

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ КОМБИНИРОВАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ОБЕДНЕННЫМ УРАНОМ

¹ Научно-исследовательский институт гриппа (Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17);

² Институт токсикологии (Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1)

Взаимосвязь между воздействием ураном и здоровьем человека является спорным вопросом. Воздействие обедненным ураном возможно на предприятиях по добыче и переработке уранового сырья, на промышленных объектах, где он используется в технологическом процессе, а также в ходе военных конфликтов. Обедненный уран является политропным токсическим веществом, способным вызывать поражение многих органов и систем. Цель – изучить состояние почек и системы иммунитета в ранние сроки после острого комбинированного воздействия обедненным ураном. Исследование проведено на 40 белых нелинейных крысах-самцах и 80 мышах-самцах линии СВА. Оценивалась функциональная активность почек и системы иммунитета при остром воздействии солями обедненного урана. Растворимые соли шестивалентного урана вводили интратрахеально, внутривентрикулярно и комбинированно (интратрахеально + внутривентрикулярно + кожные аппликации). Проведенное экспериментальное исследование показало, что наиболее выраженные изменения отмечались при комбинированном и внутривентрикулярном остром воздействии солей урана. Наблюдались метаболические расстройства обмена веществ с преимущественным нарушением работы почек: снижение уровня общего белка, натрия, альбумина и активности щелочной фосфатазы, увеличение уровня мочевины и креатинина. Нефротоксическое действие урана подтверждалось повышением в моче концентрации как ранних биомаркеров – липокалина-2, KIM-1 и β -2-микроглобулина, так и общепринятых индикаторных показателей функционального состояния почек, что соотносилось с данными других исследователей. Наиболее выраженные изменения со стороны показателей иммунитета зарегистрированы при комбинированном пути поступления (интратрахеально, внутривентрикулярно и кожно) токсиканта в организм: снижение содержания Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса, редукция функциональной активности Т-лимфоцитов, увеличение количества цитотоксических Т-клеток, частоты апоптотической гибели и некроза иммунных клеток, активация антигенпрезентации. Полученные результаты могут быть использованы для проведения медицинских осмотров у лиц, подвергшихся воздействию обедненным ураном, а также повысить эффективность ранней диагностики последствий контакта с ураном.

Ключевые слова: токсикология, обедненный уран, нефротоксичность, иммунотоксичность.

Введение

Работы, связанные с добычей, переработкой и обогащением урановой руды, являются потенциально опасными в связи с воздействием на организм как продуктов распада урана – радона, так и пыли урановых минералов. Поступление урана приводит к развитию патологии внутренних органов, инкорпорированию радионуклида и внутреннему облучению. Природный уран (обедненный) состоит на 99,2% из изотопа ^{238}U , на 0,72% из изотопа ^{235}U и на 0,006% из изотопа ^{234}U , в связи с чем представляет естественный смешанный α - и β -излучатель. В настоящий момент принято считать, что при острой интоксикации обедненным ураном (ОУ) в высоких дозах развивающаяся неф-

ропатия становится главным элементом патогенеза отравления [13]. В то же время, этот химический элемент является политропным токсическим веществом, способным вызывать не только необратимое поражение почек, но и нарушать функциональную активность различных компартментов иммунной системы.

Цель – экспериментальное изучение состояния почек и системы иммунитета в ранние сроки после острого комбинированного воздействия ОУ.

Материал и методы

Острое воздействие ОУ моделировали при интратрахеальном, внутривентрикулярном, а также комбинированном введении экс-

Сивак Константин Владимирович – канд. биол. наук, зав. лаб., Науч.-исслед. ин-т гриппа (Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17), e-mail: kvsivak@gmail.com;

✉ Стосман Кира Иосифовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., Ин-т токсикологии (Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1); ст. науч. сотр., Науч.-исслед. ин-т гриппа (Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17), e-mail: labtox6@rambler.ru;

Саватеева-Любимова Татьяна Николаевна – д-р мед. наук проф., вед. науч. сотр., Науч.-исслед. ин-т гриппа (Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17); вед. науч. сотр., Институт токсикологии (Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1), e-mail: drugs_safety@mail.ru.



Размер частиц смешанного оксида урана U_3O_8 (1 мкг = 0,59 pCi) для интратрахеального введения. Электронная микрофотография частиц.

периментальным животным [8]. В качестве токсикантов использовали растворимые соли шестивалентного урана (уранил-ацетат, цинк-уранил-ацетат), микрокристаллический смешанный оксид урана состава U_3O_8 (1–1,4 мкм), полученный при сжигании и разложении диураната аммония (рисунок).

Исследование провели в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными [7]. Эксперименты выполнили на 40 белых нелинейных крысах-самцах с массой тела 160–190 г и 80 мышах самцах линии СВА с массой тела 18–20 г. Животные поступили из питомника «ПЛЖ «Рапполово»» (Ленинградская обл.) и были разделены на следующие группы:

1-я (10 крыс, 20 мышей) – получавшие placebo (вода очищенная, 1 мл/кг);

2-я (10 крыс, 20 мышей) – особи, которым вводили смешанный оксид урана интратрахеально в дозе 100 мг/кг;

3-я (10 крыс, 20 мышей) – особи, которым вводили цинк-уранил-ацетат внутривентрикулярно в дозе 30 мг/кг;

4-я (10 крыс, 20 мышей) – особи, которым вводили смешанный оксид урана интратрахеально в дозе 10 мг/кг + цинк-уранил-ацетат внутривентрикулярно в дозе 30 мг/кг + цинк-уранил-ацетат в концентрации 0,5 г/л, 30-минутные кожные аппликации.

Биохимические показатели определяли с помощью коммерческих наборов («Analyticon», Германия; «Randox», Великобритания; «Immundiagnostik», Германия). Измерения проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «KeyLab» (BPC+BioSed s.r.l., Италия), планшетном спектрофотометре «Synergy-2» (BioTek Instruments, Inc., США).

Суточную мочу собирали в обменных клетках «Techniplast Gazzada» (Италия) с добав-

лением консерванта ProClin-300 для предотвращения протеолиза пептидных маркеров. Количественное определение липокалина-2, KIM-1 и β -2-микроглобулина в исследуемых образцах мочи проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов (Cusabio Biotech Co., LTD, Китай). Концентрацию элементов измеряли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП) [4]. Анализ мочи проводили с помощью полуавтоматической системы «Aution Eleven» («Arkray», Япония) [10, 11, 14]. Концентрацию креатинина определяли псевдокинетическим методом Яффе. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по уравнению [11].

Для количественной оценки уровня Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов использовали меченые мышинные моноклональные антитела против CD45, CD3, CD4 и CD8 антигенов крыс (PE labeled anti-rat CD45, FITC labeled anti-rat CD3, APC labeled anti-rat CD4, PerCP labeled anti-rat CD8a, BD Pharmingen). Оценку уровня апоптотических клеток проводили с помощью стандартной процедуры окрашивания с использованием меченого флюоресцеинизотиоцианата (FITC) аннексина V и пропидиум йодида (PI) на проточном цитофлюориметре BD FACSCalibur™ с использованием универсальной программы CellQuest.Pro. Продукцию фактора некроза опухоли (TNF- α) определяли с помощью коммерческого ИФА-набора (BD, США). Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и гемагглютинации (РГА) выполняли общепринятыми методами [6].

Обработку результатов исследования выполнили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 и Graph Pad Prism. Отличия между выборками оценили с помощью непараметрических критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их анализ

Поскольку основным органом-мишенью токсического действия ОУ являются почки, то наиболее информативным показателем их функциональной активности служит скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Через 14 сут после острого интратрахеального введения оксида урана у животных наблюдали тенденцию к снижению СКФ аналогично внутривентрикулярному введению солей шестивалентного урана (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические показатели мочи и крови крыс через 14 сут после острого воздействия солями урана ($M \pm m$)

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
СКФ, мл/мин	1,1 ± 0,2	1,6 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,5 ± 0,1*
Липокалин-2 в моче, нг/г креатинина	134,0 ± 5,4	193,1 ± 14,7*	150,5 ± 6,5*	239,0 ± 35,1*
КИМ-1 в моче, нг/г креатинина	0,49 ± 0,03	1,30 ± 0,13*	1,13 ± 0,07*	4,69 ± 0,31*
β-2-микроглобулин в моче, мкг/г креатинина	18,1 ± 1,4	24,2 ± 1,5*	22,7 ± 0,8*	33,4 ± 1,7*
Протеинурия, мг/г креатинина	160,0 ± 11,2	331,0 ± 12,1*	291,3 ± 20,5*	369,5 ± 13,4*
Общий белок в крови, г/л	68,2 ± 1,4	66,5 ± 2,1	70,2 ± 2,3	58,4 ± 2,0*
Альбумин в крови, г/л	38,1 ± 2,4	36,3 ± 1,3	31,4 ± 1,1*	29,6 ± 1,3*
Мочевина в крови, ммоль/л	6,1 ± 0,4	6,7 ± 0,3	7,9 ± 0,4*	10,9 ± 0,6*
Креатинин в крови, мкмоль/л	46,4 ± 5,8	69,5 ± 4,1*	70,1 ± 5,2*	96,3 ± 11,4*
Щелочная фосфатаза в крови, ЕД/л	233,5 ± 14,6	245,8 ± 10,9	175,1 ± 8,4*	165,1 ± 5,0*
Натрий в крови, ммоль/л	143,5 ± 2,2	145,3 ± 1,7	132,1 ± 1,5*	130,4 ± 1,7*

Здесь в табл. 2, 3: * различия по сравнению с 1-й группой при $p < 0,05$.

Нефротоксическое действие солей урана в ранние сроки после острого воздействия было подтверждено определением концентрации маркеров повреждения почек: липокалина-2, КИМ-1 и β-2-микроглобулина. Наиболее значимое увеличение мочевой экскреции биомаркеров отмечено при комбинированном воздействии. При этом величина суточной протеинурии не превышала 2 верхних пределов нормальных значений.

После острого воздействия солями урана развивались следующие изменения основного обмена: снижение уровня общего белка (4-я группа), альбумина (3-я и 4-я группы), увеличение уровня мочевины (3-я и 4-я группы), креатинина (2, 3-я и 4-я группы), снижение активности щелочной фосфатазы и уровня натрия в крови (3-я и 4-я группы).

Анализ полученных результатов позволяет заключить, что через 14 сут после острого воздействия солями урана в организме животных развивались как потенциально обратимые малоспецифичные патологические изменения в основном обмене (адаптационная реакция), так и специфические в функциональном статусе почек, характеризующие канальцевые нарушения (синдром Фанкони).

Степень поражения почек зависела от пути поступления и в максимальной мере выявлялась у животных с комбинированным поражением из 4-й группы (КИМ-1).

Нарушения в работе почек, как одного из органов детоксикации, запускают каскад реакций, в результате которых может быть нарушена функциональная активность иммунцитов. Так, например, известно, что у больных с острым пиелонефритом снижается абсолютное и относительное число НК-клеток и Т-хелперов, а количество цитотоксических Т-клеток увеличивается, что приводит к снижению иммунорегуляторного индекса; повышается в крови уровень В-лимфоцитов, иммуноглобулинов класса А, М, G, продукция некоторых провоспалительных цитокинов IL-1, IL-17, TNF-α [2].

Проведенное нами экспериментальное исследование показало, что наиболее выраженные изменения со стороны показателей иммунитета выявлены при комбинированном пути поступления (интратрахеально, накожно и внутрижелудочно) токсиканта в организм. Наблюдалось снижение относительного количества CD4+ Т-лимфоцитов и соотношения CD4+/CD8+, а также увеличение CD8+ цитотоксических Т-клеток (табл. 2).

Таблица 2

Иммунологические показатели крови крыс через 14 сут после острого воздействия солями урана ($M \pm m$)

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
CD4+, %	57,60 ± 1,90	57,80 ± 2,90	56,10 ± 2,70	47,30 ± 3,90*
CD8+, %	36,20 ± 1,90	39,70 ± 1,20	37,10 ± 1,50	46,50 ± 3,90*
Иммунорегуляторный индекс	1,61 ± 0,04	1,46 ± 0,07	1,51 ± 0,05	1,07 ± 0,13*
Мононуклеары в стадии раннего апоптоза, %	1,20 ± 0,30	1,30 ± 0,30	1,20 ± 0,30	4,40 ± 0,90*
Мононуклеары в стадии позднего апоптоза, %	4,20 ± 0,80	4,10 ± 0,70	4,50 ± 0,70	11,20 ± 1,70*
Некроз иммунцитов, %	1,61 ± 0,40	4,46 ± 0,79*	8,91 ± 2,15*	15,54 ± 2,93*
TNF-α, пг/мл	13,10 ± 4,00	14,40 ± 4,40	14,60 ± 4,10	15,90 ± 4,70

У крыс из 4-й группы комбинированное воздействие привело к одновременному повреждению иммунокомпетентных клеток на различных стадиях клеточной гибели (на ранней и поздней). Апоптоз мононуклеаров, зарегистрированный через 14 сут после острого воздействия, можно расценивать как защитную реакцию, направленную на уменьшение количества как дефектных иммунцитов, так и клеток, участвующих в процессе воспаления.

У крыс 2-й и 3-й группы, получивших токсикант интрахеально или внутрижелудочно, через 14 сут после экспозиции значимых изменений изучаемых показателей не отмечалось. Воздействие солями урана привело к массовой некротической гибели иммунцитов независимо от пути поступления в организм. При этом, наиболее выраженные изменения отмечались у крыс 4-й группы при комбинированном воздействии: количество погибших клеток выросло практически в 10 раз по сравнению с группой животных, получавших плацебо. Увеличение гибели клеток за счет их некроза свидетельствует о прямом цитотоксическом действии солей урана.

В экспериментах на мышах показано, что в ранние сроки после острого воздействия ураном (как при интрахеальном, так и внутрижелудочном путях поступления) изменения показателей клеточного звена иммунитета в ответ на иммунизацию гетерологичным антигеном – эритроцитами барана отсутствовали (табл. 3). В то же время, у 50% особей 2-й группы, подвергнутых интратрахеальному воздействию, наблюдалась супрессия функциональной активности Th1-лимфоцитов. Комбинированное поступление токсиканта привело к существенной редукции активности иммунцитов, участвующих в развитии реакции ГЗТ.

Способность к синтезу антител в ответ на введение Т-зависимого антигена (эритроцитов барана) зависела от варианта поступления солей урана в организм. Так, при интратрахеальном или внутрижелудочном путях поступления наблюдалась лишь тенденция

к увеличению общего титра антител. Комбинированное воздействие оказало выраженное стимулирующее действие на продукцию антител за счет увеличения синтеза иммуноглобулина класса G (IgG). Выявленные изменения свидетельствуют о повышении функциональной активности Th2-лимфоцитов, способных активировать плазматические клетки к синтезу антител. Нельзя исключить, что в основе роста уровня IgG могут быть инфекционные заболевания органов дыхания, печени или кишечника, как правило, развивающиеся вследствие радиационного компонента воздействия. Таким образом, у мышей были отмечены разнонаправленные изменения со стороны системы иммунитета: супрессия Т-клеточного звена и активация гуморального звена.

Заключение

Проведенное экспериментальное исследование показало, что степень поражения почек зависела от пути поступления токсиканта в организм, и, в максимальной мере, была выявлена при комбинированном воздействии. Нефротоксичность характеризовалась повышением мочевой экскреции ранних биомаркеров острого повреждения канальцевого эпителия: липокалина-2, KIM-1 и β -2-микроглобулина, развитием начальной стадии острого почечного поражения с умеренной ретенцией конечных азотистых метаболитов. Показано снижение активности щелочной фосфатазы в крови через 14 сут после острого воздействия солями урана.

Со стороны иммунной системы выраженные нарушения наблюдались только при комбинированном поступлении токсиканта в организм: снижение содержания в крови Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса, увеличение цитотоксических Т-клеток, редукция функциональной активности Т-лимфоцитов, активация антителогенеза, рост числа клеток в стадиях как некроза, так и апоптоза. Превалирование процессов некроза свидетельствует о прямом цитотоксическом действии солей урана на клетки иммунной системы.

Таблица 3

Клеточный и гуморальный иммунитет мышей через 14 сут после острого воздействия солями урана (M \pm m)

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Индекс реакции ГЗТ, %	88,0 \pm 2,9	89,6 \pm 9,1	81,3 \pm 11,5	65,1 \pm 5,1*
Общий титр антител, Log ₂ T _{AT} ⁻¹	9,0 \pm 0,4	10,7 \pm 0,3	10,4 \pm 0,4	11,0 \pm 0,4*
Титр IgG, Log ₂ T _{AT} ⁻¹	7,8 \pm 0,3	9,3 \pm 0,3*	9,2 \pm 0,5*	9,7 \pm 0,3*
Титр IgM, Log ₂ T _{AT} ⁻¹	1,2 \pm 0,3	1,4 \pm 0,2	1,2 \pm 0,2	1,3 \pm 0,2

Литература

1. Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней : руководство для врачей: в 4 т. / под ред. Ф.И. Комарова. М. : Медицина, 2003. Т. 3: Болезни органов дыхания, почек, системы крови. 479 с.
2. Дранник Г.Н., Дриянская В.Е., Гайсенюк Ф.З. [и др.]. Факторы межклеточной кооперации в иммуногенезе пиелонефрита // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013. № 1. С. 13–19.
3. Медицинские лабораторные технологии : в 2 т. / под ред. А.И. Карпищенко. СПб. : Интермедика, 2002. Т. 2. 600 с.
4. Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная аналитика: в 3 т. М. : Лабиринформ–РАМЛД, 1999. Т. 2: Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. 346 с.
5. Острая почечная недостаточность: руководство. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 240 с.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М. : Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.
7. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. СПб., 2012. 48 с.
8. Способ моделирования комбинированного воздействия обедненным ураном : пат. № 2561295 Рос. Федерация, МПК G09B 23/28 / Сивак К.В., Стосман К.И., Любимшин М.М. [и др.]. Заявл. 2014126141/14, 26.06.2014 ; опубл. 27.08.2015, Бюл. № 24.
9. Шулутко Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. 4-е изд. СПб. : ЭЛБИ, 2007. 700 с.
10. Guder W.G., Heidland A. Urine Analysis // J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1986. Vol. 24. P. 611–620.
11. Nandini C.D., Sambaiah K., Salimath P.V. Dietary fibers ameliorate decreased synthesis of heparin sulfate in streptozotocin induced diabetic rats // The Journal of Nutritional Biochemistry. 2003. Vol. 14. P. 203–210.
12. Principles and methods for the assessment of nephrotoxicity associated with exposure to chemicals. EHC 119, EUR 13222. WHO, 1991. 266 p.
13. Toxicological profile for uranium, U.S. Department of health and human services – Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR. 2013. 526 p.
14. Vogel H.G. Activity on urinary tract // Drug discovery and evaluation. 2nd ed. 2002. P. 317–349.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.
Поступила 10.03.2017

Для цитирования. Сивак К.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н. Функциональное состояние почек и иммунологические нарушения при остром комбинированном воздействии обедненным ураном // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2017. № 2. С. 93–98. DOI 10.25016/2541-7487-2017-0-2-93-98.

Functional state of kidneys and immunological disorders associated with acute combined exposure to depleted uranium

Sivak K.V.¹, Stosman K.I.^{2,1}, Savateeva-Ljubimova T.N.^{1,2}

¹Institute of Influenza (Prof. Popova Str., 15/17, St. Petersburg, 197376, Russia);

²Institute of Toxicology of Federal Medico-Biological Agency (Bekhtereva Str., 1, St. Petersburg, 192019, Russia)

Konstantin Vladimirovich Sivak – PhD Biol. Sci, Head of Department, Institute of Influenza (Prof. Popova Str., 15/17, St. Petersburg, 197376, Russia), e-mail: kvsviak@gmail.com;

✉ Kira Iosifovna Stosman – PhD Biol. Sci., Senior Research Associate, Institute of Toxicology of Federal Medico-Biological Agency (Bekhtereva Str., 1, St. Petersburg, 192019, Russia); Senior Research Associate, Research Institute of Influenza (Prof. Popova Str., 15/17, St. Petersburg, 197376, Russia), e-mail: labtox6@rambler.ru;

Tat'jana Nikolaevna Savateeva-Ljubimova – Dr. Med. Sci. Prof., Leading Research Associate, Institute of Influenza (Prof. Popova Str., 15/17, St. Petersburg, 197376, Russia); Leading Research Associate, Institute of Toxicology of Federal Medico-Biological Agency (Bekhtereva Str., 1, St. Petersburg, 192019, Russia), e-mail: drugs_safety@mail.ru.

Abstract

Relevance. The relationship between the uranium exposure and human health is debated. The exposure to depleted uranium is possible at uranium mining and processing enterprises, as well as during military conflicts. Depleted uranium is a polytropic toxic substance that can cause not only irreversible damage to the kidneys, but also disrupt the functional activity of various compartments of the immune system.

Intention. The main purpose of the work is to examine the kidneys and the immune system after an acute combined exposure to depleted uranium.

Methods. The study involved 40 outbred rats and 80 mice CBA. The functional activity of kidneys and the immune system was assessed after an acute exposure to depleted uranium salts. Soluble uranium salts were administered intratracheally, intragastrically and via combined intratracheal + intragastric + cutaneous routes.

Results and Discussion. Metabolic disorders with predominant renal damage were observed (reduced total serum protein, sodium, albumin and alkaline phosphatase activity, increased urea and creatinine levels). Uranium had nephrotoxic effects. The uranium exposure increased the urine concentration of lipocalin-2, KIM-1 and β -2 microglobulin. According to the results, T-helpers and immunoregulatory index were reduced, CD8+ T-cell activity was increased, as well as the frequency of early and late apoptotic and necrotic death of immune cells, and antibody production. Reduction of T-cell functional activity was also observed.

Conclusion. The results can be used to conduct medical examinations in persons affected by depleted uranium, as well as to improve the effectiveness of early diagnosis of the consequences of uranium exposure.

Keywords: toxicology, depleted uranium, renal toxicity, immunotoxicity.

References

1. *Differentsial'naya diagnostika i lechenie vnutrennikh boleznei* [Differential diagnosis and treatment of internal diseases]. In 4 Vol. Ed. F.I. Komarov. Moskva. 2003. Vol. 3: *Bolezni organov dykhaniya, pochetk, sistemy krovi* [Diseases of the respiratory system, kidneys, and blood system]. 479 p. (In Russ.)
2. Drannik G.N., Driyanskaya V.E., Gaisenyuk F.Z. [et al.]. *Faktory mezhekletochnoi kooperatsii v immunogeneze pielonefrita* [Factors intercellular cooperation in immunogenesis pyelonephritis]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* [Immunopathology, allergology, infectology]. 2013. N 1. Pp. 13–19. (In Russ.)
3. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii* [Medical laboratory technology]. In 2 Vol. Ed. Karpishchenko. Sankt-Peterburg. 2002. Vol. 2. 600 p. (In Russ.)
4. Men'shikov V.V. *Klinicheskaya laboratornaya analitika* [Clinical laboratory analysis]. In 3 Vol. Moskva. 1999. Vol. 2: *Chastnye analiticheskie tekhnologii v klinicheskoi laboratorii* [Separate analytical techniques in the clinical laboratory]. 346 p. (In Russ.)
5. *Ostraya pochechnaya nedostatochnost* [Acute renal failure]. Moskva. 2010. 240 p. (In Russ.)
6. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products]. Moskva. 2012. Pt. 1. 944 p. (In Russ.)
7. *Direktiva 2010/63/EU evropejskogo parlamenta i soveta evropejskogo sojuza po ohrane zhivotnykh, ispol'zuemykh v nauchnykh celjah* [Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and the Council of the European Union on protection of animals used for scientific purposes]. Sankt-Peterburg. 2012. 48 p. (In Russ.)
8. *Sposob modelirovaniya kombinirovannogo vozdeistviya obednennym uranom* [The method of modeling the combined effects of depleted uranium] : patent 2561295 RU, MPI G09B 23/28. Sivak K.V., Stosman K.I., Lyubishin M.M. [et al.]. Application 2014126141/14, 26.06.2014. Published 27.08.2015, newsletter N 24. (In Russ.)
9. Shulutko B.I., Makarenko S.V. *Standarty diagnostiki i lecheniya vnutrennikh boleznei* [Diagnostic standards and treatment of internal diseases]. Sankt-Peterburg. 2007. 700 p. (In Russ.)
10. Guder W.G., Heidland A. *Urine Analysis. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1986. Vol. 24. Pp. 611–620.
11. Nandini C.D., Sambaiah K., Salimath P.V. *Dietary fibers ameliorate decreased synthesis of heparin sulfate in streptozotocin induced diabetic rats. The Journal of Nutritional Biochemistry.* 2003. Vol. 14. Pp. 203–210.
12. *Principles and methods for the assessment of nephrotoxicity associated with exposure to chemicals.* EHC 119, EUR 13222. WHO, 1991. 266 p.
13. *Toxicological profile for uranium, U.S. Department of health and human services – Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR.* 2013. 526 p.
14. Vogel H.G. *Activity on urinary tract. Drug discovery and evaluation.* 2nd ed. 2002. Pp. 317–349.

Received 10.03.2017

For citing: Sivak K.V., Stosman K.I., Savateeva-Ljubimova T.N. *Funktsional'noe sostoyanie pochetk i immunologicheskie narusheniya pri ostrom kombinirovannom vozdeistvii obednennym uranom. Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh.* 2017. N 2. Pp. 93–98. (In Russ.)

Sivak K.V., Stosman K.I., Savateeva-Ljubimova T.N. *Functional state of kidneys and immunological disorders associated with acute combined exposure to depleted uranium. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations.* 2017. N 2. Pp. 93–98. DOI 10.25016/2541-7487-2017-0-2-93-98.