-за низкой активности этого фермента в сыворотке крови вопрос о связи сывороточной НАГ с дисфункцией почек в научной литературе не освещен.

Кроме того, любое повреждение паренхиматозного органа, в том числе и почки, влечет за собой системную воспалительную реакцию и острофазовый ответ, сопряженные с метаболическим взрывом в печени и развитием неспецифической гиперферментемии [8-10]. Еще более неопределенная ситуация с интерпретацией гиперферментемии возникает в случае взаимно отягощающего гепаторенального синдрома [9; 11].

**Цель исследования** – сравнить активность ряда ферментов в сыворотках крови кроликов после моделирования у них травматического или токсического повреждения почки и печени и отобрать среди них ферменты, наиболее характерные для острого повреждения почечной ткани.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты выполнены на 54 кроликах породы шиншилла в возрасте 0,5-1,5 лет и массой 1,5-2,0 кг в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» [8]. Животные были распределены на 2 опытные группы, подвергавшиеся оперативному воздействию, и 2 группы, на которых моделировали острые токсические повреждения (ОТП) печени и почки.

В первых двух группах кроликов по 17 животных в каждой под эфирным наркозом

через лапаротомический разрез с помощью разработанного авторами устройства по передней поверхности печени (I группа) или наружному краю левой почки (II группа) разрывалась паренхима с моделированием идентичных рвано-ушибленных ран размером  $0,6 \times 0,2$  см и глубиной 0,2 см, не проникающая в систему полостей. Раны печени и почки ушивали двойным восьмиобразным гемостатическим швом [8; 10].

10 кроликов III группы поочередно подвергали воздействию четыреххлористым углеродом ( $CCl_4$ ) в закрытом аквариуме емкостью 20 л, на дно которого наносили 0,5 мл  $CCl_4$  (время экспозиции 15 минут). Показателем степени острого токсического повреждения (ОТП) печени являлся иммунохимический тест на сывороточный альфа-фетопротеин (АФП) [12]. В IV группе кроликов (10 животных) моделировали ОТП почки (токсический нефрит) путем внутримышечного введения 50% раствора глицерина из расчета 0,8 мл/100 г веса. Внутримышечное введение глицерина приводит к развитию рабдомиолиза и выбросу в кровь большого количества свободного миоглобина. Миоглобин вызывает острое токсическое повреждение различных систем и органов, но в большей степени – почек, где развивается токсическое поражение клубочкового и канальцевого аппарата почек [13].

У кроликов всех групп до и на сроках 1, 3, 5, 7, 14 суток после операций и моделирования токсического повреждения из ушной вены производился забор крови в объеме 2,5 мл. Сыворотки крови, разлитые по аликвотам 0,5 мл, хранились до исследования при  $-20$  °С без консерванта.

Активность лизоцима (ЛЗЦ) в сыворотках крови кроликов определяли колориметрическим микрометодом [14] путем измерения оптической плотности в образцах с тест-культурой микрококка. Концентрацию АФП в сыворотках крови кроликов определяли методом ИФА [2]. Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) измеряли на биохимическом анализаторе Microlab с набором реагентов (Vitalab, Нидерланды) [8]. Активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы (НАГ) в образцах забуференной (рН 6,5) кроличьей сыворотки оценивали модифицированным косвенным методом И.С. Лукомской и соавт. [15] по нарастанию концентрации глюкозы ( $\Delta$  ммоль/л) в присутствии добавленного до конечной концентрации 1% субстрата мальтозы.

Результаты обработаны методами описательной статистики с помощью прикладных пакетов программ Statistica, Excel и после проверки распределения выборок на нормальность представлены в виде средних значений и их ошибок ( $M \pm m$ ). Достоверность различий между группами оценивали по U-критерию Манна–Уитни. Достоверными считали различия при  $pU < 0,05$  [10].

**Результаты исследований и их обсуждение.** В сыворотках крови 54 кроликов до

экспериментов (контроль) средние значения активностей семи исследованных ферментов составили  $11,6 \pm 0,75$  МЕ/л – для АЛТ,  $10,0 \pm 0,82$  МЕ/л – для АСТ,  $193 \pm 11,7$  МЕ/л – для ЛДГ,  $52,5 \pm 3,59$  МЕ/л – для ЩФ,  $3,9 \pm 0,31$  МЕ/л – для ГГТП,  $1,6 \pm 0,10$  МЕ/л – для ЛЗЦ и  $3,2 \pm 0,22$  ммоль/л глюкозы – для НАГ. Средняя концентрация АФП в крови интактных кроликов составила  $6,1 \pm 0,71$  нг/мл. Результаты определения активности ферментов и уровней АФП в различные сроки в 4 группах эксперимента представлены в таблице и на рис. 1-3 (в виде отношения средних величин в экспериментальных группах к значениям контроля).

После механического и токсического повреждения печени и почки в крови кроликов во все сроки наблюдения с различной интенсивностью и динамикой достоверно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем повышается активность АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ и ГГТП (таблица).

Динамика изменения активности ферментов и уровня АФП в крови у кроликов после моделирования травматического и токсического повреждения печени и почки

Показатели	Сутки	Активность фермента в МЕ/л ( $M \pm m$ )				
		Контроль (до эксперимента) n=54	I группа (Травма печени) n=17	II группа (Травма почки) n=17	III группа (ОТП печени) n=10	IV группа (ОТП почки) n=10
АЛТ	1-е	$11,6 \pm 0,75$	$46,0 \pm 2,93^{*\wedge}$	$70,2 \pm 4,09^{*\wedge\wedge}$	$58,3 \pm 2,92^{\wedge}$	$51,4 \pm 3,96^{\wedge\wedge}$
	3-и		$48,4 \pm 2,29^{*\wedge}$	$71,1 \pm 4,07^{*}$	$78,6 \pm 5,25^{\wedge}$	$67,3 \pm 5,94$
	5-е		$38,1 \pm 1,46^{*\wedge}$	$64,8 \pm 2,77^{*\wedge\wedge}$	$77,4 \pm 4,89^{\wedge}$	$80,4 \pm 5,08^{\wedge\wedge}$
	7-е		$44,8 \pm 2,94^{*\wedge}$	$60,2 \pm 3,23^{*\wedge\wedge}$	$75,8 \pm 4,97^{\wedge}$	$69,6 \pm 4,65^{\wedge\wedge}$
	14-е		$46,6 \pm 3,01^{\wedge}$	$50,1 \pm 3,08^{\wedge\wedge}$	$66,2 \pm 3,74^{\wedge}$	$62,0 \pm 3,99^{\wedge\wedge}$
	21-е		$41,4 \pm 2,14^{\wedge}$	$44,7 \pm 2,04^{\wedge\wedge}$	$53,6 \pm 3,40^{\wedge}$	$53,6 \pm 3,51^{\wedge\wedge}$
АСТ	1-е	$10,0 \pm 0,82$	$40,4 \pm 2,74^{*\wedge}$	$62,0 \pm 3,72^{*\wedge\wedge}$	$70,6 \pm 5,49^{***\wedge}$	$26,9 \pm 3,62^{***\wedge\wedge}$
	3-и		$42,2 \pm 2,94^{*\wedge}$	$64,2 \pm 3,33^{*\wedge\wedge}$	$62,9 \pm 5,02^{\wedge}$	$53,2 \pm 5,93^{\wedge\wedge}$
	5-е		$39,4 \pm 2,36^{*\wedge}$	$62,8 \pm 3,28^{*}$	$66,4 \pm 4,89^{\wedge}$	$69,0 \pm 5,28$
	7-е		$30,3 \pm 2,91^{*\wedge}$	$58,4 \pm 3,09^{*\wedge\wedge}$	$54,7 \pm 4,70^{***\wedge}$	$72,9 \pm 5,74^{***\wedge\wedge}$
	14-е		$24,7 \pm 1,95^{*\wedge}$	$40,1 \pm 2,93^{*\wedge\wedge}$	$37,6 \pm 3,49^{***\wedge}$	$56,4 \pm 5,15^{***\wedge\wedge}$
	21-е		$19,7 \pm 1,71^{*\wedge}$	$25,2 \pm 2,02^{*\wedge\wedge}$	$29,7 \pm 3,40^{***\wedge}$	$48,7 \pm 4,26^{***\wedge\wedge}$
ЛДГ	1-е	$193 \pm 11,7$	$806 \pm 60,6^{*\wedge}$	$427 \pm 34,6^{*}$	$500 \pm 43,7^{***\wedge}$	$402 \pm 37,2^{**}$
	3-и		$847 \pm 65,6^{*}$	$448 \pm 35,8^{*\wedge\wedge}$	$749 \pm 60,9^{**}$	$534 \pm 47,3^{***\wedge\wedge}$
	5-е		$886 \pm 67,6^{*\wedge}$	$371 \pm 26,7^{*\wedge\wedge}$	$1280 \pm 121,1^{***\wedge}$	$612 \pm 56,4^{***\wedge\wedge}$
	7-е		$912 \pm 73,7^{*}$	$375 \pm 30,7^{*\wedge\wedge}$	$1036,6 \pm 86,2^{**}$	$591 \pm 59,2^{***\wedge\wedge}$
	14-е		$748 \pm 59,5^{*}$	$297 \pm 29,0^{*\wedge\wedge}$	$912 \pm 91,1^{**}$	$485 \pm 41,6^{***\wedge\wedge}$
	21-е		$466 \pm 45,6^{*}$	$262 \pm 26,3^{*\wedge\wedge}$	$469,2 \pm 43,84$	$374 \pm 33,5^{\wedge\wedge}$
ЩФ	1-е	$52,5 \pm 3,59$	$248,6 \pm 30,50^{*\wedge}$	$184,5 \pm 22,99^{*\wedge}$	$318,7 \pm 35,59^{\wedge}$	$337,4 \pm 40,24^{\wedge\wedge}$
	3-и		$241,3 \pm 17,68$	$222,1 \pm 19,95$	$242,8 \pm 28,62$	$279,2 \pm 39,88$

	5-е		227,5±11,64	203,5±17,44	214,7±28,44	256,7±31,22
	7-е		258,9±21,31*	183,6±13,42*	290,6±36,68	223,0±29,51
	14-е		240,7±18,87*	132,4±12,67* <sup>^</sup>	231,2±31,26	194,1±21,55 <sup>^^</sup>
	21-е		125,5±11,48 <sup>^</sup>	112,5±8,76 <sup>^^</sup>	257,9±28,64 <sup>**</sup>	143,3±14,46 <sup>**^</sup>
ГТП	1-е	3,9±0,31	11,9±0,86*	7,7±0,67*	11,0±1,11**	6,5±0,85**
	3-и		13,7±0,91*	9,5±0,86*	14,9±1,45**	8,2±0,95**
	5-е		14,7±1,08*	10,3±0,95*	13,7±1,38**	11,0±0,98**
	7-е		12,4±0,94*	9,7±0,78*	10,0±1,24	10,9±1,03
	14-е		10,0±0,80*	8,1±0,58 <sup>^^</sup>	8,5±0,96	10,3±1,01 <sup>^^</sup>
	21-е		7,8±0,81*	6,2±0,54 <sup>^^</sup>	6,6±0,92	8,3±0,90 <sup>^^</sup>
ЛЗЦ	1-е	1,6±0,10	1,8±0,22	2,1±0,26	1,9±0,39	2,5±0,36
	3-и		2,4±0,25 <sup>^</sup>	2,5±0,36	1,8±0,34 <sup>**^</sup>	3,2±0,54 <sup>**</sup>
	5-е		2,9±0,33	2,9±0,41	2,2±0,49 <sup>**</sup>	4,0±0,62 <sup>**</sup>
	7-е		3,2±0,36	3,2±0,39	2,7±0,53	4,1±0,58
	14-е		2,7±0,32	2,8±0,29 <sup>^^</sup>	3,3±0,45	4,3±0,51 <sup>^^</sup>
	21-е		2,3±0,27	2,3±0,26 <sup>^^</sup>	1,8±0,34 <sup>**</sup>	3,8±0,45 <sup>**^^</sup>
НАГ (ммоль/л глюкозы)	1-е	3,2±0,22	3,8±0,62*	6,1±0,77*	3,9±0,72 <sup>**</sup>	6,5±0,82 <sup>**</sup>
	3-и		5,4±0,73*	9,5±0,84*	4,8±0,70 <sup>**</sup>	10,2±1,53 <sup>**</sup>
	5-е		6,3±0,89*	10,9±0,92*	5,2±0,87 <sup>**</sup>	11,0±1,48 <sup>**</sup>
	7-е		5,2±0,80*	8,2±0,75 <sup>^^</sup>	4,7±0,76 <sup>**</sup>	11,1±1,22 <sup>**^^</sup>
	14-е		4,7±0,76	5,8±0,69 <sup>^^</sup>	4,3±0,73 <sup>**</sup>	10,3±1,08 <sup>**^^</sup>
	21-е		4,3±0,68	4,3±0,56 <sup>^^</sup>	3,8±0,71 <sup>**</sup>	6,8±0,66 <sup>**^^</sup>
АФП нг/мл	1-е	6,1±0,71	10,7±1,90	9,1±1,93	18,8±5,60 <sup>**</sup>	6,7±1,35 <sup>**</sup>
	3-и		35,3±8,31	17,5±3,72	48,7±11,34 <sup>**</sup>	9,4±2,86 <sup>**</sup>
	5-е		36,2±9,81*	12,8±2,49*	32,1±7,78 <sup>**</sup>	10,0±2,92 <sup>**</sup>
	7-е		23,1±4,53	13,3±2,09	27,6±6,91 <sup>**</sup>	10,3±3,13 <sup>**</sup>
	14-е		18,0±3,68*	9,8±1,92*	13,3±3,59	6,8±1,31
	21-е		10,5±2,26*	5,3±0,97*	11,8±1,80	7,3±1,25

Примечание:

достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем – выделены серой заливкой ячейки таблицы.

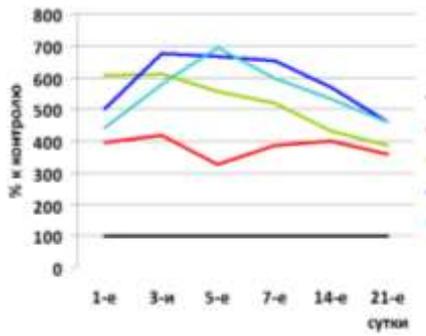
\* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между группами I «Травма печени» и II «Травма почки».

\*\* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между группами III «ОТП печени» и IV «ОТП почки».

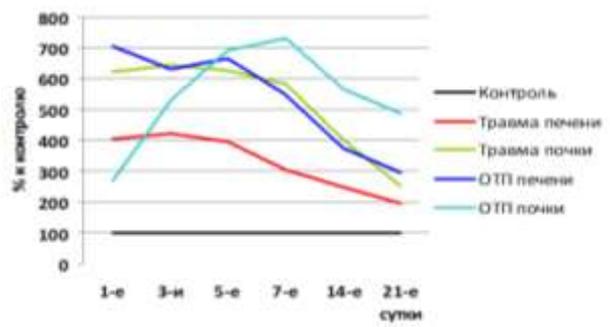
<sup>^</sup> – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между группами I «Травма печени» и III «ОТП печени».

<sup>^^</sup> – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между группами II «Травма почки» и IV «ОТП почки».

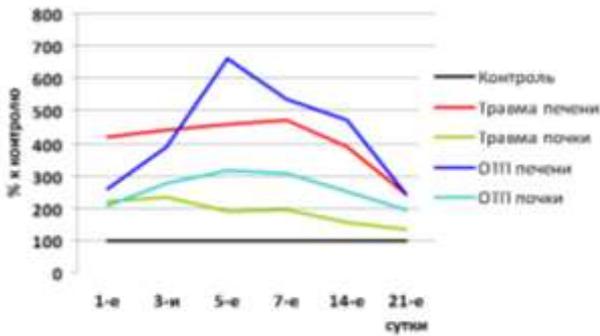
При этом активность АЛТ, АСТ, ЛДГ и ЩФ во всех экспериментальных группах увеличивалась на 500-700% (таблица, рис. 1). Существенно не отличались от контрольных значений только уровни ЛЗЦ и НАГ в 1-е сутки после механической травмы печени, НАГ в группе «ОТП печени» и АФП в группе «травма почки» в 1-е и последние сутки эксперимента, АФП во все сроки после ОТП почки и ЛЗЦ после ОТП печени на 1, 3, 5-е сутки и в конце эксперимента (таблица).



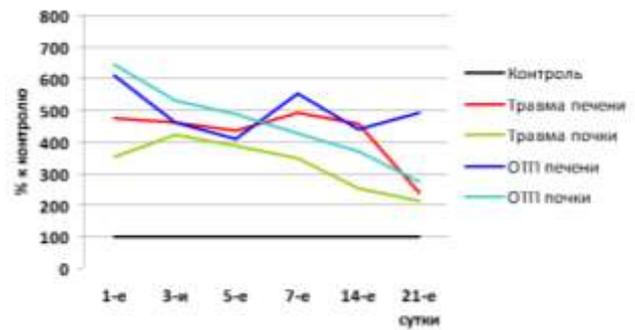
а



б



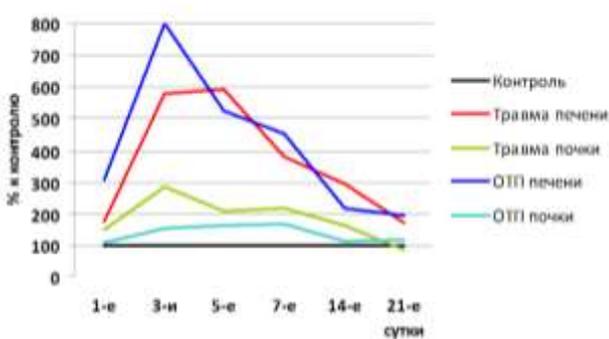
в



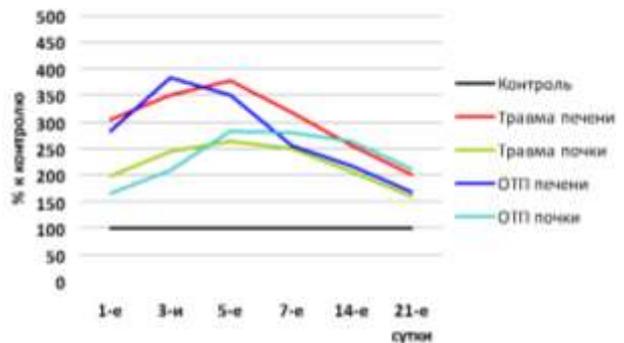
г

Рис. 1. Динамика изменения активности АСТ, АЛТ, ЛДГ и ЩФ в крови у кроликов после моделирования травматического и токсического повреждения печени и почки в % к контрольным цифрам (а – АСТ; б – АЛТ; в – ЛДГ; г – ЩФ)

Средние величины АЛТ, АСТ, НАГ были выше и при экспериментальных травмах, и при ОТП почки, а ЛДГ, ЩФ, ГГТП и АФП – выше при травмах и ОТП печени. Межорганные различия по ЛДГ и НАГ наблюдались как в случае механической травмы, так и ОТП печени и почки, а по АЛТ достоверно отличались только после механической травмы, но не после токсического поражения печени и почки.



д



е

Рис. 2. Динамика изменения активности ГГТП и концентрации АФП в крови у кроликов после моделирования травматического и токсического повреждения печени и почки в % к контрольным цифрам (д – АФП; е – ГГТП)

Достоверные межорганные различия по АСТ, ГГТП и ЛЗЦ после ОТП наблюдались без определенной закономерности. Не установлено статистически достоверных межорганных различий по активности ЩФ после ОТП печени и почки, а по ЛЗЦ – после механических травм этих паренхиматозных органов (таблица).

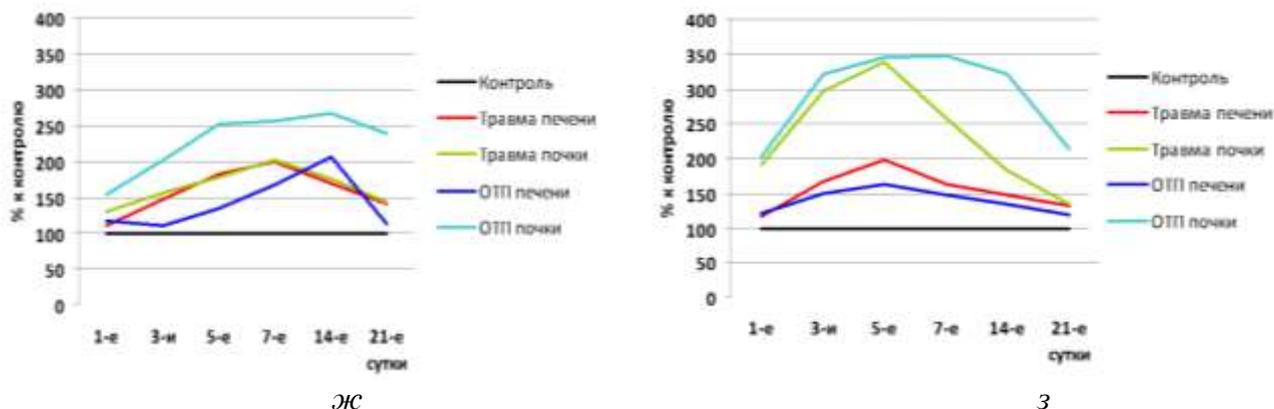


Рис. 3. Динамика изменения активности НАГ и лизоцима в крови у кроликов после моделирования травматического и токсического повреждения печени и почки в % к контрольным цифрам (ж – лизоцим; з – НАГ)

Инъекции глицерина кроликам гистологически проявлялись начиная с 3 суток и во все последующие сроки наблюдения нарастающими признаками острой почечной недостаточности у животных (отеком клубочков и канальцев, их сужением и закрытием, плазматической имбибицией стенок сосудов и их облитерацией), а биохимически – стойким сохранением повышенных уровней АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛЗЦ и НАГ во все сроки наблюдения (рис. 1-3). Наоборот, ингаляционное ОТП печени четыреххлористым углеродом (CCl<sub>4</sub>) продолжалось на протяжении только одной недели, о чем свидетельствовала нормализация после 7-х суток уровней АФП и большинства ферментов (рис. 2).

При сравнении механической и токсической моделей поражения почки и печени (таблица) выявлено, что ОТП печени и почек приводит к достоверно большей активации ферментов АЛТ и АСТ, чем механическая травма обоих органов, а ЛДГ достоверно не дифференцирует характер повреждения печени, но различает модель повреждения почки. Повреждение печени, но не почки сопровождается повышением АФП, ЛДГ и ГГТП (таблица, рис. 1-3). Из исследованных ферментов только НАГ в максимальной степени отражает повреждение почки, но не печени вне зависимости от этиологии повреждения (рис. 3).

### Выводы

Установлено, что индикаторным ферментом при повреждении почки травматического и токсического генеза можно считать только НАГ. Введение глицерина не вызывает

существенного увеличения НАГ, но не АФП, что свидетельствует о специфическом нефротоксическом действии данного агента. Полученные результаты могут иметь значение для дифференциальной диагностики патологии почек с латентным течением.

### Список литературы

1. Charlton R.J. A basic science view of acute kidney injury biomarkers / R.J. Charlton, D. Portilla, M.D. Okusa // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2014. – Vol. 29, N 7. – P. 1301–1311.
2. Gaut J.P. Development of an immunoassay for the kidney-specific protein myo-inositol oxygenase, a potential biomarker of acute kidney injury / J.P. Gaut [et al.] // *Clin. Chem.* – 2014. – Vol. 60, N 5. – P. 708-710.
3. Щетинин К.В. Показатели мочевой экскреции ферментов почечного происхождения у больных мочекаменной болезнью после хирургического удаления конкрементов / К.В. Щетинин [и др.]. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 2. - URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24417> (дата обращения: 23.04.2018).
4. Murray P.T. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference / P.T. Murray [et al.] // *Kidney International*. – 2014. – Vol. 85. – P. 513–521.
5. Nejat M. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit / M. Nejat, J.W. Pickering, R.J. Walker, Z.H. Endre // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 3283–3289.
6. Клиническое значение определения липокалина, ассоциированного с желатиназой, при хронической болезни почек / В.Б. Бородулин [и др.]. // *Вестник Волгоградского гос. мед. университета*. – 2014. – № 3. – С. 123-126.
7. Фергюсон М.А. Установленные и вновь предлагаемые маркеры функции почек / М.А. Фергюсон, С.С. Вайкар // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2013. – № 11. – С. 3–11.
8. Мусатов О.В. Динамика индикаторных ферментов сыворотки крови в зависимости от видов операций при разрыве почки в эксперименте / О.В. Мусатов, С.А. Зурнаджан, А.В. Коханов // *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2014. – № 1. – С. 16-19.
9. Климович И.Н. Пути улучшения диагностики и лечения гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2007. – 45 с.
10. Мусатов О.В. Активность щелочной фосфатазы сыворотки крови в зависимости от вида операции при ранах печени, селезенки и почки в эксперименте / О.В. Мусатов,

С.А. Зурнаджан, А.В. Коханов // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 63-69.

11. Классификация гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией / Г.И. Жидовинов [и др.]. // Вестник Волгоградского гос. мед. университета. – 2007. – № 2. – С. 43-47.

12. Коняева А.Г. О влиянии глюкокортикоидов на синтез  $\alpha$ -фетопroteина и структуру печени мышей при остром отравлении четыреххлористым углеродом / А.Г. Коняева, Ф.Э. Вишневецкий // Бюллетень эксперим. биол. и мед. – 1977. – № 2. – С. 151-153.

13. Джioев И.Г. Некоторые особенности функции и морфологии почек крыс в условиях различных моделей экспериментальной почечной недостаточности / И.Г. Джioев, А.М. Фидарова // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV. – № 1. – С. 38-39.

14. Мусатов О.В. Сравнительная оценка динамики сывороточного лизоцима после гастропластики ран печени, селезенки и почки в эксперименте // Хирург. – 2011. – № 1. – С. 8-12.

15. Диагностическое значение определения активности нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы и N-ацетил- $\beta$ -D-гексозаминидазы в моче при патологии почек / И.С. Лукомская [и др.] // Вопросы мед. химии. – 1986. – Т. 32, № 5. – С. 112-119.