

# НЕФРО- И ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ УРАНИЛА АЦЕТАТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ 18-НЕДЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ

К.В. Сивак<sup>1</sup>, К.И. Стосман<sup>1,2</sup>,  
Т.Н. Саватеева-Любимова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А.Смородинцева» Минздрава России Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУН ИТ ФМБА России Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

**В** работе представлены результаты экспериментального исследования гепато- и нефротоксичности уранила ацетата дигидрата (УА) при хроническом 18-ти недельном внутрижелудочном введении в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг по элементу. Исследование выполнено на 45 беспородных крысах самцах. Выявлено дозозависимое изменение лабораторных биохимических показателей крови и мочи у крыс, получавших токсикант. Нефротоксичность характеризовалась множественными нарушениями функций проксимальных и дистальных канальцев, клубочков нефронов. Патологоанатомическое исследование выявило грубые нарушения гистархитектуры печени и почек у крыс, получавших УА в дозе 5,0 мг/кг. В печени имели место неравномерные регенераторные явления в виде нуклеомегалии, развитие зернистой белковой дистрофии различной степени выраженности местами вплоть до некроза, перипортальной лимфогистиоцитарной инфильтрации и перипортального фиброза. В почках - развитие хронического диффузного тубулоинтерстициального нефрофиброза со значительной лимфоплазматической инфильтрацией, атрофией эпителия проксимальных и дистальных канальцев, кистозной трансформацией паренхимы почек.

**Ключевые слова:** уранила ацетат, гепатотоксичность, нефротоксичность, хроническое воздействие.

Цит.: К.В. Сивак, К.И. Стосман, Т.Н. Саватеева-Любимова. Нефро- и гепатотоксические эффекты уранила ацетата при хроническом 18-недельном введении крысам. Токсикологический вестник. 2021; 2: 51-57.

**Введение.** Урановая интоксикация характеризуется повреждением различных органов и систем, главным образом органов детоксикации. За последние 20 лет опубликовано большое количество научных статей, посвященных изучению токсических эффектов, наблюдаемых у животных при воздействии обедненного урана (ОУ). Даже однократное введение крысам соединений ОУ приводит к различным метаболическим расстройствам обмена веществ с преимущественным нарушением работы почек (увеличение уровня альбумина, мочевины и креатинина, повышение в моче концентрации липокалина-2, КИМ-1 и β-2-микроглобулина) [1]. Существующие

данные по нефротоксичности, обусловленной длительным воздействием ОУ, носят противоречивый характер. Так, одни авторы не наблюдали какой-либо выраженной дисфункции почек [2]. В тоже время есть сведения о наличии положительной корреляционной связи между содержанием урана и уровнями β-2-микроглобулина и гамма-глутамилтрансферазы в моче, уровнем мочевины и креатинина в крови крыс [3 – 5]. У мышей линии C57BL/6J через 4 месяца после введения уранила нитрата повышались концентрация урана в почках и уровень креатинина в сыворотке крови [6]. У крыс и мышей отмечалось усиление перекисного окисления липидов

**Сивак Константин Владимирович (Sivak Konstantin Vladimirovich)**, кандидат биологических наук, заведующий отделом доклинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, kvsivak@gmail.com;

**Стосман Кира Иосифовна (Stosman Kira Iosifovna)**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН ИТ ФМБА России, старший научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, labtox6@rambler.ru;

**Саватеева-Любимова Татьяна Николаевна (Savateeva-Lubimova Tatyana Nikolaevna)**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, drugs\_safety@mail.ru.

(ПОЛ) в почках [7]. Другие исследователи наблюдали снижение ПОЛ в печени и почках при введении крысам уранила нитрата в течение 9 месяцев. Длительная экспозиция ОУ приводила к существенному дозозависимому повышению уровня глутатиона в почках и печени [2]. Gueguen Y. с соавторами показали, что у крыс после воздействия уранила нитрата в течение 9 месяцев никаких гепатотоксических или нефротоксических эффектов не наблюдалось [8].

При изучении гепатотоксичности соединений ОУ, в одних работах выявлено снижение активности АлАТ, АсАТ и повышение уровня холестерина [9]. Другими исследователями не отмечено изменений активности вышеперечисленных ферментов и ЩФ при поступлении ОУ в течение 9 месяцев [10, 11]. Хроническое введение токсиканта животным приводило к жировому перерождению печени, полиморфизму и вакуолизации ядер клеток, нарушению углеводного обмена [12]. При введении уранила нитрата крысам в течение 1 – 18 месяцев было выявлено снижение экспрессии гена СУР3А – одного из наиболее важных ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков [11].

*Целью работы* явилось изучение нефрото- и гепатотоксических эффектов уранила ацетата при хроническом 18-ти недельном введении крысам.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальное исследование проведено в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными [13]. Работа выполнена на 45 беспородных крысах с массой тела 160-190 г, полученных из ФГУП «ПЛЖ «Рапполово» – НИЦ «Курчатовский институт». В качестве токсиканта использовали уранила ацетат дигидрат ( $UO_2(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ , CAS №. 6159-44-0), который вводили 1 раз в сутки внутрижелудочно через атравматический металлический зонд в течение 18 недель. Животные были разделены на группы: 1 группа – особи, которым вводили плацебо (воду очищенную, 10 мл/кг),  $n=15$ ; 2 группа – особи, которым вводили УА в дозе 0,5 мг/кг/сут по элементу,  $n=15$ ; 3 группа – особи, которым вводили УА в дозе 5,0 мг/кг/сут по элементу,  $n=15$ .

Суточную мочу собирали в обменных клетках Techniplast (Италия). Анализ мочи проводили на мочеовом анализаторе Aution Eleven (Япония). Микроскопический анализ мочи исследовали в центрифугированном при  $400 \times g$  осадке с суправитальной окраской по Штернгеймеру на микроскопе Leica DM1000 (Германия). В суточной моче и сыворотке крови определяли концентрацию креатинина методом Яффе на анализаторе UriSCAN-БК (Россия). Клиренс эндогенного креатинина рассчитывали по соотношению уровня креатинина в крови и моче, а также минутно-

го диуреза [14]. Определяли концентрационный индекс по осмолярности и креатинину. Количественное определение коллагена в моче проводили с использованием набора Sircol soluble collagen assay (Biocolor, Великобритания). Биохимические показатели сыворотки крови (полученной при декапитации анестезированных животных) и мочи определяли с помощью готовых наборов (Randox, Великобритания; Immundiagnostik, Германия) на анализаторе KeyLab Automatic Analyzer (Италия); фибриноген и уровень продуктов деградации фибрина (ПДФ) на гемокоагулометре Diagon COAG 4D [15–18]. Концентрацию электролитов измеряли на анализаторе E-Lyte (НТС, США). Гистологическое исследование ткани печени и почек (по 5 особей из каждой группы) проводили после фиксации в 10% нейтральном забуференном формалине, стандартной проводки по спиртам, заливки в парафиновые блоки. Гистологические препараты изготавливали толщиной 5 мкм, стандартно окрашивали гематоксилином и эозином. Световую микроскопию выполняли на микроскопе Leica DM1000 (Германия).

Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ «GraphPadPrism 6.0» (США). Проверку на нормальность распределения осуществляли методом Шапиро-Уилка. Для выявления различий использовали непараметрические критерии Краскала-Уоллиса, Данна и считали значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Данные в таблицах представлены в виде среднего и его ошибки ( $M \pm m$ ).

**Результаты и обсуждение.** Пероральная абсорбция растворимых соединений урана из желудочно-кишечного тракта крыс составляет не более 1 %. В связи с этим ожидаемая доза поступления при внутрижелудочном введении УА составляла для дозы 0,5 мг/кг – 5 мкг/кг/сут и для дозы, в 10 раз её превышающей, – 50 мкг/кг/сут. Суммарное расчётное количество абсорбированного на конечную точку (126-е сутки) из ЖКТ крыс урана составило: для дозы 0,5 мг/кг – 630 мкг/кг (при конверсии в активность 246 пико-Кюри или 9091 мБк) и для дозы 5 мг/кг – 6300 мкг/кг (2457 пико-Кюри или 90909 мБк). Клиническая картина хронического отравления характеризовалась следующими симптомами: отставание в наборе массы тела (доза 0,5 мг/кг – 4 из 15 особей; доза 5,0 мг/кг – 9 из 15 особей), локальное выпадение шерсти (доза 5,0 мг/кг – у 3 особей из 15), изменение цвета когтей (доза 5,0 мг/кг – у 6 особей из 15). В группе крыс, получавших УА в дозе 5,0 мг/кг, погибла 1 крыса на 15-й неделе введения. Патологоанатомическое вскрытие установило наличие тромбоза сосудов сердца (vasa vasorum) с развитием острой сердечной недостаточности и отёка лёгких.

Анализ функциональной активности почек

и биохимических показателей в моче показал, что у отравленных крыс имели место множественные нарушения функций гломерулярного и тубулоинтерстициального компонента: угнетение транспортных систем канальцев, повреждение мембран клубочков и хроническое воспаление. Микроскопическое исследование мочевых осадков выявило наличие микрогематурии (в основном за счёт дисморфных микроцитарных эритроцитов), лейкоцитурии (табл. 1).

Отмечено снижение кислотности мочи (рН более 6,6). Изменения в показателях проницаемости гломерулярной мембраны, степени инфильтрации почек лейкоцитами (лейкоцитурия) и глюкозурии носили дозозависимый характер. Протеинурия достоверно была более выражена у крыс, получавших УА в дозе 5 мг/кг. Известно, что уран ингибирует натрий-зависимый транспорт глюкозы и фосфата, а также гексокиназу в почках [19]. Поскольку уровень глюкозы в крови составлял меньше 10 ммоль/л, то появление глюкозы в моче было следствием недостаточности транспортных систем в канальцах почек. Протеинурия, вероятнее всего, зависела от снижения реабсор-

бционной способности эпителия проксимальных отделов канальцев в отношении профильтрованного в клубочках белка, и повышения проницаемости стенки (главным образом, базальных мембран) клубочковых капилляров для белков плазмы крови. Выявлено дозозависимое снижение фильтрационной и концентрирующей функции клубочкового и канальцевого аппарата почек крыс. При недостоверных различиях в величине суточного диуреза у крыс наблюдалось снижение концентрационной функции почек, что характеризовалось умеренной гипостенурией, снижением концентрационного индекса по осмолярности вследствие недостаточности транспортных систем в канальцах почек. Также имело место уменьшение концентрационного индекса по креатинину и, соответственно, величины клиренса креатинина (повреждение клубочков нефронов). При оценке специфических маркеров нефротоксичности в моче крыс выявлено достоверное дозозависимое увеличение выведения с мочой растворимого коллагена (табл. 1). Продemonстрированные патологические изменения в анализе мочи и функциональных показателях

Таблица 1

**Влияние хронического отравления УА на показатели функционального состояния почек и мочи у крыс (M±m)**

Изучаемые показатели	Экспериментальная группа		
	Плацебо	УА, 0,5 мг/кг	УА, 5,0 мг/кг
Диурез, мл/сут	11,60±2,10	15,47±1,87	11,61±1,74
Креатинин, ммоль/л	4,50±0,96	5,12±0,48	3,68±0,72
КИ по креатинину, у.ед.	76,39±15,76	62,38±13,65	33,40±8,33*
Клиренс креатинина, мл/мин/кг	3,08±0,35	3,35±0,23	1,34±0,14*
КИ по осмолярности, у.ед.	4,94±0,12	4,52±0,16*	3,55±0,08*
рН, ед.	6,15±0,09	6,87±0,06*	6,88±0,06*
Уд.вес, г/мл	1,040±0,001	1,020±0,002*	1,022±0,003*
Белок, г/л	1,53±0,23	1,64±0,19	4,05±0,79*
Белок, г/ммоль креатинина	0,31±0,03	0,33±0,03	1,11±0,10*^
Коллаген, мг/ммоль креатинина	8,37±0,96	119,96±7,29*	592,23±67,29*
Билирубин, мг/дл	0	0,87±0,24*	1,45±0,32*
Глюкоза, мг/дл	2,20±1,47	16,73±8,12	98,64±41,77*^
Эритроциты, кл/мкл	31,34±16,00	699,68±191,55*	716,34±231,69*
Лейкоциты, кл/мкл	25,00±9,13	183,30±49,26*	377,27±64,09*^

Примечания: Здесь и в таблице 2 \* – Различия между показателями значимы по сравнению с группой плацебо,  $p < 0,05$ , ^ – Различия между показателями значимы по сравнению с дозой 0,5 мг/кг,  $p < 0,05$

почек свидетельствовали о развитии преимущественного нарушения транспортных функций канальцев, смешанного типа протеинурии и деструктивно-воспалительных процессов.

Появление патологических концентраций билирубина у крыс в моче косвенно указывало на паренхиматозное повреждение печени. В сыворотке крови крыс было выявлено, что с увеличением дозы токсиканта снижалась активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и повышалась аспаратаминотрансфераза (фосфатазно-трансаминазная диссоциация), при этом активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) находилась в пределах значений контрольной группы. Учитывая способ получения крови у лабораторных животных (декапитация), происхождение повышенной активности аспаратаминотрансферазы (АсАТ) могло быть как из печени (признак гепатотоксичности), так и скелетных мышц (условия эвтанази). У животных из опытных групп установлено статистически достоверное, но клиниче-

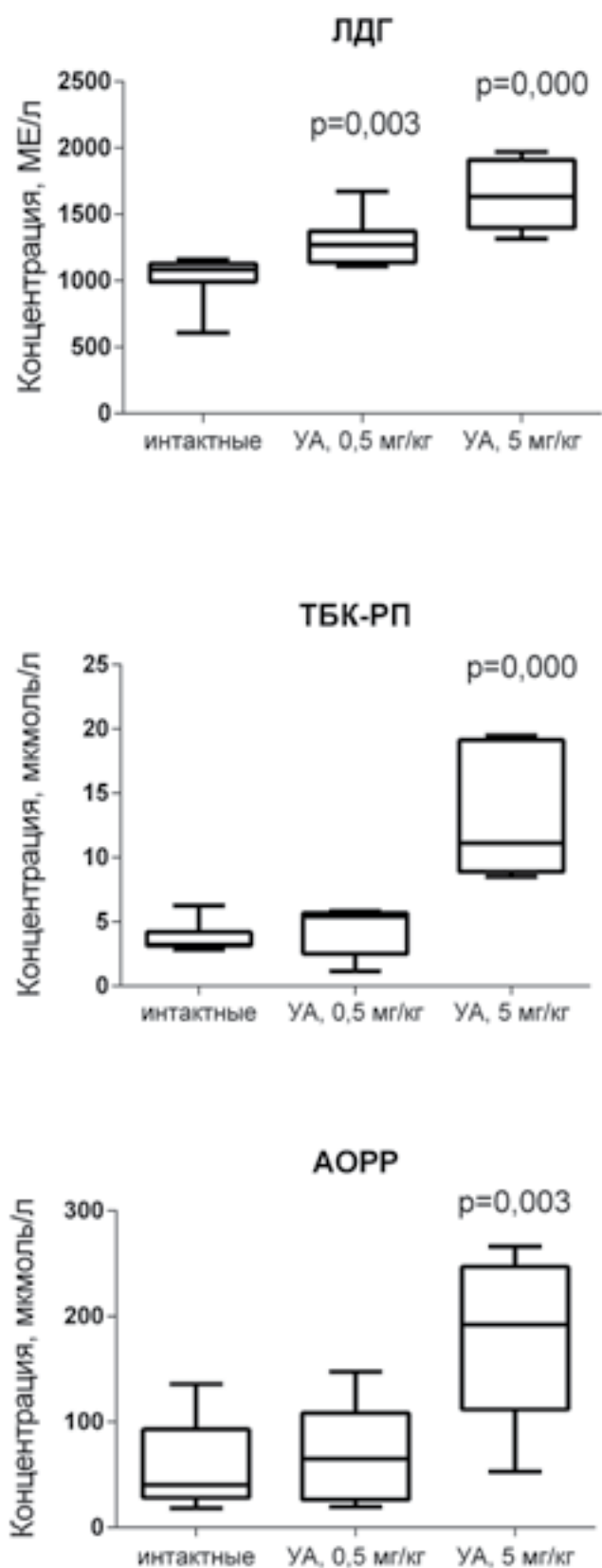
ски несущественное увеличение уровня глюкозы в крови. Развитие диспротеинемии характеризовалось статистически достоверным снижением уровня общего белка и альбумина, однако в % значении происходило снижение фракции глобулинов в крови вследствие угнетения белок-синтетической функции печени. Была отмечена тенденция к увеличению синтеза фибриногена, как белка «острой» фазы (табл. 2). Выявлено дозозависимое увеличение продукции орозомукоида (кислого  $\alpha 1$ -гликопротеина) в ответ на введение УА, а также умеренное увеличение продуктов деградации фибрина (ПДФ), характерных для хронического воспаления или тромбоза. С увеличением дозы УА развивалась гипонатриемия и гиперазотемия за счёт азота мочевины. Из-за высокой внутригрупповой дисперсии повышение уровня креатинина в крови не было статистически достоверным.

Отмечено повышение активности в крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (рис. 1). У животных,

Таблица 2

**Влияние хронического 18-недельного внутрижелудочного введения УА на биохимические показатели в крови крыс ( $M \pm m$ )**

Изучаемые показатели	Экспериментальная группа		
	Плацебо	УА, 0,5 мг/кг	УА, 5,0 мг/кг
ЩФ, Ед/л	264,99±23,60	214,39±31,67	166,89±18,07*
АлАТ, МЕ/л	35,19±2,12	35,81±1,79	39,20±2,42
АсАТ, МЕ/л	103,38±6,38	179,75±9,02*	159,13±8,52*
Глюкоза, ммоль/л	4,31±0,53	5,83±0,30*	9,52±0,47*
Билирубин, мкмоль/л	13,88±0,34	14,43±0,04*	19,80±1,08*
Холестерин, ммоль/л	1,12±0,10	2,22±0,10*	2,17±0,13*
Триглицериды, ммоль/л	0,32±0,40	0,48±0,07	0,61±0,07*
Общий белок, г/л	68,95±1,74	55,82±2,22*	53,72±1,26*
Альбумин, г/л	41,71±0,90	36,98±1,04*	39,19±0,37*
Орозомукоид, мг/л	30,66±7,0	60,24±19,59	190,31±88,72*
Фибриноген, г/л	4,03±0,57	4,53±0,58	5,26±0,35
ПДФ, мг/дл	228,79±19,80	306,60±18,62*	380,94±71,70*
Креатинин, мкмоль/л	41,79±5,30	82,80±20,00	139,25±33,79
Мочевина, ммоль/л	5,28±0,26	7,41±0,36*	9,43±0,39* <sup>^</sup>
Калий, ммоль/л	3,96±0,31	3,99±0,24	4,03±0,26
Натрий, ммоль/л	145,77±1,38	143,79±2,35	128,34±2,25* <sup>^</sup>

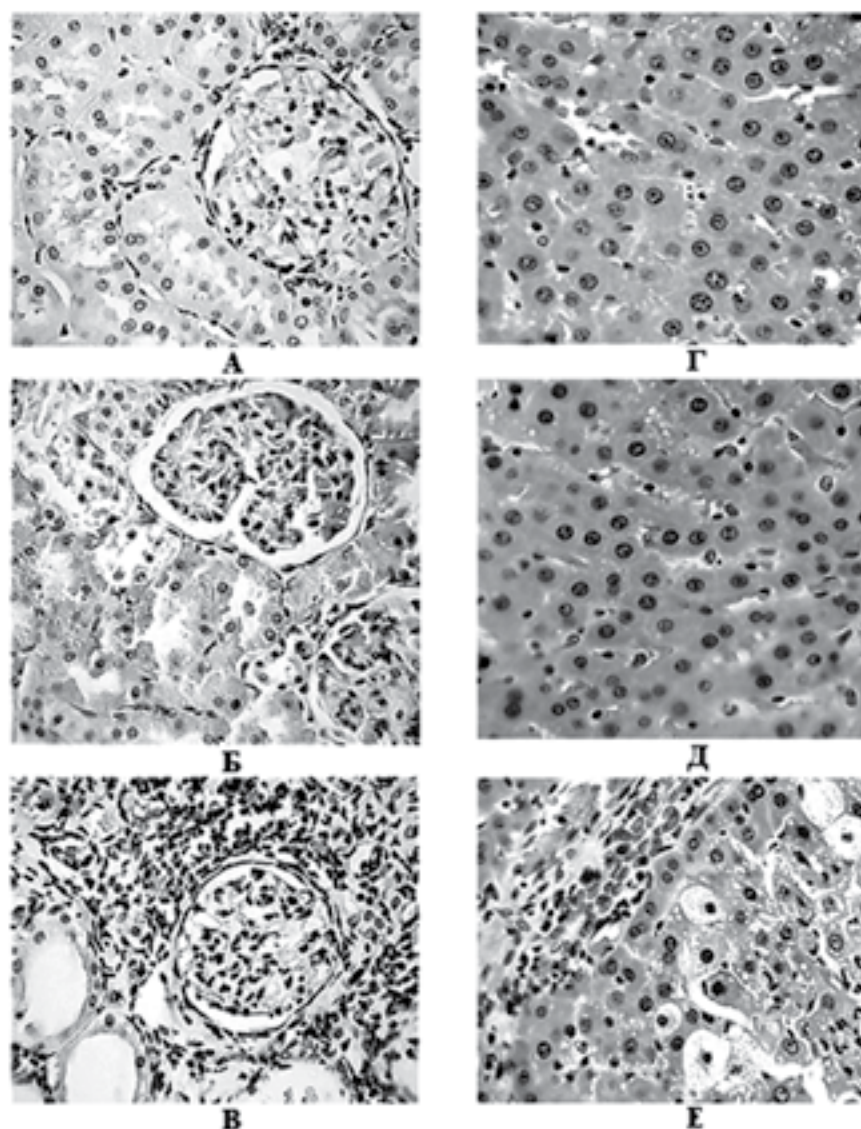


**Рис. 1.** Влияние хронического 18-ти недельного внутрижелудочного введения УА на активность ЛДГ, уровень ТБК-РП и АОРР в крови крыс

которым вводили УА в дозе 5 мг/кг, наблюдалось нарастание уровня продуктов перекисного окисления липидов (ТБК-РП), продуктов глубокого окисления белков (АОРР), в норме элиминируемых почками и системой антиоксидантной защиты организма.

Причиной повышения АОРР является активация миелопероксидазной выработки гипохлорита, что ведет к окислению белков до протеинхлораминов и далее до карбонильных производных, а также окисление тирозиновых остатков до дитирозина, ковалентно сшивающего разные цепи белковой спирали [20]. Это приводит к модификации белков и изменению их физико-химических (денатурация) и физиологических (угнетение протеолиза, антигенность) свойств. АОРР из крови могут захватываться клетками канальцев и клубочков, что ведет к внутриклеточному повышению содержания АОРР, может индуцировать апоптоз подоцитов и приводить к протеинурии [21]. Другим негативным следствием этого процесса является активация ренин-ангиотензиновой системы и повышение системного артериального давления [22, 23]. В совокупности все эти эффекты избыточной аккумуляции АОРР в крови можно рассматривать как один из механизмов нарушения функции почек, а также маркера задержки патологических форм белков крови при токсической нефропатии, наблюдаемой при длительном воздействии УА. Эти изменения могут быть обусловлены как прямым токсическим и радиологическим, так и опосредованным действием токсиканта.

Морфологические особенности строения почек и печени крыс из всех групп отражены на рисунке 2. Патологоанатомическое исследование показало, что в группах крыс, получавших плацебо (рис. 2, А, Г) и УА в дозе 0,5 мг/кг (рис. 2, Б и Д), изменения отсутствовали или были незначительными. Гистологическое исследование печени и почек выявило грубые нарушения морфологии только у крыс, получавших УА в дозе 5,0 мг/кг (рис. 2, В и Е), что подтверждало патологические изменения лабораторных показателей (табл. 2). В печени отмечали неравномерные регенераторные явления в виде нуклеомегалии, развитие зернистой белковой дистрофии различной степени выраженности местами вплоть до некроза, перипортальной лимфогистиоцитарной инфильтрации и перипортального фиброза. В почках выявлено развитие хронического тубулоинтерстициального (перигломерулярного и перитубулярного) нефрофиброза со значительной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, атрофией эпителия проксимальных и дистальных канальцев, кистозной трансформацией паренхимы почек. Выявленность нефрофиброза, видимая при гистологическом исследовании срезов почек,



**Рис. 2.** Гистологическое строение почек и печени крыс при хроническом 18-ти недельном внутрижелудочном воздействии УА на крыс. А-В: строение почек, ув. 400х. Г-Е: строение печени, ув. 400х. Окраска гематоксилин-эозин. Объяснения в тексте.

коррелировала с повышенной мочевой экскрецией коллагена, а лейкоцитарная инфильтрация интерстиция – с величиной лейкоцитурии (табл. 1).

**Заключение.** В хроническом 18-недельном эксперименте внутрижелудочное введение уранила ацетата в дозах 0,5 и 5 мг/кг/сут по элементу  $^{238}\text{U}$  обусловило у подопытных животных выраженное гепато- и нефротоксическое действие, обнаруживаемое как по данным клинико-биохимического анализа крови и мочи (в дозах 0,5 и 5 мг/кг), так и по результатам гистопатологического исследования ткани печени и почек (в дозе 5 мг/кг).

Развитие диспротеинемии происходило на фоне угнетения белковосинтетической функции печени. Выявлено дозозависимое увеличение

продукции оромукоида (кислого  $\alpha 1$ -гликопротеина,  $p=0,029$  и  $p=0,002$ , для доз 0,5 и 5 мг/кг, соответственно), а также увеличение уровня АОРР ( $p=0,046$  и  $p=0,003$  для доз 0,5 мг/кг и 5 мг/кг, соответственно). В ответ на хроническое введение УА в крови животных происходило формирование пула уремических токсинов.

С увеличением дозы УА наблюдали снижение активности ЩФ ( $p=0,006$ ) и увеличение активности АсАТ ( $p=0,001$ ), также отмечали повышение уровня триглицеридов, статистически достоверное, но клинически незначительное увеличение уровня глюкозы в крови крыс ( $p=0,036$  и  $p=0,001$  по сравнению с группой контроля для доз 0,5 мг/кг и 5 мг/кг, соответственно). В печени крыс, получавших УА в дозе 5 мг/кг, отмечали нерав-

номерные регенераторные явления, развитие дистрофии гепатоцитов различной степени выраженности, перипортальной лимфогистиоцитарной инфильтрации и перипортального фиброза.

Нефротоксичность характеризовалась прогрессирующим нарушением множества функций проксимальных и дистальных канальцев, а также клубочков нефронов. Выявлено развитие почечного канальцевого ацидоза, увеличение выделения с мочой компонентов соединитель-

нотканного матрикса как маркеров развития интерстициального нефрофиброза (коллагена,  $p=0,001$ ). Наблюдалось дозозависимое снижение фильтрационной и концентрационной функций клубочкового и канальцевого аппарата почек крыс. Гистопатологическое исследование почек крыс (УА в дозе 5 мг/кг) выявило развитие хронического тубулоинтерстициального нефрофиброза со значительной лимфоплазмозитарной инфильтрацией, атрофией эпителия канальцев и кистозной трансформацией паренхимы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Сивак К.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н. Функциональное состояние почек и иммунологические нарушения при остром комбинированном воздействии обедненным ураном. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2017; 2: 93-8 (in Russian).
2. Poisson C., Stefani J., Mannens L., Delissen J., Suhard D., Tessier C., Dublineau I., Gueguen Y. Chronic uranium exposure dose-dependently induces glutathione in rat without any nephrotoxicity. Free Radical research. 2014; 48 (10): 1218-31 (in English).
3. Zhu G., Xiang X., Chen X., Wang L., Hu H., Weng S. Renal dysfunction induced by long-term exposure to depleted uranium in rats. Arch Toxicol. 2009; 83: 37-46 (in English).
4. Selden A. I., Lundholm C., Edlund B., Hogdahl C., Ek B. M., Bergstrom B. E., Ohlson C. G. Nephrotoxicity of uranium in drinking water from private drilled wells. Environ. Res. 2009; 109: 486-94 (in English).
5. Zamora M. L., Zielinski J. M., Moodie G. B., Falcomer R. A., Hunt W. C., Ca-pello K. Uranium in drinking water: renal effects of longterm ingestion by an aboriginal community. Arch. Environ. Occup. Health. 2009; 64: 228-41 (in English).
6. Taulan M., Paquet F., Maubert C., Delissen O., Demaille J., Romey M.-C. Renal toxicogenomic response to chronic uranyl nitrate insult in mice. Environ. Health Perspectives. 2004; 112 (16): 1628-35 (in English).
7. Yuhui Hao, Jiong Ren, Jing Liu, Shenglin Luo, Ting Ma, Rong Lim, Yongping Su. The protective role of zinc against acute toxicity of depleted uranium in rats. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2012; 111: 402-10 (in English).
8. Gueguen Y., Rouas C., Monin A., Manens L., Stefani J., Delissen O. et al. Molecular, cellular, and tissue impact of depleted uranium on xenobiotic-metabolizing enzymes. Arch Toxicol. 2014; 88: 227-39 (in English).
9. Taha J. A Taha, Abdul Razak N. Khudayar, Zeinab A. J.R Al-Ali. Some hematological and bio chemical evaluation of sheep reared in areas exposed to depleted uranium. Bas.J.Vet.Res. 2009; 8 (1). - electronic publication.
10. Dublineau I., Souidi M., Gueguen Y. et al. Unexpected lack of deleterious effects of uranium on physiological systems following a chronic oral intake in adult rat. Biomed Res Int. 2014; 2014: 24 (in English).
11. Gueguen Y., Rouas C., Monin A. et al. Molecular, cellular, and tissue impact of depleted uranium on xenobiotic-metabolizing enzymes. Arch Toxicol. 2014; 88: 227-39 (in English).
12. Калистратова В.С., ред. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. М.: Издательство ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 2012 (in Russian).
13. Директива 2010/63/EU европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. СПб., 2012 (in Russian).
14. 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; 14: 203-10 (in English).
15. Mazaheri M., Samaie A., Semnani V. Renal tubular dysfunction measured by N-acetyl-beta-glucosaminidase/ Creatinine activity index in children receiving antiepileptic drugs: a randomized controlled trial. Italian Journal of Pediatrics. 2011; 37(21): 4 (in English).
16. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Khoa T.N. et al. Advanced Oxidation Protein Products as Novel Mediators of Inflammation and Monocyte activation in chronic Renal Failure. The Journal of Immunology. 1998; 161: 2524-32 (in English).
17. Карпшченко А.И., ред. Медицинские лабораторные технологии. т. 2. СПб: Интермедика, 2002 (in Russian).
18. Imamura K., Maruyama T., Okabe H., Shimada H., Otagiri M. A simple and rapid fluorimetric determination method of a-1-acid glycoprotein in serum using quinaldine red. Pharmaceutical Research. 1994; 11(4):566-70 (in English).
19. Сивак К.В. Механизмы нефропатологии токсического генеза. Патогенез. 2019; 17(2): 16 - 29 (in Russian).
20. Демидчик Л.А., Бейникова И.В., Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Бакирова Р.Е., Клюев Д.А., Утибаева Р.А. Окисленные белки в крови больных с острым отравлением уксусной кислотой. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018; 5-1: 82-6 (in Russian).
21. Cao W., Hou F.F., Nie J. AOPPs and the progression of kidney disease. Kidney Int Suppl. 2014; 4(1): 102-6 (in English).
22. Zhou L.L., Hou F.F., Wang G.B., Yang F., Xie D., Wang Y.P., Tian J.W. A accumulation of advanced oxidation protein products induces podocyte apoptosis and deletion through NAD PH-dependent mechanisms. Kidney Int. 2009; 76:1148-60 (in English).
23. Cao W., Xu J., Zhou Z.M., Wang G.B., Hou F.F., Nie J. Advanced oxidation protein products activate intrarenal renin-angiotensin system via a CD 36-mediated, redox-dependent pathway. Antioxid Redox Signal. 2013; 18: 19-35 (in English).

## REFERENCES::

1. Sivak K.V., Stosman K.I., Savateeva-Ljubimova T.N. Functional state of kidneys and immunological violations in acute combined effects of depleted uranium. Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situaciyah. 2017; 2: 93-8 (in Russian).
2. Poisson C., Stefani J., Mannens L., Delissen J., Suhard D., Tessier C., Dublineau I., Gueguen Y. Chronic uranium exposure dose-dependently induces glutathione in rat without any nephrotoxicity. Free Radical research. 2014; 48 (10): 1218-31 (in English).
3. Zhu G., Xiang X., Chen X., Wang L., Hu H., Weng S. Renal dysfunction induced by long-term exposure to depleted uranium in rats. Arch Toxicol. 2009; 83: 37-46 (in English).
4. Selden A. I., Lundholm C., Edlund B., Hogdahl C., Ek B. M., Bergstrom B. E., Ohlson C. G. Nephrotoxicity of uranium in drinking water from private drilled wells. Environ. Res. 2009; 109: 486-94 (in English).
5. Zamora M. L., Zielinski J. M., Moodie G. B., Falcomer R. A., Hunt W. C., Ca-pello K. Uranium in drinking water: renal effects of longterm ingestion by an aboriginal community. Arch. Environ. Occup. Health. 2009; 64: 228-41 (in English).
6. Taulan M., Paquet F., Maubert C., Delissen O., Demaille J., Romey M.-C. Renal toxicogenomic response to chronic uranyl nitrate insult in mice. Environ. Health Perspectives. 2004; 112 (16): 1628-35 (in English).
7. Yuhui Hao, Jiong Ren, Jing Liu, Shenglin Luo, Ting Ma, Rong Lim, Yongping Su. The protective role of zinc against acute toxicity of depleted uranium in rats. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2012; 111: 402-10 (in English).
8. Gueguen Y., Rouas C., Monin A., Manens L., Stefani J., Delissen O. et al. Molecular, cellular, and tissue impact of depleted uranium on xenobiotic-metabolizing enzymes. Arch Toxicol. 2014;88: 227-39 (in English).
9. Taha J. A Taha, Abdul Razak N. Khudayar, Zeinab A. J.R Al-Ali. Some hematological and bio chemical evaluation of sheep reared in areas exposed to depleted uranium. Bas.J.Vet. Res. 2009; 8 (1). - electronic publication.
10. Dublineau I., Souidi M., Gueguen Y. et al. Unexpected lack of deleterious effects of uranium on physiological systems following a chronic oral intake in adult rat. Biomed Res Int. 2014; 2014: 24 (in English).
11. Gueguen Y., Rouas C., Monin A. et al. Molecular, cellular, and tissue impact of depleted uranium on xenobiotic-metabolizing enzymes. Arch Toxicol. 2014; 88: 227-39 (in English).
12. Калистратова В.С., ред. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. М.: Издательство ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 2012 (in Russian).
13. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union for the protection of animals used for scientific purposes. СПб., 2012. (in Russian).
14. 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; 14: 203-10 (in English).
15. Mazaheri M., Samaie A., Semnani V. Renal tubular dysfunction measured by N-acetyl-beta-glucosaminidase/ Creatinine activity index in children receiving antiepileptic drugs: a randomized controlled trial. Italian Journal of Pediatrics. 2011; 37(21): 4 (in English).
16. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Khoa T.N. et al. Advanced Oxidation Protein Products as Novel Mediators of Inflammation and Monocyte activation in chronic Renal Failure. The Journal of Immunology. 1998; 161: 2524-32 (in English).
17. Карпшченко А.И., ред. Medical laboratory technology. T.2. SPb: Интермедика, 2002 (in Russian).
18. Imamura K., Maruyama T., Okabe H., Shimada H., Otagiri M. A simple and rapid fluorimetric determination method of a-1-acid glycoprotein in serum using

- quinaldine red. *Pharmaceutical Research*. 1994;11(4):566-70 (in English).
19. Sivak K.V. Mechanisms of nephropathology of toxic genesis. *Patogenez*. 2019; 17(2): 16-29 (in Russian).
20. Demidchik L.A., Bejnikova I.V., Muravlyova L.E., Molotov-Luchanskij V.B., Bakirova R.E., Klyuev D.A., Utibaeva R.A. Oxidized proteins in the blood of patients with acute acetic acid poisoning. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2018; 5-1: 82-6 (in Russian).
21. Cao W., Hou F.F., Nie J. AOPPs and the progression of kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2014; 4(1): 102-6 (in English).
22. Zhou L.L., Hou F.F., Wang G.B., Yang F., Xie D., Wang Y.P., Tian J.W. Accumulation of advanced oxidation protein products induces podocyte apoptosis and deletion through NADPH-dependent mechanisms. *Kidney Int*. 2009; 76:1148-60 (in English).
23. Cao W., Xu J., Zhou Z.M., Wang G.B., Hou F.F., Nie J. Advanced oxidation protein products activate intrarenal renin-angiotensin system via a CD36-mediated, redox-dependent pathway. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 18: 19-35 (in English).

*K.V. Sivak<sup>1</sup>, K.I. Stosman<sup>1,2</sup>, T.N. Savateeva-Lubimova<sup>1</sup>*

## NEPHRO- AND HEPATOTOXICITY OF URANYL ACETATE IN 18-WEEK CHRONIC ADMINISTRATION TO RATS

<sup>1</sup>Smorodintsev Research Institute of Influenza, 197376, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, 192019, Saint Petersburg, Russian Federation

The paper presents the results of an experimental study of the hepato- and nephrotoxicity of uranyl acetate dihydrate (UA) in 18-week chronic intragastric administration in doses of 0,5 and 5,0 mg/kg of the element. The study was performed on 45 male mongrel rats. A dose-dependent change in laboratory biochemical parameters of blood and urine of rats treated with the toxicant was revealed. Nephrotoxicity is characterized by multiple disorders of the functions of the proximal and distal tubules and glomeruli of nephrons. A pathoanatomic study revealed gross violations in the liver and kidney cytoarchitectonics of rats treated with UA in a dose of 5,0 mg/kg. In liver, there were uneven regenerative phenomena in the form of nucleomegaly, the development of granular protein dystrophy of various degrees (up to necrosis), periportal lymphohistiocytic infiltration and periportal fibrosis. In kidneys, there were the development of chronic diffuse tubulointerstitial nephrofibrosis with significant lymphoplasmocytic infiltration, atrophy of the epithelium of the proximal and distal tubules, cystic transformation of the renal parenchyma.

**Keywords:** *uranyl acetate, hepatotoxicity, nephrotoxicity, chronic exposure.*

Quote: K.V. Sivak, K.I. Stosman, T.N. Savateeva-Lubimova. Nephro- and hepatotoxicity of uranyl acetate in 18-week chronic administration to rats. *Toxicological Review*. 2021; 2:51-57.

Переработанный материал поступил в редакцию 09.02.2021 г.

