ЛИПОКАЛИН, СВЯЗАННЫЙ С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ, МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 2 И 9 В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГАХ КОЖИ

РЕЗЮМЕ

Коновалова А.А.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Коновалова Алина Анатольевна,
e-mail: kuzmina-aa@mail.ru

Актуальность. Острое повреждение почек – одно из грозных осложнений термических ожогов кожи, которое в большинстве случаев остаётся недиагностированным в первые сутки после получения травмы. Поэтому необходим поиск новых биомаркеров, которые могут указать на начавшееся почечное повреждение. Наибольший интерес представляют липокалин и матриксные металлопротеиназы. В настоящее время существует недостаточно сведений об участии данных белков в развитии острого повреждения почек в патогенезе ожоговой болезни.

Цель исследования. Оценить динамику изменения уровней липокалина, матриксных металлопротеиназ 2 и 9 в сыворотке крови у больных с термическими ожогами кожи.

Материалы и методы. В исследование включены 74 пациента с термическими ожогами кожи I–III степени с площадью поражения кожных покровов более 25 %, из них не менее 15 % глубокого ожога. Определение уровня креатинина в сыворотке крови проводили кинетическим методом Яффе. Исследование концентрации липокалина и матриксных металлопротеиназ проводили методом мультиплексного анализа на проточном цитофлуориметре.

Результаты. Установлено, что уровень липокалина в сыворотке крови у больных с термическими ожогами кожи в период шока увеличился в 5,5 раза по отношению к группе контроля. В период ожоговой токсемии и септикотоксемии данный показатель оставался на высоком уровне и превышал контрольные значения. Концентрация матриксной металлопротеиназы 2 в сыворотке крови в период ожогового шока была выше в 4,3 раза, при ожоговой токсемии – в 3,5 раза, в период септикотоксемии – в 2,9 раза по отношению к группе контроля. Подобная динамика наблюдалась при исследовании уровня матриксной металлопротеиназы 9.

Заключение. Липокалин и матриксные металлопротеиназы 2 и 9 могут рассматриваться как ранние биомаркеры острого повреждения почек у больных с термическими ожогами.

Ключевые слова: термические ожоги, острое повреждение почек, липокалин, матриксные металлопротеиназы

Статья поступила: 27.08.2024

Статья принята: 15.11.2024

Статья опубликована: 28.12.2024

Для цитирования: Коновалова А.А. Липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов, матриксные металлопротеиназы 2 и 9 в патогенезе острого повреждения почек при термических ожогах кожи. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 111-117. doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.11

LIPOCALIN ASSOCIATED WITH NEUTROPHIL GELATINASE, MATRIX METALLOPROTEINASES 2 AND 9 IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN THERMAL SKIN BURNS

ABSTRACT

Konovalova A.A.

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Alina A. Konovalova,
e-mail: kuzmina-aa@mail.ru

Background. Acute kidney injury is one of the most serious complications of thermal skin burns; in most cases it remains undiagnosed in the first day after injury. Therefore, it is necessary to search for new biomarkers that can indicate the onset of renal damage. Lidocaine and matrix metalloproteinases are of the greatest interest. Currently, there is insufficient information about the participation of these proteins in the development of acute kidney injury in the pathogenesis of burn disease.

The aim. To evaluate the dynamics of changes in the levels of lipocalin, matrix metalloproteinases 2 and 9 in blood serum in patients with thermal skin burns.

Materials and methods. The study included 74 patients with thermal skin burns of I–III degree with a skin lesion area of more than 25 %, of which at least 15 % are deep burns. Serum creatinine levels were determined using the kinetic Jaffe method. The concentration of lidocaine and matrix metalloproteinases was studied by multiplex analysis on a flow cytofluorimeter.

Results. It was found that the level of lipocalin in the blood serum of patients with thermal skin burns increased 5.5 times in relation to the control group during the shock period. During the period of burn toxemia and septicotoxemia, this indicator remained at a high level and exceeded the control values. The concentration of matrix metalloproteinase 2 in blood serum during burn shock was 4.3 times higher, with burn toxemia – 3.5 times and during septicotoxemia – 2.9 times in relation to the control group. Similar dynamics was observed in the study of the level of matrix metalloproteinase 9.

Conclusion. Lipocalin and matrix metalloproteinases 2 and 9 can be considered as early biomarkers of acute kidney injury in patients with thermal burns.

Key words: thermal burns, acute kidney injury, lipocalin, matrix metalloproteinases

Received: 27.08.2024
Accepted: 15.11.2024
Published: 28.12.2024

For citation: Konovalova A.A. Lipocalin associated with neutrophil gelatinase, matrix metalloproteinases 2 and 9 in the pathogenesis of acute kidney injury in thermal skin burns. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 111-117. doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.11

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире термически ожоги кожи чаще возникают при чрезвычайных ситуациях. Больные, имеющие глубокие и обширные поражения кожных покровов, находятся на длительном стационарном лечении, при котором используются медикаментозная терапия и оперативные вмешательства [1]. Острое повреждение почек (ОПП) является грозным осложнением термических ожогов кожи. Частота почечного повреждения варьирует от 20 % до 30 % и увеличивается при обширных поражениях кожных покровов [2]. Патогенетические механизмы острого повреждения почек в разные периоды ожоговой болезни недостаточно изучены [3]. В последние годы появились работы, в которых исследован новый биомаркер повреждения почек – липокалин – и его роль в патогенезе при лекарственно-индуцированных нефропатиях, хронической болезни почек, системных заболеваниях. Между тем данный предиктор повреждения почек при термической травме исследован недостаточно [4, 5].

Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – белок, который секретируется в основном клетками иммунной системы, такими как нейтрофилы и макрофаги, в ответ на воспаление. Липокалин известен как маркер повреждения почечной ткани, высвобождается при массивном поражении канальцев почек и при процессах регенерации [6, 7]. В организме человека NGAL связан с матричными металлопротеиназами (MMP, matrix metalloproteinase). Основные часто встречаемые матричные металлопротеиназы – это MMP-2 и MMP-9. Последние изучены при воспалительных заболеваниях, нефритах, реперфузии почек, ишемии, холодовой травме, сахарном диабете [8, 9]. Исследований, в которых имеется оценка патогенетической значимости данных белков в развитии ОПП при термических ожогах кожи в разные периоды ожоговой болезни, недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить динамику изменения уровня раннего биомаркера острого повреждения почек – липокалина, матричных металлопротеиназ 2 и 9 в сыворотке крови у больных с термическими ожогами кожи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн и условия проведения исследования. Под нашим наблюдением находилось 74 пациента с термическими ожогами кожи I–III степени с площадью поражения кожных покровов от 25 % до 85 %, из них не менее 15 % глубокого ожога, которые получали ле-

чение в ГУЗ «Краевая клиническая больница» и ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы в период с 2021 по 2024 г. Возраст пациентов с термическими поражениями кожи составил $39,5 \pm 16,5$ года; из них 47 (63,5 %) мужчин и 27 (36,5 %) женщин; площадь поражения кожи – $41,3 \pm 17,6$ % поверхности тела, уровень смертности – 45,9 %. Группу сравнения составили 35 здоровых людей, возраст которых $40,3 \pm 14,2$ года; 60 % мужчин ($n = 21$), 40 % женщин ($n = 14$).

Этическая экспертиза. Все пациенты были проинформированы о проведении исследования, получены добровольные информированные согласия, которые были разработаны и одобрены согласно требованиям этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 117 от 10.11.2021).

Критерии исключения: хронические заболевания почек; мочекаменная болезнь; сахарный диабет; возраст старше 70 и младше 15 лет; наличие онкологических заболеваний.

Исследование уровня NGAL, MMP-2 и MMP-9 в сыворотке крови проводили методом мультиплексного анализа на проточном цитофлуориметре CytoFlex LX (Beckman Coulter, США) с использованием наборов Human Kidney Function Panel 1 и Vascular Inflammation Panel 1 Standard Cocktail (BioLegend, США). Анализ выполняли в программе BioLegend's LEGENDplex™ Data Analysis Software v. 8.0 (BioLegend, США) согласно инструкции фирмы-производителя. Определение уровня креатинина в сыворотке крови проводили кинетическим методом Яффе с пикриновой кислотой на аппарате AU-680.

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

Статистическую обработку выполняли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics v. 25.0 (IBM Corp., США). Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, статистическую обработку полученных данных проводили непараметрическим методом Манна – Уитни с учётом поправки Бонферрони для сравнения исследуемой группы с группой контроля. Для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой использовали стандартизованную оценку Z-score [10]. Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока [11]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наши исследования показали, что у больных с термическими ожогами кожи в период ожогового шока уровень диуреза снижался до 400 [350; 512] мл, что в 5 раз меньше по сравнению с группой контроля – 2000 [1950; 2100] мл ($p < 0,001$). В период острой ожоговой токсемии и септикотоксемии суточное количество мочи увеличивалось, хотя и не достигало значений контрольной группы. Так, в период ожоговой токсемии уровень диуреза составил 1450 [1200; 2000] мл, что на 28 % меньше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). В период ожоговой септикотоксемии суточное количество мочи составило 1700 [1150; 2000] мл, что на 15 % меньше, чем в группе контроля ($p = 0,009$).

При поступлении в стационар у пациентов с термической травмой концентрация креатинина превышала данный показатель группы контроля на 28 % ($p < 0,001$), через 48 ч 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).

Уровень липокалина в сыворотке крови у больных с термическими ожогами кожи в период шока увеличился в 5,5 раза по отношению к группе контроля ($p < 0,001$). В период ожоговой токсемии и септикотоксемии данный показатель оставался на высоком уровне и превышал контрольные значения в 4,4 и 3,6 раза соответственно (табл. 2).

Установлено, что уровень MMP-2 в период ожогового шока был выше в 4,3 раза ($p < 0,001$), при ожоговой токсемии – в 3,5 раза ($p < 0,001$), в период септикотоксемии – в 2,9 раза ($p < 0,001$) по отношению к группе контроля. Подобная динамика наблюдалась при исследовании концентрации MMP-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. 2).

При анализе полученных данных обращает на себя внимание то, что концентрация сывороточного липокалина и уровень диуреза показывают обратную заметную корреляционную связь ($r_s = -0,6; p < 0,001$) в период ожогового шока и ожоговой токсемии. Это свидетельствует о том, что липокалин следует рассматривать в качестве маркера повреждения почек при термической травме. Более того, уровень липокалина в сыворотке крови имеет прямую среднюю связь ($r_s = 0,5; p < 0,001$) с MMP-9 в период течения ожогового шока и прямую среднюю связь с MMP-2 ($r_s = 0,5; p < 0,001$) в период ожоговой токсемии. Также выявлена обратная средняя связь ($r_s = -0,5; p < 0,001$) MMP-2 с суточным диурезом в период шока и обратная высокая по силе связь ($r_s = -0,7; p < 0,001$) MMP-2 с количеством суточной мочи в период острой ожоговой токсемии. Данные факты указывают на то, что липокалин и матриксные металлопротеиназы 2 и 9 имеют патогенетическое значение в развитии острого повреждения почек у больных с термическими ожогами кожи.

ТАБЛИЦА 1
УРОВЕНЬ КРЕАТИНИНА У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ КОЖИ

TABLE 1
CREATININE LEVELS IN PATIENTS WITH THERMAL SKIN BURNS

Изучаемый показатель	Группы исследуемых					Тестовая статистика	
	Группа контроля (n = 35)	Ожоговый шок		Ожоговая токсемия (7–10-е сутки) (n = 68)	Ожоговая септикотоксемия (18–21-е сутки) (n = 60)	Манна – Уитни	Z-score
	к	1-е сутки после травмы (n = 74)	2–3-е сутки после травмы (n = 74)	2	3		
Креатинин, мкмоль/л	75 (71; 77)	96 (85; 103)	134 (124; 147)	86 (81; 90)	82 (74; 83)	$U_{к-1} = 297$ $p_{к-1} < 0,001$ $U_{к-1.1} = 34$ $p_{к-1.1} < 0,001$ $U_{к-2} = 322$ $p_{к-2} < 0,001$ $U_{к-3} = 580$ $p_{к-3} < 0,001$	$Z_{1-1.1} = -7,1;$ $p_{1-1.1} < 0,001$ $Z_{1-2} = -4,8;$ $p_{1-2} < 0,001$ $Z_{1-3} = -5,7;$ $p_{1-3} < 0,001$ $Z_{1,1-2} = -7,0;$ $p_{1,1-2} < 0,001$ $Z_{1,1-3} = -6,7;$ $p_{1,1-3} < 0,001$ $Z_{2-3} = -4,6;$ $p_{2-3} = 0,08$

Примечание. Критерий Манна – Уитни использовался для сравнения исследуемой группы с группой контроля; Z-score использовался для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой.

ТАБЛИЦА 2
КОНЦЕНТРАЦИЯ ЛИПОКАЛИНА И МАТРИКСНЫХ
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ 2 И 9 У БОЛЬНЫХ
С ТЕРМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ КОЖИ

TABLE 2
CONCENTRATION OF LIDOCAINE AND MATRIX
METALLOPROTEINASES 2 AND 9 IN PATIENTS
WITH THERMAL SKIN BURNS

Параметры исследований	Группа контроля к	Группа исследуемых			Тестовая статистика	
		Контрольная точка 1 (шок) 1	Контрольная точка 2 (токсемия) 2	Контрольная точка 3 (септико-токсемия) 3	Манна-Уитни	Z-score
Липокалин, нг/мл	136 (112; 166)	743 (529; 856)	598 (485; 835)	484 (335; 742)	$U_{к-1} = 106$ $p_{к-1} < 0,001$ $U_{к-2} = 208$ $p_{к-2} < 0,001$ $U_{к-3} = 311$ $p_{к-3} = 0,09$	$Z_{1-2} = -2,6$ $p_{1-2} = 0,009$ $Z_{1-3} = -1,9$ $p_{1-3} = 0,06$ $Z_{2-3} = -2,1$ $p_{2-3} = 0,3$
ММР-2, нг/мл	15 (10; 18)	65 (43; 77)	52 (17; 61)	44 (38; 47)	$U_{к-1} = 474,0$ $p_{к-1} < 0,001$ $U_{к-2} = 445$ $p_{к-2} < 0,001$ $U_{к-3} = 238,0$ $p_{к-3} < 0,001$	$Z_{1-2} = -2,2$ $p_{1-2} = 0,3$ $Z_{1-3} = -2,3$ $p_{1-3} = 0,02$ $Z_{2-3} = -1,3$ $p_{2-3} = 0,2$
ММР-9, нг/мл	139 (122; 196)	409 (358; 584)	316 (245; 362)	264 (215; 327)	$U_{к-1} = 0,0$ $p_{к-1} < 0,001$ $U_{к-2} = 265$ $p_{к-2} < 0,001$ $U_{к-3} = 158$ $p_{к-3} < 0,001$	$Z_{1-2} = -6,5$ $p_{1-2} < 0,001$ $Z_{1-3} = -6,7$ $p_{1-3} < 0,001$ $Z_{2-3} = -2,0$ $p_{2-3} = 0,05$

Примечание. Критерий Манна – Уитни использовался для сравнения исследуемой группы с группой контроля; Z-score использовался для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой.

ОБСУЖДЕНИЕ

До 30 % больных с термическими ожогами кожи имеют острое повреждение почек [2]. Больные с тяжёлыми ожогами находятся в критическом состоянии, имеют полиорганную недостаточность, при которой развивается, в том числе и почечное повреждение, которое при поздней диагностике сказывается на результатах лечения. В настоящее время известно, что общепринятые критерии диагностики, такие как суточный диурез и уровень креатинина в сыворотке крови, могут не отражать начавшееся острое повреждение почек, так как для увеличения креатинина в крови необходима гибель более 50 % нефронов [12]. Наши исследования показали, что у пациентов с термическими ожогами кожи в период ожогового шока в 5,5 раза увеличивается уровень липокалина, в 4,3 раза – концентрация ММР-2, в 2,3 раза – концентрация ММР-9. Выявлена патогенетическая взаимосвязь данных веществ с уровнем диуреза, в связи с чем можем считать липокалин и матриксные металлопротеиназы потенциальными биомаркерами острого повреждения почек у больных с термическими ожогами кожи. Липокалин экскретируется в том числе и в эпителиальных клетках почек, больше всего регистрируется секрета в канальцах, в связи с чем данный белок был продемонстрирован в качестве потенциального раннего нового биомаркера повреждения почек при разных заболеваниях [13]. При остром повреждении нефрона

уровень липокалина в сыворотке крови увеличивается. Кроме того, липокалин может повышать пул матриксных металлопротеиназ и стабилизировать их. Матриксные металлопротеиназы относятся к семейству желатиназ, которые при отсутствии патологии связываются с липокалином и обеспечивают контроль ремоделирования соединительнотканного матрикса, а при патологии гидролизуют белки группы коллагеназ, за счёт чего происходит повреждение почечной паренхимы [14]. Липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов, определяется как биомаркер повреждения проксимальных канальцев почки и при этом участвует в экспрессии ММР-9, тем самым образуя комплекс ММР-9/NGAL. Наличие положительной корреляционной связи и высоких концентраций данных веществ указывает на развитие острого повреждения почек. Механизм данного явления изучен на молекулярном уровне. Экспрессия ММР-9 усиливается при трансформирующем факторе роста β (TGF- β , transforming growth factor β), в связи с чем расщепляются белки межклеточной адгезии, что усиливает инфильтрацию макрофагов и уровень миелопероксидазы в области поражения и развития воспаления [15]. Промоторная область, отвечающая за экспрессию гена липокалина, имеет участок связывания с различными факторами, регулирующими транскрипцию, один из наиболее значимых – это ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), который очень быстро активируется в почеч-

ных канальцах при повреждении почек и стимулирует транскрипцию гена липокалина, вследствие чего повышается его секреция. Данная способность обеспечивает выживание повреждённых ренальных клеток и выводит на дальнейшие циклы пролиферации.

Следует отметить, что при глубоких термических ожогах кожи, когда пациент находится в критическом состоянии, классические клинические методы диагностики не всегда отражают реальную степень почечного повреждения. Массивный рабдомиолиз, активная инфузионная терапия, малобелковая диета, анемия, гормональные лекарственные вещества существенно меняют уровень креатинина. При выявлении начавшегося субклинического острого повреждения почек целесообразно определять уровень липокалина и матричных металлопротеиназ 2 и 9 в сыворотке крови. Ранняя диагностика острого повреждения почек помогает своевременно скорректировать лечение, что увеличивает выживаемость пациентов с обширной термической травмой кожи.

ВЫВОДЫ

У больных с термическими ожогами кожи в сыворотке крови увеличивается уровень липокалина, матричных металлопротеиназ 2 и 9 во все периоды ожоговой болезни. Максимальное увеличение данных показателей зарегистрировано в период шока. Имеются корреляционные взаимосвязи между концентрацией указанных белков и уровнем диуреза. Липокалин, MMP-2 и MMP-9 следует рассматривать в качестве ранних биомаркеров острого повреждения почек у больных с термическими ожогами кожи.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Автор выражает свою признательность научному руководителю д.м.н., профессору Цепелеву Виктору Львовичу.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Масляков В.В., Сидельников С.А., Барачевский Ю.Е., Куркин К.Г., Пименова А.А., Полиданов М.А., и др. Массовое одновременное поступление пострадавших в чрезвычайных ситуациях в лечебные медицинские организации: организационные проблемы и возможные пути их решения *Медицина катастроф*. 2023; (2): 51-55. [Maslyakov VV, Sidelnikov SA, Barachevskiy YE, Kurkin KG, Pimenova AA, Polidanov MA, et al.

Simultaneous mass admission of emergency victims to medical treatment organizations: Organizational problems and possible ways to solve them. *Disaster Medicine*. 2023; (2): 51-55. (In Russ.) doi: 10.33266/2070-1004-2023-2

2. Шилова Е.М., Смирнова А.В., Козловская Н.Л. *Нефрология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Shilova EM, Smirnova AV, Kozlovskaya NL. *Nephrology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.).]

3. Коваль М.Г., Сорокина Е.Ю., Тацюк С.В. Нарушения функции почек в остром периоде ожоговой болезни и их прогностическое значение *Медицина неотложных состояний*. 2019; 7(102): 52-55. [Koval MG, Sorokina OYu, Tatyuk SV. Impaired renal function in the acute period of burn disease and its prognostic value. *Emergency Medicine*. 2019; 7(102): 52-55. (In Russ.).] doi: 10.22141/2224-0586.7.102.2019.180358

4. Desai RJ, Kazarov CL, Wong A, Kane-Gill SL. Kidney damage and stress biomarkers for early identification of drug-induced kidney injury: A systematic review. *Drug Saf*. 2022; 45(8): 839-852. doi: 10.1007/s40264-022-01202-2

5. Pacheco-Lugo L, Sáenz-García J, Navarro Quiroz E, González Torres H, Fang L, Díaz-Olmos Y, et al. Plasma cytokines as potential biomarkers of kidney damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019; 28(1): 34-43. doi: 10.1177/0961203318812679

6. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The review of current knowledge on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). *Int J Mol Sci*. 2023; 24(13): 10470. doi: 10.3390/ijms241310470

7. Ahuja SS, Castillo B (eds). *Kidney biomarkers: Clinical aspects and laboratory determination*. Academic Press; 2020.

8. Garcia-Fernandez N, Jacobs-Cachá C, Mora-Gutiérrez JM, Vergara A, Orbe J, Soler MJ. Matrix metalloproteinases in diabetic kidney disease. *J Clin Med*. 2020; 9(2): 472. doi: 10.3390/jcm9020472

9. Wozniak J, Floege J, Ostendorf T, Ludwig A. Key metalloproteinase-mediated pathways in the kidney. *Nat Rev Nephrol*. 2021; 17(8): 513-527. doi: 10.1038/s41581-021-00415-5

10. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; (1): 140-150. [Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020; (1): 140-150. (In Russ.).]

11. Мудров В.А. Алгоритмы корреляционного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; (2): 169-176. [Mudrov VA. Algorithms for performing data correlation analysis in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020; (2): 169-176. (In Russ.).]

12. Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Терешков П.П., Казанцева Л.С. Острое почечное повреждение у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1Н1. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 53-59. [Malyarchikov AV, Shapovalov KG, Lukyanov SA, Tereshkov PP, Kazantseva LS. Acute kidney injury in patients with pneumonia with A/H1N1 influenza. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 53-59. (In Russ.).] doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.5

13. Yuan JH, Xie LS, Zhu YH, Wang XH, Zhang YJ, Wang XJ. Combination of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and matrix metalloproteinase-9 are biomarkers for the detection of colon

tubular adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 2021; 13(10): 1506-1517. doi: 10.4251/wjgo.v13.i10.1506

14. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2019; (2): 3-16. [Grigorkevich OS, Mokrov GV, Kosova LYu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Phar-*

macokinetics and Pharmacodynamics. 2019; (2): 3-16. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2587-7836-2019-10040

15. Yang H, Chen H, Liu F, Ma Q. Up-regulation of matrix metalloproteinases-9 in the kidneys of diabetic rats and the association with neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *BMC Nephrol.* 2021; 22(1): 211. doi: 10.1186/s12882-021-02396-w

Сведения об авторе

Коновалова Алина Анатольевна – аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: kuzmina-aa@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-2565-0359>

Information about the author

Alina A. Konovalova – Postgraduate at the Department of Advanced Level Surgery with a course of Pediatric Surgery, Chita State Medical Academy, e-mail: kuzmina-aa@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-2565-0359>