

Экспрессия молекулярных маркеров острого повреждения почек в динамике экспериментальной ишемии

Expression of molecular markers of the acute kidney injury in the dynamics of experimental ischemia

O.I. Kit, E.M. Franciyanc, S.N. Dimitriadi, I.V. Kaplieva, L.K. Trepitaki

Nowadays the role of the organ-sparing kidney operations is growing, which is related to the prevention of the chronic kidney disease progression. The optimization of the diagnosis and prognosis of the development of acute kidney injury (AKI) is linked to the detection of certain biological markers. Among them are neutrophil gelatinase-associated lipocalin-NGAL (lipocalin-2), interleukin-18, molecule of the renal damage-1 (3-NHE-3) and the enzymes localized normally in the brush border of the proximal channels, and some other parameters.

The aim of the study was to study the level of the AKI biomarkers and the functional parameters of the cortical cells in the kidneys of rats of different age and gender in the dynamics of acute ischemia. In the experiment 130 male and female inbred rats were used with the body mass of 180-200 g (young animals) and 300-350 g (mature animals). The IFA analysis was done in the cortical tissue of the ischemic kidney with regard to expression of cystatin C, interleukin-18, lipocalin-2, L-FABP and KIM-1. It was shown, that in the cortical tissue of the ischemic kidneys in young males and old females early in the course (already 15 min after beginning) of ischemia accumulate cystatin C, interleukin-18, and L-FABP, in old males – this processes occur later (in 20 min). The alterations of the KIM-1 and lipocalin-2 levels could be observed even later. It is worth saying, that most sensitive to the ischemic damage were young male and old female rats, following by old males. The most tolerant were young females.

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, С.Н. Димитриади, И.В. Каплиева, Л.К. Трепитакки

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Минздрава России, Ростов-на-Дону

Совершенствование методов диагностики и прогноза развития острого почечного повреждения (ОПП) связывают с определением биологических маркеров, не зависящих от фильтрационной функции почек и связанных с ранней стадией развития патологических изменений [1]. К ним относятся липокалин-2 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin - NGAL), интерлейкин-18, молекула почечного повреждения-1 (Na⁺/H⁺ обменник типа 3 - NHE-3), ряд ферментов, обычно локализующихся в щеточной кайме проксимальных канальцев, и другие показатели [2].

В настоящее время возрастает значение органосохраняющих операций в онкологической практике, которые предотвращают развитие или замедляют прогрессирование хронических заболеваний почек и, в том числе, почечной недостаточности. Резекция почки в условиях тотальной тепловой ишемии с пережатием почечных сосудов, выполняемая по поводу локализованной формы рака, обеспечивает сопоставимую с нефрэктомией онкологическую выживаемость больных [3]. Время ишемии имеет немаловажное значение в развитии ОПП, с возможным его переходом в хроническую форму [4]. По данным исследований, время тепловой ишемии в ходе резекции почки составляет 14–21 мин [5]. Считается, что независимыми предикторами тепловой ишемии более 20 мин являются опыт хирурга, размер опухоли, ее анатомические характеристики, определенные по шкале PADUA, необходимость восстановления полостной системы органа [6]. Однако время тепловой ишемии более 25 мин приво-

дит к развитию тяжелого ОПП оперированной почки с возможным развитием хронической почечной недостаточности [7]. Таким образом, не определен безопасный порог времени тепловой ишемии, так как каждая ее минута вносит свой вклад в развитие ОПП и снижение ее функции [8]. В связи с этим необходимо изучение основных функциональных показателей почки при ее повреждении на этапах ишемии. Неоценимую помощь в этом вопросе может дать экспериментальное исследование.

Целью настоящей работы явилось изучение уровня маркеров ОПП в корковом веществе почек крыс разного возраста и пола в динамике острой ишемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы 130 белых беспородных крыс обоего пола массой 180-200 г (молодые животные) и 300-350 г (старые животные). Моделирование ишемического повреждения проводили на правой почке. После введения животных в наркоз они размещались на операционном столе в положении «на спине». Шерсть на животе удаляли, операционное поле обрабатывали антисептиками (хлоргексидин 0,05% и 70% этанол). Разрез проводили вдоль белой линии живота от мечевидного отростка грудины до лобка, рассекали кожу и подлежащие ткани. Выделяли почечную ножку правой почки, подводили под нее шелковую лигатуру, затягивали простым узлом. Рану на протяжении периода ишемии прикрывали салфеткой, смоченной 0,05% раствором хлоргексидина. Через определенные промежутки времени животных забивали декапитацией, не выводя из наркоза. Для иссле-

дования забирали правую (ишемизированную) почку, выделяли корковый слой; 100 мг ткани промывали фосфатно-солевым буфером, гомогенизировали в 1 мл буфера и оставляли на ночь при температуре минус 20°C. Для полного разрушения клеточных мембран проводили два цикла замораживания-оттаивания. Полученную суспензию центрифугировали 5 мин при 5000 g (2 – 8°C). Супернатант отбирали, делили на аликваты и хранили при минус 20°C или минус 80°C. Перед измерением размороженные образцы центрифугировали. Исследование проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением стандартных тест-систем для определения уровня цистатина С (BioVendor, Чехия), интерлейкина-18 (Bender-Med-Systems, США), липокалина-2 (Cusabio, Китай), L-FABP (NucultBiotechnology, Нидерланды), KIM-1 (Cusabio, Китай).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень $p < 0,05$ принимали как значимый.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цистатин С представляет собой ингибитор эндогенной цистеиновой протеиназы. Полностью фильтруется в нефроне и в норме практически полностью разрушается в его проксимальном отделе. Его концентрация может увеличиваться у больных с ОПШ [9]. Результаты изучения цистатина С в ткани почки, подвергнутой острой ишемии в ходе эксперимента, представлены в таблице 1.

Прежде всего, привлекало внимание различное содержание цистатина С в корковом веществе почек в зависимости от половых и возрастных особенностей. Так, в корковом веществе intactных почек старых самок уровень маркера был в среднем в 1,9 раза ниже, чем у молодых самок. Напротив, в корковом веществе intactных почек старых самцов содержание цистатина С было выше, чем у молодых, в среднем в 1,7 раза.

Через 15 мин ишемии в корковом веществе правой почки обнаружено повышение уровня цистатина С в 1,7 раза относительно исходных показателей

только у молодых самцов. Через 20 мин ишемии уровень маркера был повышен относительно контрольных показателей у старых самок в 1,5 раза и молодых самцов в 1,7 раза (так же как и в предыдущем сроке). В корковом веществе ишемизированной почки молодых самок и старых самцов исследуемый маркер оставался на уровне intactной ткани. Через 25 мин ишемии высокий уровень цистатина С зарегистрирован в корковом веществе почек всех групп животных. По всей видимости такая динамика цистатина С могла свидетельствовать о нарушении его метаболизма вследствие ишемии почек: у молодых самцов уже через 15 мин ишемии, у старых самок – через 20 мин, а у молодых самок и старых самцов только через 25 мин (табл. 1).

Белки, связывающиеся с печеночно-подобными жирными кислотами (L-FABP) выделяются в почках преимущественно в проксимальных канальцах и могут фильтроваться через клубочки. В силу малых размеров L-FABP быстро выходит из тканей поврежденных ишемией, что приводит к увеличению его уровня в сыворотке крови. Результаты изучения L-FABP в ткани почки, подвергнутой острой ишемии, представлены в таблице 2.

Привлекает внимание различный уровень данного маркера повреждения в корковом веществе почек intactных крыс в зависимости от пола и возраста. Так, содержание L-FABP в коре почек старых самок было в среднем в 9,7 раза ниже, чем у молодых самок. А в тех же образцах старых самцов – в 3,2 раза выше, чем у молодых самцов.

В процессе ишемизации обнаружена различная динамика этого маркера, также зависящая от пола и возраста животных. Через 15 мин ишемии в корковом веществе правой почки старых самок в 5,8 раза возрастало содержание L-FABP с последующим, хотя и незначительным, нарастанием в сроки 20 мин и 25 мин (табл. 2). У молодых самцов на всех сроках ишемии в корковом веществе так же регистрировались большие значения L-FABP, чем в intactных почках. Максимальная величина этого показателя, отличалась на 20 мин от старых самок и была в 6,9 раз больше, чем в intactных. Иная динамика содержания L-FABP обнаружена в почках старых самцов и молодых самок. Так в корковом веществе ишемизированной почки старых самцов повышение уровня маркера в 1,6 раза зарегистрировано лишь через 25 мин. Не найдено увеличение содержания L-FABP в корковом веществе ишемизированной почки молодых самок (табл. 2). Поскольку считается, что увеличение содержания L-FABP в моче при ОПШ происходит преимущественно за счет повреждения проксимальных канальцев, логично предположить более раннее развитие патологических изменений в почках старых самок и молодых самцов, наступающее уже через 15 мин ишемии.

Экспериментально была установлена роль провоспалительного цитокина ИЛ-18 в развитии повреждения канальцевого эпителия [1]. Считается, что определение ИЛ-18 может иметь прогностическое значение в отношении продолжительности острой почечной

Таблица 1. Содержание цистатина С (нг/г ткани) в корковом веществе ишемизированной почки крыс разного пола и возраста

Группы крыс	Старые самки	Молодые самки	Старые самцы	Молодые самцы
интактные	6436,2 ± 204,9	10802,7 ± 1006,1	9552,2 ± 885,2	6383,7 ± 648,2
ишемия	15 мин	6451,7 ± 235,7	11235,8 ± 692,7	9341,6 ± 678,5
	20 мин	9905,5 ± 1157,5*	11982,5 ± 432,5	11248,5 ± 871,5
	25 мин	10058,4 ± 932,6*	13348,9 ± 751,9*	13852,7 ± 754,1*

Примечание: здесь и в таблицах 2 – 5 * - различия по отношению к intactной ткани достоверны при $p < 0,05$

Таблица 2. Содержание L-FABP (нг/г ткани) в корковом веществе ишемизированной почки крыс разного пола и возраста

Группы крыс	Старые самки	Молодые самки	Старые самцы	Молодые самцы
интактные	4,5 ± 0,2	45,9 ± 5,8	38,2 ± 4,5	12,4 ± 3,2
ишемия	15 мин	26,2 ± 3,4*	5,1 ± 0,3*	47,8 ± 5,6
	20 мин	30,1 ± 2,9*	4,3 ± 0,5*	48,9 ± 6,8
	25 мин	30,4 ± 3,2*	42,2 ± 3,8	62,9 ± 5,4*

недостаточности и сроков восстановления почечной функции, и позволяет выявить на самой ранней стадии почечное повреждение, вызванное ишемией органа [10]. Увеличение концентрации ИЛ-18 с большей степенью достоверности свидетельствует об ОПП [11]. Результаты изучения уровня ИЛ-18 в ткани почки, подвергнутой острой ишемии, представлены в таблице 3. Обнаружен различный уровень данного маркера в корковом веществе почек интактных крыс в зависимости от пола и возраста. Так, в корковом веществе почек интактных старых самок содержание ИЛ-18 было в среднем в 7,8 раза ниже, чем в аналогичных образцах молодых самок. В корковом веществе интактных старых самцов, напротив, уровень ИЛ-18 был в среднем в 3,4 раза выше, чем в аналогичных образцах молодых самцов.

В процессе ишемизации почки обнаружена различная динамика ИЛ-18 в ее тканях, зависящая от пола и возраста животных. Через 15 мин ишемии в корковом веществе правой почки старых самок содержание ИЛ-18 возросло в 15 раз с последующим сохранением уровня маркера в сроки 20 и 25 мин. Однотипные изменения уровня ИЛ-18 найдены в корковом веществе ишемизированной почки старых и молодых самцов: через 15 мин повышение его уровня составило 3,2 раза и 2,6 раза соответственно (табл. 3). Ни в одном из изученных сроков не обнаружены достоверные изменения уровня ИЛ-18 в корковом веществе ишемизированной почки молодых самок.

Таблица 3. Содержание ИЛ-18 (пг/г ткани) в корковом веществе ишемизированной почки крыс разного пола и возраста

Группы крыс	Старые самки	Молодые самки	Старые самцы	Молодые самцы
интактные	2571,7 ± 312,6	20833,3 ± 1226,1	13119,9 ± 1146,8	3788,7 ± 352,4
ишемия	15 мин	38677,7 ± 421,8*	22780,2 ± 1192,4	41494,7 ± 2385*
	20 мин	33258,1 ± 279,3*	19951,6 ± 986,5	35966,3 ± 3146*
	25 мин	35835,7 ± 315,6*	18570,6 ± 1126,6	53158,5 ± 2913*

Таблица 4. Содержание NGAL (нг/г ткани) в корковом веществе ишемизированной почки крыс разного пола и возраста

Группы крыс	Старые самки	Молодые самки	Старые самцы	Молодые самцы
интактные	0,56 ± 0,05	1,1 ± 0,13	0,9 ± 0,07	3,1 ± 0,5
ишемия	15 мин	0,63 ± 0,07	1,2 ± 0,1	0,9 ± 0,1
	20 мин	1,3 ± 0,15*	1,1 ± 0,08	1,1 ± 0,15
	25 мин	1,4 ± 0,16*	1,1 ± 0,1	1 ± 0,09

Липокалин-2 (NGAL) – один из наиболее информативных биологических маркеров ОПП, является белком-компонентом острой фазы воспалительного ответа, чьи основные функции заключаются в стимулировании пролиферации поврежденных клеток, в первую очередь, эпителиальных. Ишемия почечной паренхимы вызывает повышение синтеза NGAL в клетках проксимальных канальцев [12]. При этом происходит быстрое увеличение синтеза мРНК, кодирующей u-NGAL, в восходящем колоне петли Генле и в собирательных трубочках [13]. Результаты изучения в ткани почки, подвергнутой острой ишемии, уровня NGAL представлены в таблице 4. При сравнении уровня маркера в корковом веществе интактных почек в зависимости от возраста крыс-самок обнаружено, что у молодых животных уровень маркера был в 2,2 раза выше, чем у старых. Вместе с тем, содержание NGAL в корковом веществе почек молодых самцов было в 2,9 раза выше, чем у старых животных этого пола.

Изучение вызываемых ишемизацией почки изменений в динамике выявило неожиданные результаты. Так, в корковом веществе ишемизированной почки молодых самок и старых самцов не обнаружено изменения содержания NGAL ни в один из сроков ишемии. В корковом веществе правой почки старых самок нарастание маркера зафиксировано через 20 мин – в 2,3 раза выше фоновых величин и через 25 мин – в 2,5 раза. А в корковом веществе правой почки молодых самцов уровень липокалина-2 через 25 мин ишемии резко сни-

зился в 2 раза (табл. 4). Скорее всего, уровень этого маркера в ткани почек может отражать активность процессов синтеза мРНК, кодирующей NGAL, которые различаются у животных в зависимости от пола и возраста. С другой стороны, NGAL является белком-компонентом острой фазы воспалительного ответа. Его основные функции заключаются в стимулировании пролиферации поврежденных клеток, в первую очередь, эпителиальных [14]. С этих позиций, полученные результаты можно трактовать как различную способность клеток органов животных разного пола и возраста к регенерации поврежденных клеток. В любом варианте этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении и осмысливании.

Молекула повреждения почек КИМ-1 является гликопротеином, принимающим участие в клеточно-клеточном взаимодействии, не содержится в почках здоровых людей, но его уровень значительно повышается в пораженных различными патологическими процессами почках. КИМ-1 локализуется преимущественно в апикальной мембране проксимальных эпителиальных клеток и активируется при повреждении клеток паренхимы почек. Концентрации данного маркера увеличивается в проксимальных отделах нефрона при ОПП разного генеза [15] и является предиктором исхода лечения больных с ОПП [16]. В экспериментальной модели повреждения канальцев почек подтверждена интернализация апоптотических телец в эпителиальных клетках, экспрессирующих КИМ-1 [17]. Результаты изучения уровня КИМ-1 в ткани почки, подвергнутой острой ишемии, представлены в таблице 5. Не было обнаружено достоверных отличий показателей уровня КИМ-1 в корковом веществе почек интактных крыс в зависимости от пола и возраста животных. Увеличение содержания этого маркера было обнаружено через 20 мин ишемии в корковом веществе ишемизированной почки старых самок – в 2,3 раза относительно исходных показателей и молодых самцов – в 1,3 раза. Через 25 мин в корковом веществе правой почки старых

самок уровень маркера превосходил значения у интактных животных соответствующего пола и возраста в 2,7 раза, а в аналогичных образцах молодых самцов – в 1,3 раза (табл. 5). В корковом веществе правой ишемизированной почки старых самцов увеличение содержания КИМ-1 в 1,5 раза относительно показателей у интактных животных обнаружено только через 25 мин от начала ишемии. Ни в

один из сроков наблюдения не найдено изменение показателя уровня КИМ-1 в корковом веществе почек молодых самок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя в целом результаты изучения уровня признанных маркеров ОПП в проведенном эксперименте, следует отметить существование как

возрастной, так и половой специфики влияния острого прекращения кровотока в органе на их уровень в различных структурах почек. Прежде всего, необходимо отметить, что наименее устойчивыми к повреждающему действию острой ишемии оказались старые самки и молодые самцы, далее в этом ряду стоят старые самцы. Самыми устойчивыми следует признать молодых самок. В корковом веществе почек, подвергнутых ишемии, у молодых самцов и старых самок в более ранние сроки (уже через 15 мин), у старых самцов – в более поздние сроки (через 20 мин) происходит накопление цистатина С, L-FABP и ИЛ-18. Изменение уровней КИМ-1 и NGAL несколько отсрочено по времени. ■

Таблица 5. Содержание КИМ-1 (нг/г ткани) в корковом веществе ишемизированной почки крыс разного пола и возраста

Группы крыс	Старые самки	Молодые самки	Старые самцы	Молодые самцы
интактные	0,35 ± 0,04	0,34 ± 0,03	0,28 ± 0,03	0,36 ± 0,05
ишемия	15 мин	0,41 ± 0,03	0,29 ± 0,03	0,38 ± 0,04
	20 мин	0,81 ± 0,07*	0,32 ± 0,04	0,48 ± 0,05*
	25 мин	0,95 ± 0,09*	0,36 ± 0,04	0,42 ± 0,43*

Резюме:

В настоящее время возрастает значение органосохраняющих операций в онкологической практике, предотвращающих развитие и прогрессирование хронической хронических заболеваний почек и, в том числе, почечной недостаточности. Совершенствование методов диагностики и прогноза развития острого почечного повреждения (ОПП) связывают с определением биологических маркеров. К ним относятся липокалин-2 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin-NGAL), интерлейкин-18, молекула почечного повреждения-1 (Na⁺/H⁺ обменник типа 3 - NHE-3), ряд ферментов, обычно локализующихся в щеточной кайме проксимальных канальцев, и другие показатели.

Целью работы явилось изучение уровня маркеров ОПП и показателей функциональной состоятельности клеток в корковом веществе почек крыс разного возраста и пола в динамике острой ишемии. В работе использованы 130 белых беспородных крыс обоего пола массой 180-200 г (молодые животные) и 300-350 г (старые животные). Исследование проводили в ткани коркового вещества ишемизированной почки, методом ИФА изучали уровень цистатина С, интерлейкина-18, липокалина-2, L-FABP, КИМ-1. Обнаружено, что в корковом веществе почек, подвергнутых ишемии, у молодых самцов и старых самок в более ранние сроки (уже через 15 мин), у старых самцов - в более поздние сроки (через 20 мин) происходит накопление цистатина С, L-FABP и интерлейкина-18. Изменение уровней КИМ-1 и липокалина-2 несколько отсрочено по времени. Необходимо отметить, что наименее устойчивыми к повреждающему действию острой ишемии оказались старые самки и молодые самцы, далее в этом ряду стоят старые самцы. Самыми устойчивыми следует признать молодых самок.

Ключевые слова: острое повреждение почек, молекулярные маркеры, тепловая ишемия почки, эксперимент.

Key words: acute kidney injury, molecular markers, thermal kidney ischemia, experiment.

ЛИТЕРАТУРА

- Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. // Expert Opin Med Diag. 2008. Vol. 2, N 4. P. 387-398.
- Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. // Clin J Am Soc Nephrol. 2008. Vol. 3, N 3. P. 844-861.
- Sun M, Bianchi M, Trinh QD, Hansen J, Abdollah F, Hanna N, Tian Z, Shariat SF, Montorsi F, Perrotte P, Karakiewicz PI. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged ≥ 75 years with multiple comorbidities. // BJU Int. 2013. Vol. 111, N 1. P. 67-73.
- Becker F, Roos FC, Janssen M, Brenner W, Hampel C, Siemer S, Thüroff JW, Stöckle M. Short-term functional and oncologic outcomes of nephron-sparing surgery for renal tumours ≥ 7 cm. // Eur Urol. 2011. Vol. 59, N 6. P. 931-937.
- Aboumarzouk OM, Stein RJ, Eyraud R, Haber GP, Chlosta PL, Somani BK, Kaouk JH. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. // Eur Urol. 2012. Vol. 62, N 6. P. 1023-1033.
- Ficarra V, Bhayani S, Porter J, Buffi N, Lee R, Cestari A, Mottrie A. Predictors of warm ischemia time and perioperative complications in a multicenter, international series of robot-assisted partial nephrectomy. // Eur Urol. 2012. Vol. 61, N 2. P. 395-402.
- Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, Gill IS, Blute ML, Campbell SC. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. // Urology. 2012. Vol. 79, N 2. P. 356-360.
- Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Есаян А.М. и др. Резекция почки в условиях регионарной ишемии // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2013. Т. 8, N 2. С. 43-47.
- Koynar JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, Kasza KE, O'Connor MF, Konczal DJ, Trevino S, Devarajan P, Murray PT. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. // Kidney Int. 2008. Vol. 74, N 8. P. 1059-1069.
- Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. // J Am Soc Nephrol. 2005. Vol. 16, N 10. P. 3046-3052.
- Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. // Kidney Int. 2008. Vol. 73, N 9. P. 1008-1016.
- Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study // Clin J Am Soc Nephrol. 2008. Vol. 3, N 3. P. 665-673.
- Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. // Clin J Am Soc Nephrol. 2003. Vol. 14, N 10. P. 2534-2543.
- Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase // J Biol Chem. 1993. Vol. 268, N 14. P. 10425-10432.
- Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, Bonventre JV. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. // Kidney Int. 2008. Vol. 73, N 7. P. 863-869.
- Liang O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, MacKinnon RW, Li L, Balakrishnan VS, Pereira BJ, Bonventre JV, Jaber BL. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. // J Am Soc Nephrol. 2007. Vol. 18, N 3. P. 904-912.
- Ichimura T, Asselton EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells // J Clin Invest. 2008. Vol. 118, N 5. P. 1657.