

DOI: 10.7868/S2658655X26030085
УДК 616.61-008.64.

Экспериментальная статья

Динамика острого повреждения почек при временной обструкции мочеточника у крыс

И.А. Соколов^{1,2}, Д.С. Семенович^{1,3}, В.Н. Манских¹, Л.Д. Зорова^{1,3},
И.Б. Певзнер^{1,3}, Е.Ю. Плотников^{1,3,*}, П.А. Абрамичева¹

¹Научно-исследовательский институт физико-химической биологии
имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

²Биологический факультет Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

³Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава РФ,

Москва, Российская Федерация

*E-mail: plotnikov@belozersky.msu.ru

Аннотация. Острое повреждение почек (ОПП) – это синдром, характеризующийся резким снижением функции почки в результате гибели клеток нефрона. Для изучения ОПП используются различные экспериментальные модели, в том числе унилатеральная обструкция мочеточника (UUO), которая адекватно воспроизводит клиническую картину обструктивной нефропатии. Однако морфологические и функциональные изменения в почках, возникающие после возобновления оттока мочи, в настоящее время изучены недостаточно. Целью данной работы являлось изучение механизмов воспаления и почечного повреждения при UUO у крыс на разных сроках после временного пережатия мочеточника. Исследование проводили на самцах аутбредных крыс стока Wistar, разделенных на следующие экспериментальные группы: интактные, с трехдневной UUO (3UUO) без восстановления оттока мочи, с трехдневной обратимой UUO и контралатеральной нефрэктомией с забором материала спустя 1 и 3 суток после прекращения обструкции мочеточника (3UUO+1 и 3UUO+3 соответственно). Для оценки функции почки была измерена концентрация креатинина и мочевины в сыворотке крови животных. В ткани почки с помощью вестерн-блоттинга были проанализированы уровни маркеров воспаления, почечного повреждения и эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) (IL-18, PCNA, гладкомышечный α -актин (α -SMA)) и проведен анализ морфологических изменений ткани почки. Было показано развитие ОПП с максимальной концентрацией креатинина и мочевины через сутки после снятия обструкции и снижением этих маркеров к третьим суткам. Аналогичная картина показана для маркера ОПП и воспаления IL-18, а повышенный уровень α -SMA в группе 3UUO+1 указывал на развитие ЭМП. Гистологический анализ выявил прогрессирующую

дилатацию канальцев, которая, после устранения обструкции, сохраняется в корковом слое, но уменьшается в мозговом. Таким образом, совокупность полученных результатов позволяет сделать вывод о наибольшей выраженности ОПП спустя 1 сутки после прекращения обструкции мочеточника. Данная модель может служить удобным инструментом для изучения последствий обструктивной нефропатии в клинической практике.

Ключевые слова: обструктивная нефропатия, почка, воспаление, острое повреждение почек, УУО

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 21-75-30009 (все эксперименты и анализ данных), а также государственного задания Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (анализ научной литературы).

Соблюдение этических стандартов. Работа с животными, хирургические вмешательства и процедура исследования соответствовали принципам Базельской декларации и были одобрены Комиссией по биоэтике НИИ Физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского (протокол № 008-3/03/2024 от 11 марта 2024 г.). Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов в публикацию. АПА, ПЕЮ – идея работы; АПА, СИА, СДС, ЗЛД, ПИБ – планирование эксперимента и сбор данных; МВН, АПА, СИА – обработка данных; АПА, СИА, ПЕЮ – написание и редактирование манускрипта.

Ссылка для цитирования: Соколов И.А., Семенович Д.С., Манских В.Н., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Плотников Е.Ю., Абрамичева П.А. Динамика острого повреждения почек при временной обструкции мочеточника у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. 2026. Т. 112. № 3. С. 778–794.

<https://doi.org/10.7868/S2658655X26030085>

Dynamics of Acute Kidney Injury in a Rat Model of Reversal Unilateral Ureteral Obstruction

I.A. Sokolov^{1,2}, D.S. Semenovich^{1,3}, V.N. Manskikh¹, L.D. Zorova^{1,3},
I.B. Pevzner^{1,3}, E.Yu. Plotnikov^{1,3,*}, P.A. Abramicheva¹

¹*A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology,
Lomonosov Moscow State University,
Moscow, Russian Federation*

²*Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University,
Moscow, Russian Federation*

³*V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics,
Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russian Federation*

**E-mail: plotnikov@belozersky.msu.ru*

Abstract. Acute kidney injury (AKI) is a syndrome characterized by a rapid decline in renal function resulting from the death of nephron cells. A range of experimental models are employed to investigate AKI, among which the unilateral ureteral obstruction (UUO) model effectively reproduces the clinical features of obstructive nephropathy. However, the morphological and functional changes in the kidneys after the restoration of urine flow remain insufficiently studied. This study aimed to elucidate the mechanisms of inflammation and kidney injury in rats with UUO at various time points after temporary ureteral occlusion. The study was performed on male Wistar rats divided into the following experimental groups: intact, with a 3-day UUO (3UUO) without urine flow restoration, and with a 3-day reversible UUO with sample collection 1 and 3 days after the release of ureteral obstruction (3UUO+1 and 3UUO+3, respectively). Renal function was assessed by measuring serum creatinine and urea levels. Levels of AKI and inflammation markers (IL-18, PCNA, α -SMA) in kidney tissue were determined by Western blotting, and renal morphology was evaluated. AKI development was evidenced by a peak in creatinine and urea levels one day after obstruction relief, which decreased by the third day. The markers of AKI and inflammation followed a similar trend, with elevated IL-18 and α -SMA in the 3UUO+1 group suggesting renal impairment and active epithelial-to-mesenchymal transition. Histological analysis revealed progressive tubular dilation, which persists after the relief of obstruction in the cortex but decreases in the medulla of the kidney. In conclusion, these findings indicate that AKI severity peaks one day after release of ureteral obstruction. This model provides a practical tool for studying the effects of obstructive nephropathy relevant to clinical practice.

Keywords: obstructive nephropathy, kidney, inflammation, acute kidney injury, UUO

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 21-75-30009 (all experiments and data analysis), and a state assignment from Lomonosov Moscow State University (scientific literature analysis).

Ethics declarations. The animal studies, surgical interventions, and study procedures complied with the principles of the Basel Declaration and were approved by the Bioethics Committee of the A.N. Belozersky Institute of Physicochemical Biology (Protocol No. 008-3/03/2024 dated March 11, 2024). This article does not contain any studies involving human participants.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Authors contribution. APA, PEYu – idea of the work; APA, SIA, SDS, ZLD, PIB – experimental planning and data collection; MVN, APA, SIA – data processing; APA, SIA, PEYu – writing and editing the manuscript.

For Citation: Sokolov I.A., Semenovich D.S., Manskikh V.N., Zorova L.D., Pevzner I.B., Plotnikov E.Yu., Abramicheva P.A. Dynamics of acute kidney injury in a rat model of reversal unilateral ureteral obstruction. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(3):778–794. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26030085>

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) – резкое снижение функции почек, характеризующееся значительным уменьшением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), гибелью клеток почечных канальцев и клубочков и связанным с этим накоплением продуктов азотного метаболизма (азотемия), нарушениями водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса. Данная патология встречается у 10–15% пациентов, поступающих в палаты общей терапии, и у более чем 50% пациентов, поступающих в реанимационные отделения [1, 2]. Длительное сохранение ОПП приводит к хронической болезни почек (ХБП). К факторам риска ОПП относят сепсис, сахарный диабет, генетическую предрасположенность, уролитиаз, тяжелые травмы, пожилой возраст, химиотерапию и трансплантацию почки [3, 4]. В клинической и лабораторной практике используют ряд маркеров для исследования патофизиологических процессов, происходящих при ОПП. При развитии данной патологии наблюдается рост уровня креатинина, мочевины и цистатина С в сыворотке крови, а также увеличение концентрации липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекулы почечного повреждения (KIM-1) и интерлейкина 18 (IL-18) в моче [5, 6]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях *in vivo* можно оценивать уровень регуляторов содержания компонентов внеклеточного матрикса – матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9) и ее тканевого ингибитора (TIMP2) [7], а также маркера клеточной пролиферации, отражающего ответ на степень повреждения почки в виде активации регенерации, – ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) в ткани почки [8, 9].

В зависимости от механизма снижения фильтрационного давления в клубочках различают преренальную, ренальную и постренальную формы ОПП. Самая

распространенная из них — преренальная, возникающая при снижении давления крови в приносящей артериоле нефрона. Снижение давления может быть вызвано уменьшением выброса крови сердцем, системной вазодилатацией, обезвоживанием, потерей крови. Ренальная форма связана с непосредственным повреждением почечной ткани, может быть вызвана длительным периодом ишемии, действием нефротоксических препаратов, миоглобинурией при рабдомиолизе и гемоглинурией при гемолизе, развитием воспалительных процессов в почке, сепсисом. Постренальная форма ОПП развивается при обструкции мочевыводящих путей, которая может быть вызвана поражением мочевого пузыря, уретры, мочеточников. Своевременная реверсия преренальных и постренальных причин повышает вероятность восстановления функции органа [10].

Для изучения ОПП используют различные экспериментальные модели, в том числе унилатеральную обструкцию мочеточника (UUO), в которой производится пережатие мочеточника [8, 11]. Модификацией этой модели служит модель обратной обструкции, в которой мочеточник пережимается обратимо, и обструкция снимается спустя некоторое время [12]. В клинической практике окклюзия мочеточника обычно носит временный характер, и часто разрешается спонтанно (например, при прохождении конкрементов по мочеточнику (нефролитиаз)), поэтому модель временной обструкции можно считать более близкой к клинической ситуации. Однако патологические процессы, происходящие в почке после восстановления оттока мочи, на данный момент изучены слабо, поскольку чаще используется модель необратимой обструкции мочеточника. Также отсутствуют подробные данные о том, как изменяется функция почки в динамике на фоне обструктивной нефропатии и в процессе ее разрешения. В связи с этим целью данной работы являлось изучение развития ОПП в модели обратимой унилатеральной обструкции мочеточника у крыс на разных сроках после восстановления проходимости мочеточника.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на половозрелых самцах аутбредных крыс стока *Wistar*, возрастом 4–5 месяцев, $m = 300–350$ г. Всех животных содержали в виварии НИИ ФХБ МГУ в стандартных условиях со свободным доступом к пище и воде и 12-часовым световым циклом. Животные были случайным образом поделены на 4 экспериментальные группы: интактные (N, $n = 5$); с терминальной обструкцией (3UUO, $n = 4$); с обратимой UUO, взятие материала через 1 сутки после снятия обструкции мочеточника (3UUO+1, $n = 6$); с обратимой UUO, взятие материала через 3 суток после устранения обструкции мочеточника (3UUO+3, $n = 6$). Под общей анестезией, индуцированной внутривенной инъекцией 6% хлоралгидрата, у животных группы 3UUO производили транссекцию левого мочеточника. Через 3 суток животных данной экспериментальной группы эвтаназировали и забирали биологический материал. В группах с обратимой обструкцией (3UUO+1 и 3UUO+3) для окклюзии левого мочеточника использовали силиконовую трубку и шовный материал ПГА 2/0 (полигликолид). Спустя 3 суток с мочеточника снимали лигатуру и производили контралатеральную нефрэктомия. Эвтаназию и последующий забор биологического материала в группах с обратимой обструкцией осуществляли спустя 1 и 3 суток после устранения обструкции (группы 3UUO+1 и 3UUO+3 соответственно). Непосредственно после устранения обструкции крыс помещали в метаболические клетки для оценки восстановления оттока мочи по мочеточнику. Перед

проведением эвтаназии у животных отбирали образцы крови, а после нее извлекали левую почку (подвергшуюся обструкции) для проведения гистохимического анализа и вестерн-блоттинга. Дизайн эксперимента представлен на рис. 1.

Для определения уровня сывороточного креатинина (SCr) и мочевины (BUN) у экспериментальных животных производили забор крови из сонной артерии. Спустя 15 мин после ретракции кровяного сгустка образцы центрифугировали при 2000 g в течение 5 мин при +4 °С для получения сыворотки. Концентрацию SCr и BUN в сыворотке определяли с помощью биохимического анализатора AU480 (BeckmanCoulter, США).

Вестерн-блоттинг проводили в денатурирующих условиях, как описано ранее [13]. Общее содержание белка измеряли с помощью набора для анализа бисцинониновой кислоты (SigmaAldrich, США). Образцы (10 мкг общего белка на дорожку) разделяли в 12%-ном ПААГ-геле и переносили на поливинилиденфторидную (PVDF) мембрану (Amersham Pharmacia Biotech, Великобритания) с помощью системы Trans Blot Turbo Transfer System (Bio-Rad, Laboratories Inc., США). Мембраны блокировали в течение 45 мин при комнатной температуре 5%-ным

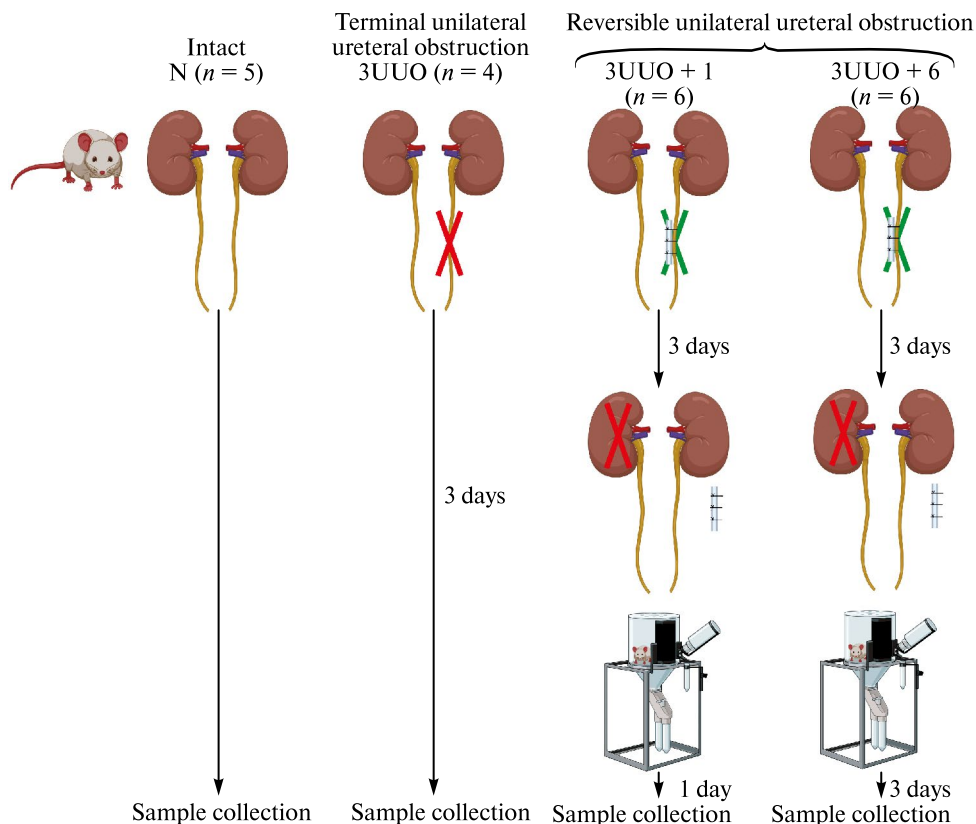


Рис. 1. Схема проведения эксперимента. Создано в <https://BioRender.com>

Fig. 1. Experimental design. Created in <https://BioRender.com>

обезжиренным молоком в TBST (TBS + 0,1% Tween-20 (Helicon, Россия)), а затем отмывали три раза TBST. Далее мембраны инкубировали при +4 °C в течение ночи со следующими первичными антителами, разведенными в 0,1%-ном растворе бычьего сывороточного альбумина (БСА) в TBST: к гладкомышечному альфа-актину (α -SMA) (разведение антител 1:1000, ab5694, Rb, Abcam, Великобритания), IL-18 (1 : 1000, ab191860, Rb, Abcam, Великобритания), ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA) (1:1000, 13110, Rb, CellSignaling, США) и β -актину (1:2000, A2228, Ms, Sigma-Aldrich, США). На следующий день мембраны отмывали и инкубировали в течение 60 мин при +37 °C с вторичными антителами, разведенными в TBST: поликлональными антителами козы против иммуноглобулинов мыши или кролика, конъюгированными с пероксидазой хрена (1:5000, P-GAM и P-GAR, соответственно; «ИМТЕК», Россия). После трехкратной отмывки целевой белок визуализировали путем инкубации мембран с набором Advansta ECL BrightChemiluminescenceKit (Advansta, США) в течение 5 мин. Детекцию сигнала проводили с помощью прибора ChemiDoc MP ImagingSystem (Bio-Rad, США). Интенсивность хемилюминесценции полос определяли денситометрически с помощью программы ImageLab v. 6.0.1 (Bio-Rad, LaboratoriesInc., США).

Для оценки степени дилатации почечных канальцев фиксированные параформальдегидом почки заливали в парафин и готовили срезы толщиной 4 мкм. Для окрашивания ШИК-реакцией (реакция с Шифф-йодной кислотой, PAS, PeriodicacidSchiff-stain) срезы окисляли 0,5%-ным раствором периодной кислоты в течение 5 мин, промывали дистиллированной водой и затем окрашивали реактивом Шиффа (фуксинсернистая кислота) в течение 15 мин. После окрашивания срезы промывали под струей водопроводной воды в течение 5 мин, а ядра докрашивали алюмогематоксилином. Все окрашенные срезы почек исследовали с использованием микроскопа AxioScope A1 microscope (CarlZeiss, Германия). Анализ степени дилатации почечных канальцев в коре и мозговом слое почек проводили с использованием программы ImageJ (НИН, Bethesda, Мэриленд, США).

Статистический анализ проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием критерия множественного сравнения Шидак в программе GraphPadPrism 10 (GraphPadSoftwareInc., США). Нормальность распределения данных проверяли с помощью теста Шапиро–Уилка. Минимальный необходимый объем выборки для достижения достаточной статистической мощности был предварительно рассчитан с использованием программы G*Power 3.1.9.7 [14]. Для выявления и исключения выбросов использовались тесты Grubbs и ROUT. Все данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего (SEM). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, количество животных в группе (n) указано в подписях к рисункам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень SCr (рис. 2а) и BUN (рис. 2б) в сыворотке возрастал в обеих группах с обратимой обструкцией, при этом наибольшая концентрация данных маркеров была обнаружена через 1 сутки после устранения окклюзии мочеточника. У животных группы 3UUO уровень исследуемых параметров не отличался от контрольной группы. В ответ на обструкцию наблюдалось увеличение уровня маркера почечного повреждения и пролиферации PCNA в группе 3UUO с последующим снижением в группах с временной UUO (рис. 2в).

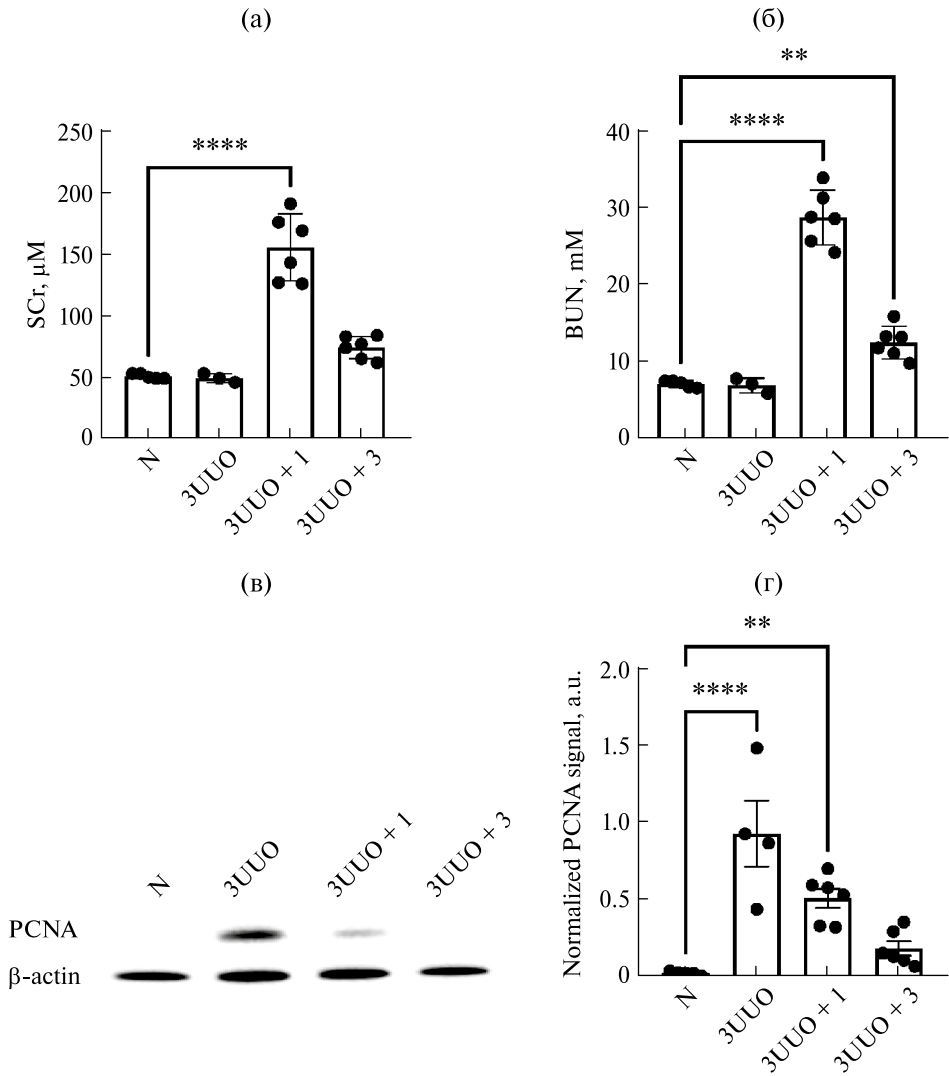


Рис. 2. Оценка повреждения почек у крыс с обструктивной нефропатией. Оценка функции почек по уровню SCr (а) и BUN (б) до и после восстановления оттока мочи. Анализ пролиферативной активности по уровню PCNA в почке (в). ** – $p < 0,01$, **** – $p < 0,0001$: статистически значимые различия (однофакторный дисперсионный анализ с поправкой на множественное сравнение Шидака). $n \geq 3$

Fig. 2. Evaluation of kidney injury induced by obstructive nephropathy in rats. Assessment of renal function based on SCr (a) and BUN (б) levels before and after restoration of urine flow. Analysis of proliferative activity by PCNA levels in the kidney (в). ** – $p < 0.01$, **** – $p < 0.0001$: statistically significant differences (One-way ANOVA, Sidak's multiple comparison test). $n \geq 3$

Уровень маркера ЭМП α -SMA в почках увеличивался через 3 суток обструкции мочеточника, еще больше возрастал на 1 сутки после устранения окклюзии, а затем несколько снижался через 3 суток после прекращения UUO (рис. 3а). Также после обструкции наблюдалось повышение уровня маркера почечного повреждения IL-18 (рис. 3б), постепенно снижающегося к 3 дню после прекращения окклюзии мочеточника.

При гистологическом анализе почечной ткани у крыс с обструктивной нефропатией было выявлено увеличение количества дилатированных канальцев. В коре почки количество канальцев с увеличенным просветом статистически значимо возрастало во всех группах с обратимой обструкцией мочеточника (рис. 4а). В группе 3UUO наблюдалось увеличение просвета преимущественно дистальных канальцев,

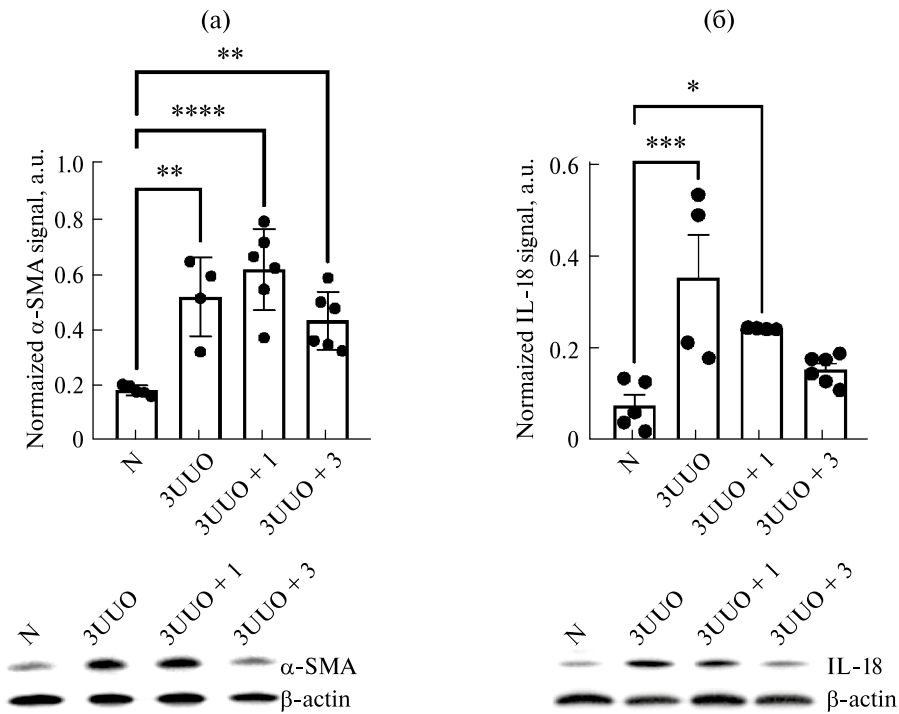


Рис. 3. Анализ экспрессии маркеров ЭМП и почечного повреждения на разных сроках после устранения временной окклюзии мочеточника. Уровень α -SMA (а) и IL-18 (б) в ткани почки оценивался с помощью вестерн-блоттинга. Приведены репрезентативные изображения мембран и денситометрический анализ специфических полос. Статистически значимые различия: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$ (однофакторный дисперсионный анализ с поправкой на множественное сравнение Шидака). $n \geq 4$

Fig. 3. Expression analysis of EMT and kidney injury markers in different time points following the release of temporary ureteral occlusion. Protein levels of α -SMA (a) and IL-18 (б) in kidney tissue were assessed by Western blotting. Representative membrane images and densitometric analysis of specific bands are shown. Statistically significant differences: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$, **** – $p < 0.0001$ (one-way ANOVA, Sidak's multiple comparison test). $n \geq 4$

определяемых по отсутствию щеточной каемки, а в группах с обратимой обструкцией было обнаружено увеличение степени дилатации еще и проксимальных канальцев, характеризующихся PAS-позитивной щеточной каемкой. В мозговом слое почки наибольший просвет канальцев наблюдался у крыс группы 3UUO (рис. 4б).

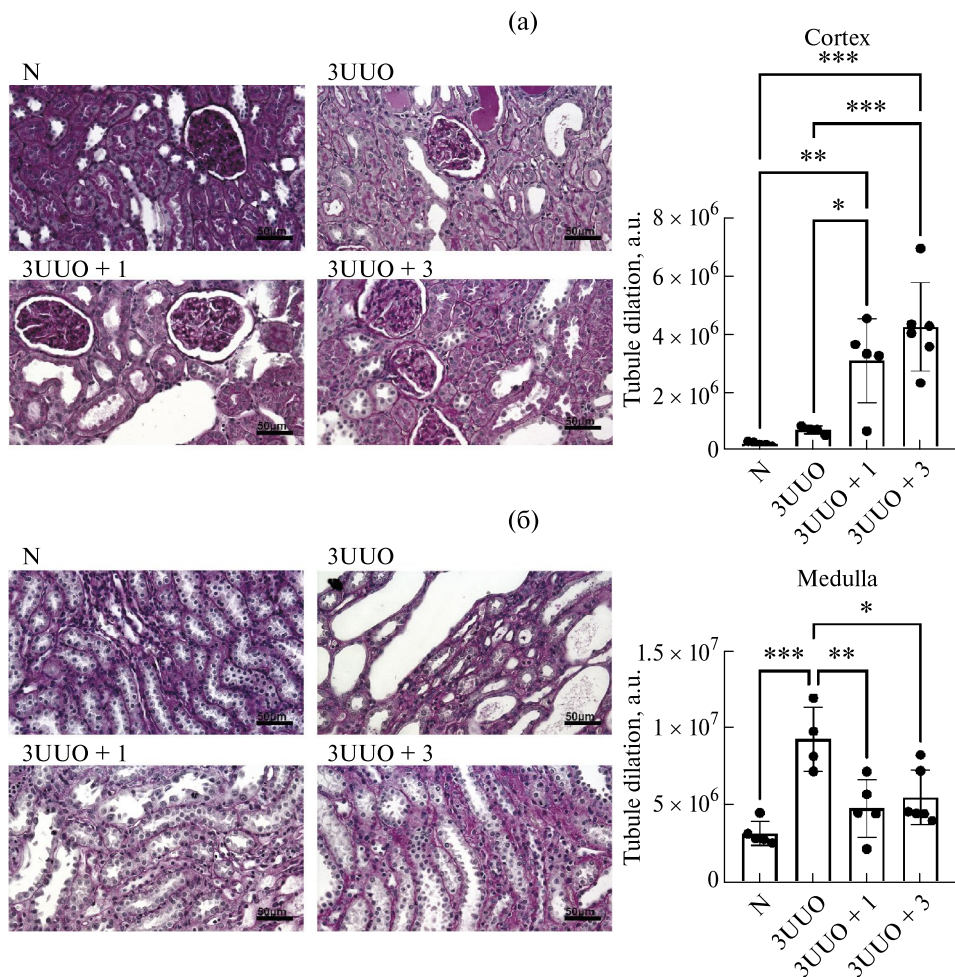


Рис. 4. Анализ степени дилатации почечных канальцев в коре (а) и мозговом слое (б) почки при обструкции мочеточника и после ее устранения. Представлены репрезентативные изображения гистологических препаратов, окрашенных PAS, и морфометрический анализ изображений ($n \geq 4$ в каждой группе). Шкала 50 мкм. Статистически значимые различия (однофакторный дисперсионный анализ с поправкой на множественное сравнение Шидака): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Fig. 4. Analysis of renal tubular dilation in the cortex (a) and medulla (б) during ureteral obstruction and after its relief. Representative images of PAS-stained histological sections and morphometric analysis are shown ($n \geq 4$ per group). Scale bar: 50 μm . Statistically significant differences (one-way ANOVA, Sidak's multiple comparison test), $n \geq 4$: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нарушение функции почек коррелирует с ростом уровня маркеров ОПП в крови, моче и почечной ткани. SCr и BUN традиционно используются в качестве непрямых показателей снижения СКФ как важнейшего параметра функции почки [15]. В нашем исследовании повышение уровней SCr (рис. 2а) и BUN (рис. 2б) в сыворотке крови наблюдалось исключительно в группах с обратимой обструкцией, достигая максимума через 24 часа после устранения окклюзии мочеточника. В то же время, в группе 3UUO концентрации SCr и BUN не отличались от таковых у интактных животных. Это может объясняться тем, что в группах 3UUO+1 и 3UUO+3 одновременно с устранением обструкции выполнялась нефрэктомия контралатеральной интактной почки, что отменяло компенсаторный вклад здорового органа в поддержание системной экскреторной функции. Это согласуется с описанными ранее компенсаторными реакциями контралатеральной почки в моделях унилатеральной обструкции, такими как усиление ее экскреторной функции [16], гемодинамические изменения [17], активация интратенальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [18]. Ограничением нашего исследования является отсутствие экспериментальной группы интактных животных с нефрэктомией, что вносит некоторую неоднозначность в интерпретацию результатов. Тем не менее в ранних работах нашей лаборатории в качестве контроля такая группа не использовалась. Было показано, что уровень SCr и BUN в сыворотке у данных животных не отличался от полностью интактных крыс [19, 20], что позволяет нам дифференцировать влияние нефрэктомии и обструкции мочеточника в нашей работе. Необходимо отметить, что изменение уровней SCr и BUN в группах с обратимой окклюзией мочеточника имело двухфазный характер: рост в группе 3UUO+1 с последующим снижением к 3-м суткам. Это может отражать временное ухудшение функции обструктивной почки на фоне реперфузионного повреждения и воспалительного ответа [21, 22] с последующей частичной функциональной компенсацией.

Обструкция мочеточника вызывала повышение уровня PCNA с последующим его снижением после восстановления оттока мочи (рис. 2в). Усиление пролиферативной активности почечного эпителия как характерного ответа на повреждение отражает два взаимосвязанных процесса: оно свидетельствует как о степени повреждения, так и о регенеративном потенциале органа. В данной модели уровень PCNA рассматривается в первую очередь как маркер степени повреждения почки, и его снижение после устранения обструкции мочеточника согласуется с уменьшением острого повреждения и началом фазы ремоделирования.

Важную роль в прогрессировании тубулоинтерстициального фиброза и трансформации ОПП в ХБП [23] играет ЭМП, для которого характерна трансдифференцировка эпителиальных клеток в миофибробласты. В нашем исследовании уровень маркера ЭМП α -SMA [24] был повышен во всех группах с обструкцией мочеточника (рис. 3а), что подтверждает участие ЭМП-ассоциированных процессов уже на ранних этапах обструктивной нефропатии. Однако отсутствие достоверного снижения α -SMA к 3-м суткам после прекращения обструкции указывает на то, что восстановление оттока мочи не приводит к быстрому ингибированию ЭМП и развитию фиброза, что согласуется с представлениями о стойкости фибротических изменений даже после устранения первичного повреждающего фактора.

Персистирующее повреждение ткани почки и гибель клеток нефрона вызывает острый воспалительный ответ, связанный с инфильтрацией активированных нейтрофилов, макрофагов и дендритных клеток. Инфильтрация иммунных клеток является адаптивной реакцией, инициирующей процессы восстановления тканей, и тесно связана с секрецией целого спектра цитокинов. Известно, что IL-18 является провоспалительным цитокином, активирующим каскад различных сигнальных путей. Усиленная секреция данного цитокина индуцирует такие важные процессы в воспалении, как активация Т-клеток, инфильтрация макрофагов и нейтрофилов [25], развитие ОПП [26]. В данной работе уровень IL-18 статистически значимо возрастал во всех группах с обструкцией мочеточника (рис. 3б), кроме группы 3UUO+3. Это позволяет предположить, что к 3 суткам после устранения обструкции происходит снижение повреждения почки и затухание острого воспалительного ответа. Учитывая данные о том, что α -рецепторы IL-18 (IL-18R α) способствуют апоптозу клеток канальцев [27, 28], а нарушение экспрессии данного цитокина подавляет переход ОПП в ХБП [29], можно предположить, что снижение уровня IL-18 может приводить к подавлению апоптотических сигнальных каскадов.

Известно, что UUO приводит к выраженным гистологическим изменениям почки: тубулоинтерстициальному фиброзу, сокращению количества нефронов, дилатации канальцев [8, 30] из-за повышения внутрипросветного давления, а также к нарушению концентрирования мочи и полиурии, что отчасти связано со снижением уровня аквапорина-2 в собирательных трубках [31]. В нашей модели гистологический анализ выявил дилатацию почечных канальцев как в корковом, так и в мозговом слое почки (рис. 4а, б). После устранения пережатия мочеточника, несмотря на восстановление оттока мочи, дилатация канальцев в коре почки продолжала прогрессировать. Вероятной причиной этого является изменение упруго-эластических свойств канальцевой стенки и нарушение ее способности восстанавливать свои размеры после устранения обструкции [32]. Напротив, в мозговом слое дилатация уменьшалась у групп 3UUO+1 и 3UUO+3 по сравнению с 3UUO, что согласуется с нормализацией давления в собирательных трубках и петле Генле после устранения окклюзии мочеточника и восстановления оттока мочи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОПП, развивающееся в ответ на обратимую обструкцию мочеточника, сопровождается комплексом патофизиологических изменений, включающих воспалительную реакцию, активацию ЭМП и дисфункцию почки. В настоящем исследовании мы продемонстрировали, что пик функционального и структурного повреждения почки наблюдается спустя 24 часа после восстановления оттока мочи, что подтверждается достоверным повышением Scr и BUN, ростом уровня маркера канальцевого повреждения и воспаления IL-18, а также уровня профибротического маркера α -SMA. Важно отметить, что эти изменения выявляются только при отсутствии компенсаторного вклада контралатеральной почки, что подчеркивает необходимость нефрэктомии в моделях обратимой обструкции для адекватной оценки функции поврежденного органа. Таким образом, описанная модель позволяет воспроизвести ключевые черты обструктивной нефропатии и представляет собой инструмент для изучения механизмов восстановления функции почки и тестирования нефропротекторных стратегий в условиях постренального ОПП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;**394**:1949–1964. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32563-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32563-2)
2. Turgut F., Awad A.S., Abdel-Rahman E.M. Acute kidney injury: medical causes and pathogenesis. *J. Clin. Med.* 2023;**12**(1):375. <https://doi.org/10.3390/jcm12010375>
3. Kellum J.A., Romagnani P., Ashuntantang G. et al. Acute kidney injury. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2021;**7**:52. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>
4. Thongprayoon C., Hansrivijit P., Kovvuru K. et al. Diagnostics, risk factors, treatment and outcomes of acute kidney injury in a new paradigm. *J. Clin. Med.* 2020;**9**(4):1104. <https://doi.org/10.3390/jcm9041104>
5. Siew E.D., Ware L.B., Ikizler T.A. Biological markers of acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;**22**(5):810–820. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010080796>
6. Ostermann M., Legrand M., Meersch M. et al. Biomarkers in acute kidney injury. *Ann. Intensive Care*. 2024;**14**:15. <https://doi.org/10.1186/s13613-024-01360-9>
7. Yang H., Chen Y., He J. et al. Advances in the diagnosis of early biomarkers for acute kidney injury: a literature review. *BMC Nephrol.* 2025;**26**:1–14. <https://doi.org/10.1186/s12882-025-04040-3>
8. Martínez-Klimova E., Aparicio-Trejo O.E., Tapia E. et al. Unilateral ureteral obstruction as a model to investigate fibrosis-attenuating treatments. *Biomolecules*. 2019;**9**(4):141. <https://doi.org/10.3390/biom9040141>
9. Witzgall R., Brown D., Schwarz C. et al. Localization of proliferating cell nuclear antigen, vimentin, c-Fos, and clusterin in the postischemic kidney. Evidence for a heterogeneous genetic response among nephron segments, and a large pool of mitotically active and dedifferentiated cells. *J. Clin. Invest.* 1994;**93**(6):2175–2188. <https://doi.org/10.1172/JCI117214>
10. Tamargo C., Hanouneh M., Cervantes C.E. Treatment of acute kidney injury: a review of current approaches and emerging innovations. *J. Clin. Med.* 2024;**13**(9):2455. <https://doi.org/10.3390/jcm13092455>
11. Martínez-Klimova E., Aparicio-Trejo O.E., Gómez-Sierra T. et al. Mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress in the promotion of fibrosis in obstructive nephropathy induced by unilateral ureteral obstruction. *Biofactors*. 2020;**46**:716–733. <https://doi.org/10.1002/biof.1673>
12. Chevalier R.L., Forbes M.S., Thornhill B.A. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 2009;**75**:1145–1152. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.86>
13. Abramicheva P.A., Semenov D.S., Zorova L.D. et al. Decreased renal expression of PAQR5 is associated with the absence of a nephroprotective effect of progesterone in a rat UUO model. *Sci. Rep.* 2023;**13**:12871. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39848-2>
14. Faul F., Erdfelder E., Lang A.-G., Buchner A. GPower 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods*. 2007;**39**:175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>

15. Reis T. Acute kidney injury. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2020;**66**(Suppl. 1):s68–s74. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.68>
16. Piepsz A., Prigent A., Hall M. et al. At what level of unilateral renal impairment does contralateral functional compensation occur? *Pediatr. Nephrol.* 2005;**20**:1593–1598. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-1974-x>
17. Zhang L., Mo X., Jiang Z. et al. Contralateral renal change in a unilateral ureteral obstruction rat model using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging. *Ren. Fail.* 2024;**46**:2359642. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2359642>
18. Xiong Y., Chang Y., Hao J. et al. Eplerenone attenuates fibrosis in the contralateral kidney of UUO rats by preventing macrophage-to-myofibroblast transition. *Front. Pharmacol.* 2021;**12**:620433. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.620433>
19. Jankauskas S.S., Andrianova N.V., Alieva I.B. et al. Dysfunction of kidney endothelium after ischemia/reperfusion and its prevention by mitochondria-targeted antioxidant. *Biochemistry (Mosc.)*. 2016;**81**:1538–1548. <https://doi.org/10.1134/S0006297916120154>
20. Plotnikov E.Y., Jankauskas S.S., Zinovkin R.A. et al. A combination of kidney ischemia and injection of isolated mitochondria leads to activation of inflammation and increase in mortality rate in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020;**169**:213–217. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04853-2>
21. Edelstein C.L. Biomarkers of acute kidney injury. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2008;**15**:222–234. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2008.04.003>
22. Waikar S.S., Bonventre J.V. Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007;**16**:557–564. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3282f08745>
23. Deng J., Wu Z., He Y. et al. Interaction between intrinsic renal cells and immune cells in the progression of acute kidney injury. *Front. Med.* 2022;**9**:954574. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.954574>
24. Badid C., Desmoulière A., Babici D. et al. Interstitial expression of α -SMA: an early marker of chronic renal allograft dysfunction. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002;**17**(11):1993–1998. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.11.1993>
25. Yano T., Nozaki Y., Kinoshita K. et al. The pathological role of IL-18R α in renal ischemia/reperfusion injury. *Lab. Invest.* 2015;**95**:78–91. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.120>
26. Hirooka Y., Nozaki Y. Interleukin-18 in inflammatory kidney disease. *Front. Med.* 2021;**8**:639103. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.639103>
27. Nozaki Y., Hino S., Ri J. et al. Lipopolysaccharide-induced acute kidney injury is dependent on an IL-18 receptor signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;**18**(12):2777. <https://doi.org/10.3390/ijms18122777>
28. Zhang H., Hile K.L., Asanuma H. et al. IL-18 mediates proapoptotic signaling in renal tubular cells through a Fas ligand-dependent mechanism. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011;**301**:F171–F178. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00339.2010>
29. Luan J., Fu J., Jiao C. et al. IL-18 deficiency ameliorates the progression from AKI to CKD. *Cell Death Dis.* 2022;**13**:957. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05394-4>

30. Hesketh E.E., Vernon M.A., Ding P. et al. A murine model of irreversible and reversible unilateral ureteric obstruction. *J. Vis. Exp.* 2014;**52559**.
<https://doi.org/10.3791/52559>
31. Cheng X., Zhang H., Lee H.-L., Park J.M. Cyclooxygenase-2 inhibitor preserves medullary aquaporin-2 expression and prevents polyuria after ureteral obstruction. *J. Urol.* 2004;**172**(6 Pt. 2):2387–2390.
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000143882.52960.ee>
32. Felsen D., Diaz B.J., Chen J. et al. Pressure and stretch differentially affect proliferation of renal proximal tubular cells. *Physiol. Rep.* 2017;**5**(17):e13346.
<https://doi.org/10.14814/phy2.13346>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соколов Илья Андреевич – студент, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: ilya_sokolov11@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0003-2100-721X>

Семенович Дмитрий Сергеевич – канд. биол. наук; науч. сотр., Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: 7emenovich@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9810-9391>

Манских Василий Николаевич – д-р мед. наук; ст. науч. сотр., Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: manskikh@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-6404-8105>

Зорова Любава Дмитриевна – канд. биол. наук; вед. науч. сотр., Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: ljuzor@belozersky.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9046-712X>

Певзнер Ирина Борисовна – канд. биол. наук; вед. науч. сотр., Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: Irinapevzner@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5048-1234>

Плотников Егор Юрьевич – д-р биол. наук; зав. лабораторией,
Научно-исследовательский институт физико-химической биологии
имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: plotnikov@belozersky.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2838-3704>

Абрамичева Полина Александровна – канд. биол. наук; науч. сотр.,
Научно-исследовательский институт физико-химической биологии
имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: abramicheva.polina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7556-1617>

Поступила в редакцию 28.10.2025
После доработки 28.11.2025
Принята к публикации 29.11.2025

ABOUT THE AUTHORS

Sokolov, Ilya A. – Student, Faculty of Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University;
A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology,
M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: ilya_sokolov11@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0003-2100-721X>

Semenovich, Dmitriy S. – Cand. Sc. (Biology); Research Officer,
A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology,
M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: 7emenovich@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9810-9391>

Manskikh, Vasily N. – Ph.D. (Medicine); Senior Research Officer,
A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology,
M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: manskikh@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6404-8105>

Zorova, Ljubava D. – Cand. Sc. (Biology); Head Scientist Researcher,
A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology,
M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: ljuzor@belozersky.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9046-712X>

Pevzner, Irina B. – Cand. Sc. (Biology); Head Scientist Researcher,
A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology,
M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: Irinapevzner@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5048-1234>

Plotnikov, Egor Yu. – Ph.D. (Biology); Head of the Laboratory,
A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology,
M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: plotnikov@belozersky.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2838-3704>

Abramicheva, Polina A. – Cand. Sc. (Biology); Research Officer,
A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology,
M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: abramicheva.polina@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-7556-1617>

Received October 28, 2025
Revised November 28, 2025
Accepted November 29, 2025