

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 616.613-003.7-02

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-22-28

Изучение состояния гипоксии почечной ткани у больных оксалатным уролитиазом

А.К. Масальцев¹, В.Б. Бородулин¹, И.А. Горошинская²

¹Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

²Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: определение вклада ключевых метаболитов и ферментов с учетом полиморфизма последних, в развитие оксалатного уролитиаза. **Материалы и методы:** в исследование включены 72 пациента (30 мужчин и 42 женщины) с ранее подтвержденным оксалатным уролитиазом. Был осуществлен забор крови пациентов, предварительно разделенных на группы в зависимости от стадии лечения. Проводилось определение лактата, лактатдегидрогеназы, белковосвязанного оксипролина, гомоцистеина, малонового диальдегида, глутатионпероксидазы в крови больных, исследовался полиморфизм гена MTHFR. **Результаты:** выявлено изменение концентрации исследуемых маркеров в сыворотке крови разных групп пациентов, страдающих оксалатным уролитиазом, установлены отличия в полиморфизме гена MTHFR, отвечающего за метаболические превращения гомоцистеина в организме больных оксалатным уролитиазом. **Заключение:** маркеры гипоксии почечной ткани могут рассматриваться как патогенетическое звено в развитии оксалатного уролитиаза.

Ключевые слова: оксалатный уролитиаз, гипоксия, глутатионпероксидаза, лактат, гомоцистеин, белковосвязанный оксипролин

Для цитирования: Масальцев А.К., Бородулин В.Б., Горошинская И.А. Изучение состояния гипоксии почечной ткани у больных оксалатным уролитиазом. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):22-28. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-22-28

Контактное лицо: Александр Константинович Масальцев, masalcev_aleksandr@mail.ru.

Study of the state of hypoxia of the renal tissue in patients with oxalate urolithiasis

A.K. Masaltsev¹, V.B. Borodulin¹, I.A. Goroshinskaya²

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

²Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to determine the contribution of key metabolites and enzymes, taking into account the polymorphism of the latter, in the development of oxalic urolithiasis. **Materials and methods:** the study included 72 patients (30 men and 42 women) with previously confirmed oxalic urolithiasis. Blood samples were taken from patients previously divided into groups depending on the stage of treatment. Lactate, lactate dehydrogenase, protein-bound hydroxyproline, homocysteine, malondialdehyde, and glutathione peroxidase in blood were determined, the polymorphism of the MTHFR gene was studied. **Results:** the change in the concentration of the studied markers in the serum of different groups of patients suffering from oxalate urolithiasis was found; differences in the polymorphism of the MTHFR gene responsible for the metabolic transformations of homocysteine in the organism of patients with oxalate urolithiasis were established. **Conclusion:** one of the chains of the development of oxalate urolithiasis was studied on the example of markers of hypoxia of the renal tissue.

Key words: oxalate urolithiasis, hypoxia, glutathione peroxidase, lactate, homocysteine, protein-bound hydroxyproline

For citation: Masaltsev A.K., Borodulin V.B., Goroshinskaya I.A. Study of the state of hypoxia of the renal tissue in patients with oxalate urolithiasis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):22-28. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-22-28

Corresponding author: Alexander K. Masaltsev, masalcev_aleksandr@mail.ru.

Введение

Окисидативный стресс является неотъемлемой частью многих патологических процессов, сопровождающихся гипоксией ткани [1-6].

В развитии воспалительного процесса главная роль принадлежит нейтрофилам, которые рассматриваются как источник свободных радикалов при многих заболеваниях [7-11].

В то же время классическим биохимическим реакциям с участием ключевых ферментов и метаболитов очень часто не уделяется должного внимания, что приводит очень часто к ложным выводам о роли того или иного метаболического звена в развитии патологического процесса.

Генетически обусловленные индивидуальные реакции организма изучаются фармакогенетикой. Её основные концептуальные положения базируются на неоднократно упоминающихся в литературе принципах генетического разнообразия человека, связанных с наличием генетического полиморфизма [12-16]. Можно говорить о своеобразном «дизайне» или «скелете» проводимых исследований для получения информации о прогрессировании заболевания и ранней диагностики начальных форм той или иной патологии [17].

Изменение метаболизма в органах и тканях организма тесно связано с генетическим полиморфизмом, который обуславливает напряжение биохимических реакций через усиление или ослабление синтеза соответствующих ферментов [12-17].

Цель исследования — определение вклада ключевых метаболитов и ферментов, с учетом полиморфизма последних, в развитие оксалатного уролитиаза.

Материалы и методы

В исследование включены 72 пациента, находившихся на обследовании и лечении в урологическом отделении ГУЗ ОКБ г. Саратова в период с января по декабрь 2017 г. Пациенты в количестве 72 человек (30 мужчин и 42 женщины) вошли в группу с ранее подтвержденным оксалатным уролитиазом, 10 человек составили контрольную группу здоровых добровольцев (5 мужчин и 5 женщин). Возраст пациентов составил $51,7 \pm 13,4$ лет (min-max: 38–70 лет), возраст добровольцев — $49,6 \pm 11,2$ лет (min-max: 35–60 лет). Дизайн исследования одобрен Этической комиссией Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Группа больных с оксалатным уролитиазом набиралась по следующим критериям включения: подтвержденный диагноз оксалатный уролитиаз, согласно NKF Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease, возраст от 38 до 70 лет. Диагноз подтверждался методами обзорной и экскреторной урографии, компьютерной томографии с контрастированием, с определением плотности камней в единицах Хаунсфилда, а также обязательного определения химического состава мочевых камней методом инфракрасной спектроскопии (обследование проводилось в частной лаборатории) в послеоперационном периоде.

Группа здоровых лиц набиралась по следующим критериям включения: отсутствие в анамнезе оксалатного уролитиаза, возраст участников от 38 до 70 лет. Для подтверждения диагноза проведено ультразвуковое исследование почек, обзорная и экскреторная урография, при которой наличие конкрементов не обнаружено.

В ходе набора пациентов в группы учитывался также ряд критериев исключения участников из исследования: наличие в анамнезе сахарного диабета, онкологических заболеваний, трансплантации почки, стеноза почечных артерий, ревматоидного артрита, ВИЧ инфицированные пациенты, больные с синдромом приобретенного иммунодефицита и прочими хроническими заболеваниями в стадии обострения.

Для целей исследования был осуществлен забор крови пациентов, предварительно все участники были поделены на группы. В I группу вошли больные с подтвержденным оксалатным уролитиазом, ранее проходившие лечение в условиях урологического отделения ОКБ, оперативное вмешательство не проводилось. II группу составили пациенты с подтвержденным оксалатным уролитиазом, которым проводилось оперативное вмешательство (трансуретральная контактная уретеролитотрипсия) по поводу удаления камней различной локализации, средняя продолжительность оперативного лечения 30–60 мин. III группа — больные через сутки после оперативного лечения, IV группа — больные через 1 месяц после оперативного лечения. В группу контроля вошли здоровые добровольцы.

Определение молочной кислоты в сыворотке крови. Проводили ферментативный колориметрический тест, используя реагенты от производителя «Biosub LA».

Определение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. Проводили ферментативный колориметрический тест, от производителя ЗАО «Диакон».

Определение содержания белковосвязанного оксипролина (БСОП) в сыворотке крови [18].

Определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови. Уровень гомоцистеина (ГЦ) определялся на аппарате Immulite-2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).

Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты [19].

Метод определения активности глутатионпероксидазы в цельной крови [20].

Исследование полиморфизмов генов. Выделение ДНК из лейкоцитов по протоколу «Wizard». (Genomic DNA Purification Kit A 112). Гибридизация с зондами на биочипе (методика ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН).

Статистические методы исследования. Использовали несколько статистических методов. Стандартный пакет STATISTICA, версия 8.0. критерий Манна-Уитни (U), двусторонний точный тест Фишера (программа GraphPad InStat) [21].

Результаты

При развитии гипоксических явлений в тканях возможно непосредственное взаимодействие супероксида-нионрадикала с пролином с образованием оксипролина,

предшественника глиоксиловой кислоты (прекурсора оксалата). При разрушении клеточных мембран усиливается поступление в клетки ионов кальция, которые могут непосредственно вступать во взаимодействие с оксалатом с образованием микрокристаллов. Следует также обратить внимание на факт превращения глутаминовой кислоты в оксипролин.

При сниженной активности глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионтрансферазы (GSTM 1 и GSTT 1 — делеция, нулевая аллель), глутатион может распадаться на аминокислоты (глутаминовая, глицин, цистеин) с последующей их трансформацией в конечные продукты метаболизма в условиях гипоксии тканей, а именно, глутаминовая кислота будет последовательно трансформироваться в пирролин-5-карбоксилат (1.5.1.12-пирролин-5-карбоксилат дегидрогеназа, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), пролин (1.5.99.8-пролин гидрогеназа, 1.5.1.2-пирролин-5-карбоксилат редуктаза, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), гидроксипролин (1.14.11.2.-проколлаген-пролин деоксигеназа, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), 3-гидроксипирролин-5-карбоксилат (1.5.1.2.- пирролин-5-карбоксилат редуктаза, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), 4-гидроксиглутамат (1.5.1.12.- 1- пирролин-5-карбоксилат дегидрогеназа, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), 4-гидрокси-2-оксоглутарат (2.6.1.23-4-гидроксиглутамат трансаминаза, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), пируват и глиоксилат (4-гидрокси-2-оксоглутарат альдолаза, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), глицин — в глиоксиловую кислоту при участии ферментов (1.4.1.10-глициндегидрогеназы и 2.6.1.4-глицинтрансаминазы, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), а цистеин — в гомоцистеин (Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), особенно подобная ситуация будет усугубляться при полиморфных вариантах гена MTHFR (677 C>T, 1298 A>C), продукт которого принимает участие в метаболизме фолатов. Гомоцистеин может активно участвовать в продукции свободных радикалов [22].

У больных мочекаменной болезнью полиморфизм гена MTHFR, отвечающего за метаболизм гомоцистеина, принимающего активное участие вместе с АТФ и пулом неорганического фосфата в целом как в формировании метаболита S-аденозилметионина, участвующего в синтезе важнейших нейромедиаторов (дофамина, норадреналина) и гормонов (адреналина), так и в развитии перекисного окисления липидов, составил 55 % (С/С полиморфизм, то есть «дикий» тип составил 45 %, гетерозиготы С/Т составили 35 % и гомозиготы по рецессиву — Т/Т — были представлены 20 % от всего количества исследованных образцов, OR=2.97, P < 0.05), при этом наибольший процент полиморфных вариантов гена MTHFR приходился на больных с камнями, представленными оксалатами и фосфатами, а именно у больных с фосфатурией и оксалатурией обнаруживается 75 % полиморфных гетерозиготных (С/Т) вариантов гена MTHFR по сравнению с больными с оксалатурией и почти 85 % полиморфных гомозиготных (Т/Т) вариантов гена MTHFR по сравнению с больными с оксалатурией, OR=3.14, P < 0.05.

Таким образом, в проведенных исследованиях установлены отличия в полиморфизме гена MTHFR, отвечающего за метаболические превращения гомоцистеина в организме больных мочекаменной болезнью.

У больных мочекаменной болезнью с выраженной оксалатурией выявляется полиморфизм гена GSTM1, отвечающего за активность фермента глутатионтрансферазы. При анализе частот генотипов у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) было выявлено увеличение частоты «нулевого» GSTM1 генотипа по сравнению с группой здоровых доноров (OR=1.80, P < 0.05). Известно, что глутатионтрансфераза катализирует конъюгацию промежуточных метаболитов с восстановленным глутатионом, включая и продукты ПОЛ, и работает как синергист глутатионпероксидазы.

Генетический полиморфизм GSTM1 составил около 30 % присутствия гетерозигот в популяции. Генетический полиморфизм GSTT1 составил около 20 % присутствия гетерозигот в популяции (OR=2.73, P < 0.05).

При исследовании концентрации МДА у больных с различной степенью тяжести обнаружено изменение этих показателей в плазме крови (таблица 1).

При исследовании содержания МДА в плазме крови больных МКБ обращает на себя внимание тенденция увеличения концентрации этого показателя при проведении оперативного вмешательства в почках. МДА в момент операции был значительно выше по сравнению с контролем: $14,4 \pm 0,3$ мкМ/л для МДА. Можно утверждать, что концентрация МДА является общим неспецифическим показателем, который отражает выраженность и напряжение окислительных реакций организма в момент проведения оперативного вмешательства. На это указывает и двукратное увеличение МДА, наблюдавшееся в послеоперационном периоде в плазме крови больных раком мочевого пузыря [23].

Главными антиоксидантными ферментами являются каталаза и глутатионпероксидаза (ГПО), с помощью которых катализируются реакции восстановления молекул перекиси водорода.

Результаты исследования активности ГПО приведены в табл. 2.

Обнаруживается достоверное снижение активности ГПО у больных МКБ во всех группах, что косвенно может указывать на недостаточную активность данного фермента, особенно в группах с делециями в генах GSTM1 и GSTT1 (данные не приводятся).

При исследовании концентрации лактата и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у больных с различной степенью тяжести обнаружено изменение этих показателей в плазме крови (табл. 3).

При исследовании концентрации БСОП у больных с различной степенью тяжести обнаружено изменение этих показателей в сыворотке крови: наблюдается тенденция к их увеличению во всех группах пациентов (табл. 4).

Происходило изменение концентрации гомоцистеина в крови больных оксалатным уролитиазом (табл. 5).

Следует отметить, что повышение концентрации данного метаболита обнаруживалось в основном у больных с полиморфизмом гена MTHFR как по гетерозиготному (С/Т), так и гомозиготному (Т/Т) профилю (данные не приводятся).

Таблица / Table 1.

Изменение концентрации МДА в крови больных I-IV групп
The change in the concentration of MDA in the blood of patients with I-IV groups

Исследуемый показатель <i>Indicator under study</i>	Контроль <i>Control</i>	Группы больных с диагнозом МКБ <i>Group of patients with a diagnosis of urolithiasis</i>			
		1	2	3	4
МДА, мкмоль/л <i>MDA, μmol/l</i>	6,3±0,4	9,1±0,1*	14,4±0,3*	11,3±0,5*	9.2±0.4*

Примечание / Note: * — p<0,05

Таблица / Table 2.

Активность глутатионпероксидазы (ГПО) в цельной крови у больных I-IV групп
Activity of glutathione peroxidase (GPO) in whole blood in patients of I-IV groups

Исследуемый показатель <i>Indicator under study</i>	Контроль <i>Control</i>	Группы больных с диагнозом МКБ <i>Group of patients with a diagnosis of urolithiasis</i>			
		1	2	3	4
ГПО, ед./ г Нб <i>GPO, unit / g Hb</i>	56.4 ± 1.6	21.2±3.4*	23±2.8*	25.8±1.3*	26.1± 2.5*

Примечание / Note: * — p<0,05.

Таблица / Table 3.

Изменение концентрации лактата и активности ЛДГ в крови больных I-IV групп
Changes in lactate concentration and lactate dehydrogenase (LDG) activity in blood of patients of I-IV groups

Исследуемый показатель <i>Indicator under study</i>	Контроль <i>Control</i>	Группы больных с диагнозом МКБ <i>Group of patients with a diagnosis of urolithiasis</i>			
		1	2	3	4
Лактат <i>Lactate</i>	1,7±0,5	3,4±0,2*	4,8±0,5*	2,6±0,3*	2.4.4±0.6*
ЛДГ МЕ/л <i>LDG IU/l</i>	341,6±23,3	523,8±45,1	597,8±34,2*	488,4±37,1*	472.8±40.2*

Примечание / Note: * <0,05.

Таблица / Table 4.

Изменение концентрации БСОП в сыворотке крови больных I-IV групп
Changes in the concentration of protein-bound hydroxyproline (PBH) in the serum of patients of groups I-IV

Исследуемый показатель <i>Indicator under study</i>	Контроль <i>Control</i>	Группы больных с диагнозом МКБ <i>Group of patients with a diagnosis of urolithiasis</i>			
		1	2	3	4
БСОП Мг/24 часа <i>PBH Mg/24 hours</i>	37,7±0,6	78,4±5,2*	116,8±17,4*	92,3±12,3*	67.4±4.5*

Примечание / Note: * — p<0,05.

Таблица / Table 5.

Изменение концентрации гомоцистеина в сыворотке больных I-IV групп
The change in the concentration of homocysteine (HC) in serum of patients with I-IV groups

Исследуемый показатель <i>Indicator under study</i>	Контроль <i>Control</i>	Группы больных с диагнозом МКБ <i>Group of patients with a diagnosis of urolithiasis</i>			
		1	2	3	4
ГЦ, мкмоль/л <i>HC, μmol/l</i>	8,3±1,4	16,1±1,1*	17,4±1,3*	16,3±1,5*	15,2±1,4

Примечание / Note: * — $p < 0,05$.

Обсуждение

Увеличение концентрации малонового диальдегида в плазме крови при развитии гипоксии указывает на усиление АТФ в тканях, поврежденных воспалительным процессом.

Увеличение концентрации малонового диальдегида в плазме крови при развитии гипоксии указывает на процессы увеличения количества свободных радикалов в ткани. Метаболизм свободнорадикальных процессов объективно отражает ситуацию, связанную с уменьшением энергетического заряда клетки и, следовательно, с уменьшением образования АТФ в тканях, поврежденных воспалительным процессом.

В условиях гипоксии, скорее всего, происходит перенос электронов и протонов непосредственно на молекулярный кислород от восстановленных эквивалентов НАД•Н₂ и ФАД•Н₂ с образованием супероксиданиона и его последующего восстановления в перекись водорода.

Образовавшиеся свободнорадикальные частицы будут взаимодействовать с жирными кислотами, которые входят в состав мембран клеток, в дальнейшем будут их окислять, что приведет к разрушению мембранных структур, включая митохондрии и лизосомы.

Деструкция митохондрий приведет к снижению выработки АТФ и увеличению концентрации свободного фосфата в цитозоле клеток, а разрушение лизосом — к выходу из них гидролаз, что будет способствовать аутолизу клеточных элементов и поддерживать воспалительный процесс.

Распад клеточных мембран будет способствовать вхождению ионов кальция внутрь клеток и увеличению вероятности образования нерастворимых солей — оксалатов (конечный продукт метаболизма глицина, глутаминовой кислоты и цистеина, метаболизм которого будет проходить через цистеин-сульфинат, 1.13.11.20, аланин, 4.1.1.12, пируват, 2.6.1.2., Р-гидроксипируват, 1.1.1.95., фосфосерин, 2.6.1.52., серин, 3.1.3.3, глицин, 2.1.2.1. *Metabolic Pathways*, Sigma, Product No.M3782, 1997) и фосфатов (свободный остаток Н₂Р₄ в цитозоле).

В условиях гипоксии пируват будет трансформироваться в лактат, концентрация которого будет нарастать в плазме крови, а гидроксипролин, концентрация которого увеличивается при повреждении почечной паренхимы, будет трансформироваться в глиоксилат с последующим преобразованием в оксалат. Необходимо подчеркнуть, что гидроксипролин может быть обнаружен в плазме

крови и в моче не только как продукт распада коллагеновых структур, повреждаемых почечными камнями, но и как продукт трансформации глутаминовой кислоты и непосредственного окисления пролина свободными радикалами. Дефекты по белковым продуктам гена МТНFR (участвует в метаболизме фолатов и в образовании гомоцистеина) и генов GSTM1 (GSTT1), GPO 1-3, ответственных за перенос и метаболизм глутатиона, будут способствовать накоплению в тканях цистеина, глицина и глутамата, которые по своим метаболическим путям будут превращаться в конечном итоге в гидроксипролин и глиоксиловую кислоту и, следовательно, в оксалат, который в данном конкретном случае будет выступать как своеобразное конечное «депо» вышеуказанных метаболитов.

Заключение

Обнаружено увеличение концентрации МДА при проведении оперативного вмешательства в почках. МДА в момент операции был значительно выше, по сравнению с контролем, почти в 2 раза. Можно утверждать, что концентрация МДА является общим неспецифическим показателем, который отражает выраженность и напряжение окислительных реакций организма в момент проведения оперативного вмешательства.

Снижение активности у больных ГПО в 2-2,2 раза во всех группах указывает на недостаточную активность данного фермента у больных мочекаменной болезнью.

Происходит увеличение активности ЛДГ и концентрации лактата у больных с различной степенью тяжести в 1,5 и 2 раза соответственно.

Концентрация БСОП у больных с различной степенью тяжести увеличивалась в 2-3 раза по сравнению с контрольными значениями.

Увеличение концентрации гомоцистеина в крови больных оксалатным уролитиазом происходило в 2 раза по сравнению с контролем.

Таким образом, данные показатели могут быть представлены как маркеры гипоксии у больных мочекаменной болезнью, а маркеры гипоксии почечной ткани могут рассматриваться как патогенетическое звено в развитии оксалатного уролитиаза.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Тарасов Н.И., Тепляков А.Т., Малахович Е.В., Федосова Н.Н., Калюжин В.В., Пушникова Е.Ю. Состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты крови у больных инфарктом миокарда, отягощенным недостаточностью кровообращения // *Тер. архив.* – 2002. – №12. – С.12-15.
2. Теселкин Ю.О. Антиоксидантная активность плазмы крови как критерий оценки функционального состояния антиоксидантной системы организма и эффективности применения экзогенных антиоксидантов. Дис. докт. биол. наук. Москва; 2003. 272 с.
3. Белялов Ф.И., Мальцева Л.Е., Ягудина Р.Н. Нестабильная стенокардия и коморбидность // *Сибирский медицинский журнал.* – 2010. – Т. 97. – №6. – С. 70-71.
4. Проскурнина Е.В., Дудина Г.А., Созарукова М.М., Орлова Л.Р., Филиппова Ю.А., и др. Свободнорадикальная продуцирующая функция нейтрофилов у пациентов с миелодиспластическим синдромом: диагностика с использованием кинетической хемилюминесценции с двухступенчатой стимуляцией и клинической значимостью // *Технологии живых систем.* – 2018. – Т. 15. – №. 2. – С. 16-27.
5. Владимиров Ю.А., (Ed.), *Источники и мишени свободных радикалов в крови человека.* – МАКС-ПРЕСС, Москва, 2017.
6. Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Шалашная Е.В., Неродо Г.А., Максимова Н.А., и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания // *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.* – 2017. – № 4-2. – С.10-19. doi: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19
7. Al-Khafaji A.B., Tohme S., Yazdani H.O., Miller D., Huang H., Tsung A. Superoxide induces Neutrophil Extracellular Trap Formation in a TLR-4 and NOX-dependent mechanism // *Molecular medicine.* – 2016. – № 22. doi:10.2119/molmed.2016.00054
8. Thieblemont N., Wright H.L., Edwards S.W., Witko-Sarsat V. Human neutrophils in auto-immunity. // *Seminars in immunology.* – 2016. – №28. – P.159-173. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.004
9. Tecchio C., Cassatella M.A. Neutrophil-derived chemokines on the road to immunity. // *Seminars in immunology.* – 2016. – V.28. – P.119-128. doi: 10.1016/j.smim.2016.04.003
10. Nemeth T., Mocsai A., Lowell C.A. Neutrophils in animal models of autoimmune disease. // *Seminars in immunology.* – 2016. – V.28. – P.174-186. doi: 10.1016/j.smim.2016.04.001
11. Awasthi D., Nagarkoti S., Kumar A., Dubey M., Singh A.K., et al. Oxidized LDL induced extracellular trap formation in human neutrophils via TLR-PKC-IRAK-MAPK and NADPH-oxidase activation // *Free radical biology & medicine.* – 2016. – V.93. – P.190-203. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.004
12. Минушкина Л.О. Гены ангиотензинпревращающего фермента, NO-синтазы и эндотелина-1 и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии // *Кардиология.* – 2005. – №1. – С. 41-45.
13. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N., Yoshimura M., Shimasaki Y., et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension // *Hypertension.* – 1998. – V.32. – P.3-8.
14. Heux S., Morin F., Lea R.A. The methylentetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as a risk factor for essential hypertension in Caucasians // *Hypertens. Res.* – 2004. – V.27(9). – P.663-667.
15. Tarasov NI, Teplyakov AT, Malakhovich EV, Fedosova NN, Kalyuzhin VV, Pushnikova EYu. The state of lipid peroxidation, blood antioxidant protection in patients with myocardial infarction, aggravated by circulatory failure. *Ter. archiv.* 2002;12:12-15. (in Russ).
16. Teselkin YO. *Antioxidant activity of blood plasma as a criterion for assessing the functional state of the antioxidant system of the body and the effectiveness of the use of exogenous antioxidants.* Dis. ... Dr. biol. sciences. Moscow; 2003. (in Russ).
17. Belyalov F.I., Mal'ceva L.E., Yagudina R.N. Unstable Angina and Comorbidity. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2010;97(6):70-71. (in Russ).
18. Proskurnina EV, Dudina GA, Sozarukova MM, Orlova LR, Filippova YuA, et al. Free radical neutrophil-producing function in patients with myelodysplastic syndrome: diagnosis using kinetic chemiluminescence with two-step stimulation and clinical significance. *Technologies of living systems.* 2018;15(2):16-27. (in Russ).
19. Vladimirov YuA (Ed.). *Sources and targets of free radicals in human blood.* Moscow: MAX-PRESS; 2017. (in Russ).
20. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Shalashnaya EV, Nerodo GA, Maximova NA, et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskii region.* 2017;4-2:10-19. (in Russ). doi: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19
21. Al-Khafaji AB, Tohme S, Yazdani HO, Miller D, Huang H, Tsung A. Superoxide induces neutrophil extracellular trap formation in a TLR-4 and NOX-dependent mechanism. *Molecular medicine.* 2016;22. doi:10.2119/molmed.2016.00054
22. Thieblemont N, Wright HL, Edwards SW, Witko-Sarsat V. Human neutrophils in auto-immunity. *Seminars in immunology.* 2016;28:159-173. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.004
23. Tecchio C, Cassatella MA. Neutrophil-derived chemokines on the road to immunity. *Seminars in immunology.* 2016;28:119-128. doi: 10.1016/j.smim.2016.04.003
24. Nemeth T, Mocsai A, Lowell CA. Neutrophils in animal models of autoimmune disease. *Seminars in immunology.* 2016;28:174-186. doi: 10.1016/j.smim.2016.04.001
25. Awasthi D, Nagarkoti S, Kumar A, Dubey M, Singh AK, et al. Oxidized LDL induced extracellular trap formation in human neutrophils via TLR-PKC-IRAK-MAPK and NADPH-oxidase activation. *Free radical biology & medicine.* 2016;93:190-203. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.004
26. Minushkina LO. Angiotensin-converting enzyme genes, NO-synthetase and endothelin-1, and left ventricular myocardial hypertrophy in patients with hypertension of the indigenous people of Yakutia. *Kardiologiya.* 2005;1:41-45. (in Russ).
27. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, Yoshimura M, Shimasaki Y, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension.* 1998;32:3-8.
28. Heux S, Morin F, Lea RA. The methylentetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as a risk factor for essential hypertension in Caucasians. *Hypertens. Res.* 2004;27(9):663-667.
29. Hein DW, Doll MA, Fretland AJ. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(1):29-42.
30. Vatsis KP, Weber WW, Bell DA. Nomenclature for N-acetyltransferases. *Pharmacogenetics.* 1995;5(1):1-17.
31. Goldenkova-Pavlova IV, Bruskin SA, Abdeev RM, et al. Comparative analysis of the results of phenotyping and genotyping on N-acetylation polymorphism in humans. *Genetika:*

15. Hein D.W., Doll M.A., Fretland A J. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2000. – V.9(1). – P.29-42.
16. Vatsis K.P., Weber W.W., Bell D.A. Nomenclature for N-acetyltransferases. // *Pharmacogenetics.* – 1995. – V.5(1). – P.1-17.
17. Голденкова-Павлова И.В., Брускин С.А., Абдеев Р.М. и др. Сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у человека // *Генетика: журнал Российской академии наук.* – 2006. – Т. 42. – №8. – С. 1143-1150.
18. Пустовалова Л.М. *Практикум по биохимии.* – Ростов-на-Дону: Феникс; 1999.
19. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биохимии.* Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина; 1977.
20. Paglia D.E., Valentine W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase // *J. Lab. Clin. Med.* – 1967. – Vol. 70. – P. 158-169.
21. Гланц С. *Медико-биологическая статистика.* – М.: Практика; 1998.
22. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В. *Гомоцистеин.* – Москва; 2002.
23. Горошинская И.А., Шевченко А.Н., Филатова Е.В., Качесова П.С., Немашкалова Л.А., Чудилова А.В. Влияние внутрипузырной химиотерапии, модифицированной сканирующим электромагнитным полем, на уровень эндотоксикоза и окислительные процессы в крови больных раком мочевого пузыря // *Российский онкологический журнал.* – 2017. – Т. 22. – № 3. – С.142-148.
- zhurnal Rossijskoj akademii nauk. 2006;42(8):1143-1150. (in Russ).
18. Pustovalova L.M. *Workshop on biochemistry.* Rostov-on-Don: Feniks; 1999. (in Russ).
19. Stalnaya ID, Garishvili TG. Method for the determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid. In: *Modern methods in biochemistry*, Ed. V.N. Orekhovich. M.: Medicine; 1977. P. 66-68. (in Russ).
20. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* 1967;70:158-169.
21. Glanz S. *Biomedical statistics.* M.: Praktika; 1998. (in Russ).
22. Shevchenko O.P., Olefirenko G.A., Chervyakova N.V. *Homo-cysteine.* Moscow; 2002. (in Russ).
23. Goroshinskaya I.A., Shevchenko A.N., Filatova E.V., Kachesova P.S., Nemashkalova L.A., Chudilova A.V. Effect of intravesical chemotherapy, modified by electromagnetic field in the scanning mode, on the level of endotoxemia and oxidative processes in the blood of bladder cancer patients. *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal.* 2017;22(3):142-148. (in Russ).

Информация об авторах

Бородулин Владимир Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия. E-mail: borodulinvb@mail.ru.

Масальцев Александр Константинович, прикреплённое лицо для соискания ученой степени к.м.н., кафедра биохимии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия. E-mail: masalcev_aleksandr@mail.ru.

Горошинская Ирина Александровна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: iagor17@mail.ru.

Information about the authors

Vladimir B. Borodulin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biochemistry, V.I.Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia. E-mail: borodulinvb@mail.ru.

Alexander K. Masaltsev, graduate student, Department of Biochemistry, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia. E-mail: masalcev_aleksandr@mail.ru.

Irina A. Goroshinskaya, Doctor of Biological Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: iagor17@mail.ru.

Получено / Recived: 10.02.2019

Принято к печати / Accepted: 28.02.2019