

УДК 616.613-003.7-02

Исследование биомаркеров тканевого повреждения почек у больных оксалатным уролитиазом после трансуретральной контактной уретеролитотрипсии

Масальцев А.К., Бородулин В.Б.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

*Выявление маркеров патологии почек и введение биохимических индексов, объективно отражающих развитие патологического процесса при мочекаменной болезни, может существенно облегчить диагностику данного заболевания и способствовать выработке правильного и адекватного лечения оксалатного уролитиаза. Известно, что при мочекаменной болезни обнаруживается увеличение продуктов липопероксидации. В таком случае, определение метаболитов перекисного окисления липидов в сыворотке крови может служить одним из критериев прогноза и течения различных форм данного заболевания. **Методы.** Проведено исследование концентрации липокалина (NGAL) в моче, малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови, а также активность ферментов каталазы и глутатионпероксидазы (ГПО) у больных оксалатным уролитиазом, после трансуретральной контактной уретеролитотрипсии (КУЛТ). В исследование включены 72 пациента – у 42 человек выполнена КУЛТ, и 30 пациентов с ранее подтвержденный оксалатный уролитиазом, без оперативного лечения. Контролем служили 10 здоровых испытуемых. Был осуществлен забор крови и мочи пациентов, предварительно разделенных на группы в зависимости от стадии лечения. **Результаты.** Обнаружено достоверное повышение содержания МДА и ДК, также увеличение активности ГПО во время операции и в первые послеоперационные сутки в сравнении с контрольной группой. Возрастают активности каталазы и увеличение содержания стресс-пептида NGAL в моче выявлено на всех этапах заболевания. **Заключение.** Активация ПОЛ и усиление каталазной активности можно рассматривать в качестве дополнительного критерия оценки степени антиоксидантной защиты у больных с оксалатным уролитиазом. **Ключевые слова:** оксалатный уролитиаз; оксидативный стресс; каталаза; малоновый диальдегид; глутатионпероксидаза; NGAL; контактная уретеролитотрипсия.*

Для цитирования: Масальцев А.К., Бородулин В.Б. Исследование биомаркеров тканевого повреждения почек у больных оксалатным уролитиазом после трансуретральной контактной уретеролитотрипсии. *Патогенез.* 2019; 17(2): 62-69
DOI: 10.25557/2310-0435.2019.02.62-69

Для корреспонденции: Масальцев Александр Константинович, **e-mail:** masalcev_aleksandr@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 05.10.2018

Study of biomarkers for damage of renal tissue in patients with oxalate urolithiasis after transurethral contact ureterolithotripsy

Masaltsev A.K., Borodulin V.B.

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachyja Str. 112, Saratov 410012, Russian Federation

*Identification of markers for renal pathology and implementation of biochemical indices objectively reflecting the development of pathological process in urolithiasis disease would significantly facilitate detection of this disease and contribute to development of proper and adequate treatments in oxalic urolithiasis. Increased lipid peroxidation products are known to be present in urolithiasis. Therefore, detection of lipid peroxidation metabolites in serum could serve as a criterion for course and outcome of various forms of this disease. **Materials and methods.** Concentrations of urinary lipocalin (NGAL), plasma malonic dialdehyde (MDA) and diene conjugates (DC), and activities of catalase and glutathione peroxidase (GPO) were measured in patients with oxalate urolithiasis after transurethral contact ureterolithotripsy (CULT). The study included 72 patients; 42 of them underwent CULT and 30 patients had documented oxalate urolithiasis without surgical treatment. Control group consisted of 10 healthy subjects. Patients were divided into groups based of the stage of treatment, and blood samples were collected. **Results.** Concentrations of MDA and DC and GPO activity were increased during the surgery and first postoperative days compared to the control group. Catalase activity and urinary concentration of the NGAL stress peptide were increased at all stages of the disease. **Conclusion:** Activation of lipid peroxidation and catalase can be considered as an additional criterion for evaluating the degree of antioxidant defense in patients with oxalate urolithiasis.*

Keywords: oxalate urolithiasis; oxidative stress; catalase; malonic aldehyde; glutathione peroxidase; NGAL; contact ureterolithotripsy.

For citation: Masaltsev A.K., Borodulin V.B. [Study of biomarkers for damage of renal tissue in patients with oxalate urolithiasis after transurethral contact ureterolithotripsy]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(2): 62-69 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.02.62-69

For correspondence: Masal'tsev Alexander Konstantinovich, **e-mail:** masalcev_aleksandr@mail.ru

Funding: The study had no sponsor ship.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 05.10.2018

Введение

Оксидативный стресс является неотъемлемой частью многих патологических процессов, сопровождающихся гипоксией ткани [1-5]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) при мочекаменной болезни (МКБ) проходит в несколько этапов. Диеновые конъюгаты (ДК) и гидроперекиси липидов являются первичными продуктами ПОЛ, и их накопление оказывает повреждающее действие на белки, липопротеиды, нуклеиновые кислоты. Вторичными продуктами ПОЛ являются альдегиды и кетоны, из которых наиболее значимым продуктом является малоновый диальдегид (МДА) [6, 7]. Их взаимодействие с мембранами клеток приводит к деструкции мембран и гибели клеток [8-10].

Увеличение концентрации продуктов ПОЛ в плазме и сыворотке крови может указывать на системность свободнорадикальных реакций при МКБ, приводящих к необратимым изменениям структуры и функции не только почек, но и других органов. Другим фактором, способствующим разрушению клеточных структур, является ухудшение антиоксидантной защиты на фоне выраженного оксидативного стресса [11-14].

Известно, что при МКБ обнаруживается увеличение продуктов липопероксидации: растет концентрация ДК, гидроперекисей липидов, окисленного глутатиона и МДА, а также изменяется состояние основных компонентов антиоксидантной системы — каталазы и глутатионпероксидазы (ГПО) [11]. Следовательно, определение липокалина при разрушении мембран клеток и нарастании оксидативного стресса, приводящего к ишемии почечной ткани, может рассматриваться наряду с повышением содержания МДА и ДК в плазме крови в качестве дополнительного критерия тканевого повреждения, особенно при оксалатном уролитиазе (рис. 1) [15-29]. Поскольку МДА отражает процессы ПОЛ, нарастание или уменьшение концентрации этого метаболита в сыворотке крови будет служить достаточно надежным, хотя и неспецифическим, критерием прогноза и течения заболевания [8, 9].

Материалы и методы исследования

В исследование включены 72 пациента, находившихся на обследовании и лечении в урологическом отделении ГУЗ ОКБ г. Саратова в период с января по декабрь 2017 года. Пациенты (30 мужчин и 42 женщины, средний возраст $51,7 \pm 13,4$ лет (min—max: 38—70 лет)) вошли в группу с ранее подтвержденным оксалатным уролитиазом. Контрольную группу из 10 человек составили здоровые добровольцы (5 мужчин и 5 женщин, средний возраст $49,6 \pm 11,2$ лет

(min—max: 35—60 лет)). Проведение исследования одобрено 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 [30]. Диагноз подтверждался методами ультразвукового исследования мочевого пузыря, 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 в послеоперационном периоде. Также у всех пациентов в рамках внутрибольничного стандартного обследования выполнялся посев мочи на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам. У всех обследуемых данной группы роста микроорганизмов в моче не обнаружено.

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 испытуемых в обе группы учитывался также ряд критериев исключения участников из исследования: наличие в анамнезе сахарного диабета, онкологических заболеваний, трансплантации почки, стеноза почечных артерий, ревматоидного артрита, ВИЧ-инфицирования, СПИДа, а также прочих хронических заболеваний в стадии обострения.

Группа пациентов была поделена на подгруппы. В подгруппу 1 вошли больные с подтвержденным оксалатным уролитиазом, ранее проходившие лечение в условиях урологического отделения ОКБ, оперативное вмешательство не проводилось ($n = 30$). Подгруппу 2, составили пациенты с подтвержденным оксалатным уролитиазом, которым проводилось оперативное вмешательство (трансуретральная контактная уретеролитотрипсия на аппарате Ультразвуковой литотриптор Karl Storz CALCUSON (рабочее напряжение: 100-120 / 200-240 В, 50/60 Гц) по поводу удаления камней из мочеточников различной локализации — интрамуральный и юкставезикальный отдел (проксимальный отдел мочеточника), средняя продолжительность оперативного лечения 30-60 мин. В данной подгруппе у всех больных выявлено наличие гидронефротической трансформации

почек, в следствии обструкции камнем мочеточника, а также диффузные изменения паренхимы почек на стороне поражения, что было подтверждено данными инструментальных методов исследования (УЗИ, КТ, внутривенная урография), и косвенно свидетельствовало о наличии ишемии ткани почек. (n = 42). Подгруппа 3 – эти же больные через сутки после оперативного лечения (n = 42). Подгруппа 4 – эти же больные через 1 месяц после оперативного лечения (n = 42).

У испытуемых всех групп для целей исследования был осуществлен забор крови и мочи. Для исследования продуктов ПОЛ и активности каталазы крови использовали прибор «Hospitex screen master plus». Определения активности каталазы проводили по методу М.А. Королук (1988). Определение активности ГПО в цельной крови проводили с использованием наборов реактивов фирмы «Randox» (Великобритания), МДА – с помощью тиобарбитуровой кислоты по методу Стальной и Гаришвили (1977), диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот – по методу Стальной (1977). Измерение уровня NGAL проводилось в сыворотке крови с использованием набора «NGAL Rapid ELISA Kit» («BioPorto Diagnostics A/S», Дания), методом ИФА.

Для статистической обработки данных использовали критерий Манна-Уитни (U) для независимых выборок и парный критерий Вилкоксона для повторных измерений (стандартный пакет STATISTICA 8.0).

Результаты исследования и обсуждение

При исследовании концентрации МДА и ДК у больных обнаружено изменение этих показателей в плазме крови (табл. 1).

При исследовании содержания МДА и ДК в плазме крови больных обращает на себя внимание увеличение концентрации обоих показателей при проведении оперативного вмешательства в почках. МДА и ДК в момент операции были значительно выше по сравнению с контролем (табл. 1). Можно утверждать, что концентрация МДА и ДК являются общими неспецифическими показателями, которые отражают выраженность и напряжение окислительных реакций организма в момент проведения оперативного вмешательства.

Главными антиоксидантными ферментами являются каталаза и селензависимая ГПО, которая ката-

лизирует реакции восстановления молекул перекиси водорода или гидроперекисей жирных кислот до воды или соответствующего спирта при использовании двух молекул восстановленного глутатиона в качестве донора протонов и электронов. Результаты исследования активности ГПО приведены в табл. 2. Пациенты подгруппы 1 были дополнительно разделены по уровню ГПО на 3 подгруппы (подгруппа А – высокий уровень ГПО, подгруппа Б – средний уровень ГПО, подгруппа В – низкий уровень ГПО). Пациенты подгрупп 2, 3, и 4 были дополнительно разделены на три подгруппы по динамике активности ГПО в цельной крови: в подгруппу А вошли пациенты, у которых происходило нарастание активности ГПО в момент оперативного вмешательства с последующим снижением активности ГПО на вторые сутки после операции и через месяц; в подгруппу Б вошли пациенты, у которых не происходило нарастание активности ГПО в момент оперативного вмешательства с последующим сохранением активности ГПО на вторые сутки после операции и через месяц; в подгруппе В были пациенты со сниженной активностью ГПО как во время проведения операции, так и в последующие периоды.

Мы предполагаем, что достоверное увеличение активности (достоверно более высокую активность) ГПО во время операции и в первые послеоперационные сутки в сравнении с контрольной группой людей можно рассматривать как ответ на усиление процессов гипоксии при нарастании патологических изменений в почечной паренхиме у больных с оксалатным уролитиазом. Снижение активности ГПО у больных с оксалатным уролитиазом в последней подгруппе при данном заболевании можно рассматривать как неблагоприятный признак развития ишемии почечной ткани, подтвержденный лабораторно.

Уровень антиоксидантной защиты организма полезно оценивать также по уровню активности каталазы плазмы крови, поскольку перекись водорода, которую утилизирует каталаза, является конечным продуктом свободнорадикальных процессов, протекающих в очаге воспаления в условиях гипоксии, поэтому в системе антиоксидантной защиты каталаза занимает значительное место. Фермент локализуется преимущественно в печени и эритроцитах, однако, при оксалатном уролитиазе происходит увеличение

Таблица 1.

Изменение концентрации МДА и ДК в крови

Показатель	Контроль	Подгруппы больных с диагнозом МКБ			
		1	2	3	4
МДА, мкмоль/л	7,74 [7,34; 8,15]	8,36 [8,26; 8,61]*	16,81 [16,67; 16,95]* •	12,34 [12,13; 12,48]* • ■	10,28 [10,13; 10,41]* • ■ ▼
ДК, мкмоль/л	1,7 [1,39; 1,81]	1,82 [1,73; 1,91]*	5,88 [5,80; 5,96]* •	4,42 [4,35; 4,48]* • ■	2,89 [2,74; 3,01]* • ■ ▼

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой, • – $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой 1, ■ – $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой 2, ▼ – $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой 3.

концентрации каталазы в плазме крови, по всей видимости, за счет усиления ее продукции гепатоцитами. При воспалительных заболеваниях и интоксикации организма образуются в большом количестве молекулы низкой и средней молекулярной массы, которые могут связываться с активным центром каталазы и ингибировать работу этого фермента. В нашу задачу не входило определение концентрации молекул низкой и средней плотности в плазме крови, оценивалась активность только каталазы.

В процессе исследования было выявлено увеличение активности каталазы на всех этапах заболевания (табл. 3), как до оперативного лечения, подтвержденное инструментально – наличие гидронефроза, так и во время оперативного лечения, за счет наличия интратенальной гипертензии в ходе удаления камня (перфузия рабочего раствора через уретероскоп), что расценивалось, как процесс ишемии почечной ткани. В послеоперационном периоде отмечалось ее снижение.

В начальных стадиях заболевания активность каталазы несколько выше нормальных значений, что можно рассматривать как компенсаторный процесс мобилизации каталазы из гепатоцитов в ответ на усиление процессов перекисного окисления липидов в очаге дегенерации ткани почки с последующим по-

паданием продуктов ПОЛ в плазму крови. В то же время, увеличение концентрации каталазы и ее активности при одновременном снижении активности ГПО и возрастании концентрации МДА и ДК в плазме крови можно рассматривать как процесс дополнительной компенсации процессов ПОЛ в организме больных МКБ, при котором гепатоциты активно вовлекаются в патогенез МКБ, при котором гепатоциты принимают участие в антиоксидантной защите клеток [31].

Необходимо отметить, что активность каталазы плазмы крови является надежным критерием, отражающим динамику тяжести течения патологического процесса, и может служить критерием, отражающим активность антиоксидантной системы крови в момент исследования пациента.

Выявление маркеров патологии почек и введение биохимических индексов, объективно отражающих развитие патологического процесса при МКБ, может существенно облегчить диагностику данного заболевания и способствовать выработке правильного и адекватного лечения оксалатного уролитиаза. В основу расчетных индексов положены значения концентраций показателей, наиболее точно отражающих почечную патологию – NGAL, альбумин, мочевина, мочевая кислота, креатинин.

Таблица 2.

Активность ГПО в цельной крови

Показатель	Контроль	Подгруппы больных с диагнозом МКБ				Подгруппы динамики
		1	2	3	4	
ГПО, ед/г Нб	285,3 [266,37; 296,6]	317,76 [308,51; 332,89] (n = 8) *	635,63 [603,45; 653,12]* •	500,88 [474,79; 511,99]* • ■	335,9 [319,68; 357,02]* ■ ▼	А (n = 12)
		264,63 [249,86; 269,61] (n = 12)	299,42 [277,22; 312,44]•	237,55 [229,71; 243,56]* • ■	314,68 [305,61; 325,7]* • ■ ▼	Б (n = 16)
		222,19 [213,25; 226,89] (n = 10) *	243,72 [233,26; 252,67]* •	212,76 [205,33; 220,52]* ■	215,98 [202,35; 239,82]* ■	В (n = 14)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой, • – $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой 1, ■ – $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой 2, ▼ – $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой 3.

Таблица 3.

Изменение активности каталазы в плазме крови

Показатель	Контроль	Подгруппы больных с диагнозом МКБ			
		1	2	3	4
Каталаза $\times 10^{-4}$ нмоль/мин \times мг	8,72 [8,56; 9,05]	11,7 [10,93; 12,43]*	13,58 [13,02; 14,05]* •	12,53 [11,96; 12,99]* • ■	9,5 [9,11; 10,09]* • ■ ▼

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой, • – $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой 1, ■ – $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой 2, ▼ – $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой 3.

Таблица 4.

Изменение концентрации белка NGAL в моче

Исследуемый показатель	Контроль	Подгруппы больных с диагнозом МКБ			
		1	2	3	4
NGAL, нг/л	26,7 [25,35; 29,98]	35,45 [32,3; 35,98]*	56,58 [52,13; 60]* •	50,12 [47,55; 55,48]* • ■	31,97 [31,33; 33,65]* • ■ ▼

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой, • – $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой 1, ■ – $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой 2, ▼ – $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой 3.

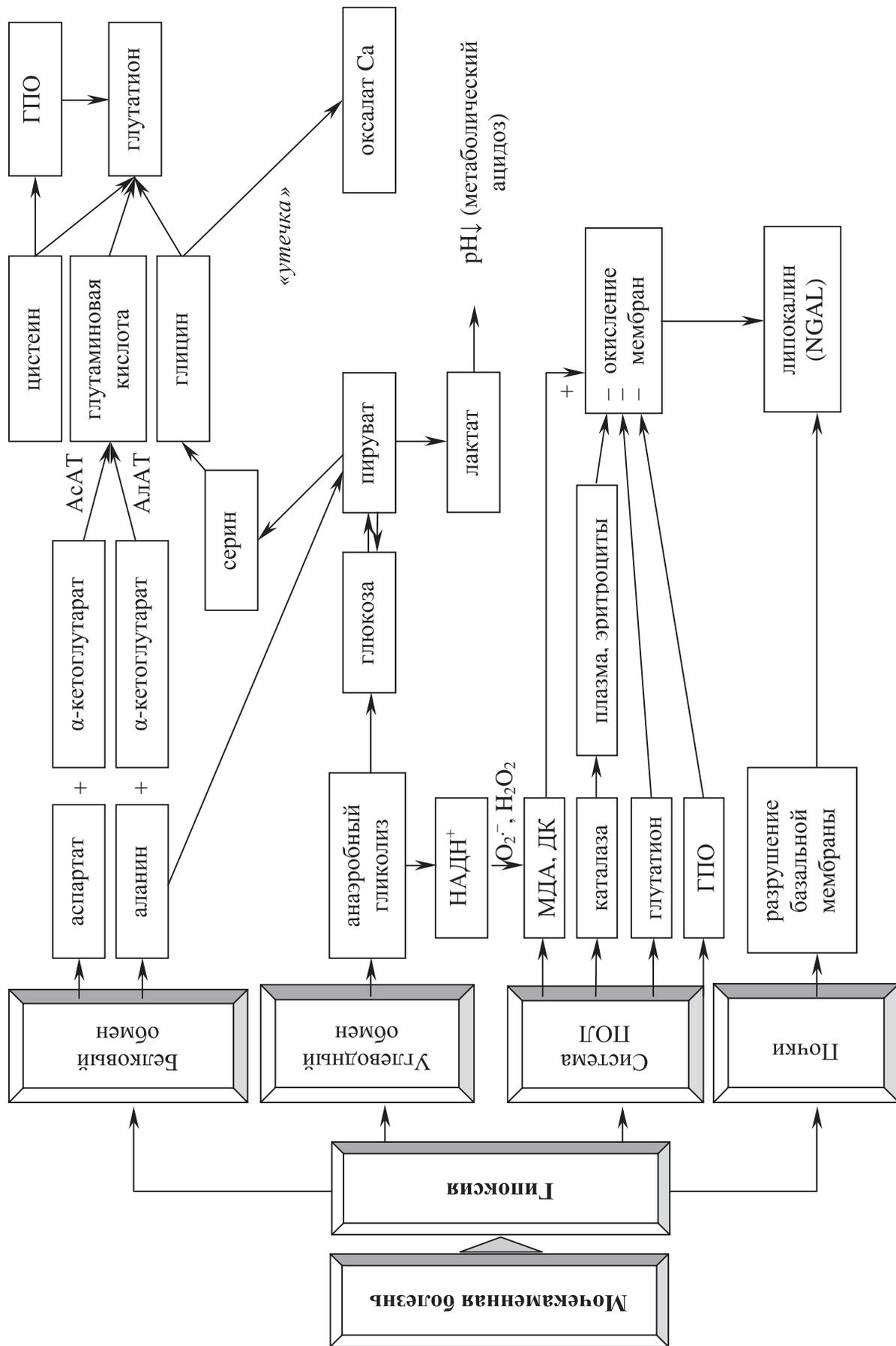


Рисунок. Патогенетические механизмы тканевого повреждения при МКБ.

Следует отметить, что NGAL легко экскретируется в мочу по причине малой молекулярной массы и может обнаруживаться в свободном виде или в комплексе с металлопротеиназой-9. Предполагается, что выделение NGAL регулируется в клетках, находящихся в состоянии стресса, например, в результате инфекции, воспаления, ишемии или опухолевой трансформации. Этот патофизиологический механизм особо важен для исследователей почечных дисфункций, поскольку позволяет с высокой степенью вероятности предсказывать развитие патологических событий в почечной паренхиме. Так как синтез и накопление NGAL происходит в нейтрофилах, то дегрануляция нейтрофилов как неспецифический стресс-ответ на воспалительные процессы в почечной паренхиме является адекватной и предсказуемой реакцией организма на развитие патологических процессов в почках. Кроме того, нейтрофилы продуцируют также и активные формы кислорода как ответ на развитие бактериальной инфекции или иных патологических процессов, в которых может быть задействована почечная паренхима. Активация процессов перекисидации липидов делает мембраны более доступными для атаки их металлопротеиназами, а гипоксия, нарастающая в паренхиме почек, способствует образованию NGAL непосредственно в почечных канальцах. Экскреция NGAL с мочой будет являться дополнительным индикатором повреждения почечной паренхимы и напрямую определять степень поражения этого органа [26, 27].

В начальных стадиях заболевания (1 подгруппа пациентов) обнаруживаются незначительные отклонения в концентрации белка NGAL в моче пациентов с оксалатной формой МКБ.

Изменение концентраций NGAL и альбуминов в моче свидетельствует об интегральном метаболическом поражении гломерулярного аппарата почек, так как они имеют низкую молекулярную массу и отрицательный заряд, и выводятся с мочой при повреждении пор в базальной мембране гломерул почки (микроальбуминурия и липокалинурия) и поражении проксимальных отделов почечных канальцев, синтезирующих NGAL.

Необходимо отметить, что в условиях нарастающей гипоксии и при наличии предрасположенности к камнеобразованию в почечной паренхиме больных оксалатной формой МКБ изменяется метаболизм субстратов гликолиза по двум основным метаболическим путям. Пируват начинает интенсивно превращаться в лактат и провоцировать развитие метаболического ацидоза в почечной паренхиме. Другой путь утилизации пирувата предполагает его превращение в серин, глицин и глиоксилат с последующим образованием оксалатов. Известно, что глицин участвует в образовании глутатиона, который активно вступает в реакцию с глутатион пероксидазой в защите клеточных мембран от различных активных форм кислорода. Поскольку у больных МКБ глицин «утекает» на образование оксалатов и глутатион синтезируется в меньшей степени, то наблюдается уменьшение

протекции клеточных мембран через систему глутатионпероксидазы и глутатиона. Это приводит, в свою очередь, к увеличению концентрации МДА и ДК и также к увеличению стресс-пептида NGAL в крови и в моче (рисунок).

Заключение

Полученные нами данные позволяют предположить, что усиление каталазной реакции можно рассматривать в качестве дополнительного критерия оценки степени антиоксидантной защиты у больных с оксалатным уролитиазом. Увеличение каталазной активности на фоне уменьшения концентрации МДА и ДК в плазме крови можно рассматривать как признак, отражающий снижение процессов перекисидации липидов после проведенного оперативного лечения, особенно в послеоперационном периоде. Угнетение каталазной реакции при увеличении концентрации МДА и ДК в плазме крови в сочетании с уменьшением активности ГПО, которая зависит, по всей видимости, в большей степени, от полиморфизма ГПО, может быть неблагоприятным прогностическим признаком развития ишемии почечной ткани у больных с оксалатным уролитиазом.

Концентрация стресс-пептида NGAL может служить дополнительным критерием, отражающим динамику метаболических нарушений у больных оксалатной формой мочекаменной болезни. Следует отметить, что концентрация NGAL отражает не только развитие стресс-реакции на проводимое лечение, но косвенно и на состояние клеточных мембран в условиях оксидативного стресса.

Список литературы

1. Тарасов Н.И., Тепляков А.Т., Малахович Е.В., Федосова Н.Н., Калужин В.В., Пушкинова Е.Ю. Состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты крови у больных инфарктом миокарда, отягощенным недостаточностью кровообращения. *Терапевтический архив*. 2002; 74(12): 12-15.
2. Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В., Любичский О.Б., Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. Определение антиоксидантной активности плазмы крови с помощью системы гемоглобин-пероксид водорода-люминол. *Вопросы медицинской химии*. 1998; 44(1): 70-76.
3. Белялов Ф.И., Мальцева Л.Е., Ягудина Р.Н. Нестабильная стенокардия и коморбидность. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2010; 97(6): 70-71.
4. Николайчук Е.И., Беляева О.Д., Баженова Е.А., Дыкман Н.А., Беркович О.А. Маркеры неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2010; 5: 20.
5. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология*. 2005; 9(3): 7-15.
6. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. И кн.: *Современные методы в биохимии*. М.: Медицина, 1977: 66-68.
7. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. В кн.: *Современные методы в биохимии*. М.: Медицина. 1977: 63-64.
8. Ландышев Ю.С., Щербань Н.А. Выраженность процессов перекисного окисления липидов в респираторной системе у крыс с экспериментальной моделью хронической почеч-

- ной недостаточности. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011; 2: 31-34.
9. Annuk M., Fellström B., Akerblom O., Zilmer K., Vihalemm T., Zilmer M. Oxidative stress markers in pre-uremic patients. *Clin. Nephrol.* 2001; 56(4): 308-314.
 10. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. *Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания*. М.: АРТА, 2008. 284 с.
 11. Paglia D.E., Valentine W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* 1967; 70(1): 158-169.
 12. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. *Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации*. СПб.: 2000. 104 с.
 13. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах. *Успехи современного естествознания*. 2006; 7: 29-36.
 14. Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., Медведева С.А., Ребров Л.Б. Влияние природного мальтола на процесс пероксидного окисления липосомальных мембран. *Вопросы биол., мед. и фарм. химии*. 2001; 4: 22-26.
 15. Shang W., Wang Z. The Update of NGAL in Acute Kidney Injury. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2017; 18(12): 1211-1217. DOI: 10.2174/1389203717666160909125004
 16. Saito H., Tanaka T., Tanaka S., Higashijima Y., Yamaguchi J., Sugahara M., Ito M., Uchida L., Hasegawa S., Wakashima T., Fukui K., Nangaku M. Persistent expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and M2 macrophage markers and chronic fibrosis after acute kidney injury. *Physiol. Rep.* 2018; 6(10): e13707. DOI: 10.14814/phy2.13707
 17. Forni L.G., Darmon M., Ostermann M., Oudemans-van Straaten H.M., Pettilä V., Prowle J.R., Schetz M., Joannidis M. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017; 43(6): 855-866. DOI: 10.1007/s00134-017-4809-x
 18. Cooper D.S., Claes D., Goldstein S.L., Bennett M.R., Ma Q., Devarajan P., Krawczeski C.D. Follow-up renal assessment of injury long-term after acute kidney injury (FRAIL-AKI). *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11(1): 21-29. DOI: 10.2215/CJN.04240415
 19. Le Clef N., Verhulst A., D'Haese P.C., Vervaeke B.A. Unilateral renal ischemia-reperfusion as a robust model for acute to chronic kidney injury in mice. *PLoS ONE*. 2016; 11(3): e0152153. DOI: 10.1371/journal.pone.0152153
 20. Clements M., Gershenovich M., Chaber C., Campos-Rivera J., Du P., Zhang M., Ledbetter S., Zuk A. Differential Ly6C expression after renal ischemia-reperfusion identifies unique macrophage populations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27(1): 159-170. DOI: 10.1681/ASN.2014111138
 21. Alge J.L., Arthur J.M. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10(1): 147-155. DOI: 10.2215/CJN.12191213
 22. Basile D.P., Bonventre J.V., Mehta R., Nangaku M., Unwin R., Rosner M.H., Kellum J.A., Ronco C.; ADQI XIII Work Group. Progression after AKI: understanding maladaptive repair processes to predict and identify therapeutic treatments. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27(3): 687-697. DOI: 10.1681/ASN.2015030309
 23. Huen S.C., Cantley L.G. Macrophages in renal injury and repair. *Annu. Rev. Physiol.* 2017; 79: 449-469. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034219
 24. Kim M.G., Kim S.C., Ko Y.S., Lee H.Y., Jo S.K., Cho W. The role of M2 macrophages in the progression of chronic kidney disease following acute kidney injury. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0143961. DOI: 10.1371/journal.pone.0143961
 25. Lai C.F., Lin S.L., Chiang W.C., Chen Y.M., Wu V.C., Young G.H., Ko W.J., Kuo M.L., Tsai T.J., Wu K.D. Blockade of cysteine-rich protein 61 attenuates renal inflammation and fibrosis after ischemic kidney injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014; 307(5): F581-F592. DOI: 10.1152/ajprenal.00670.2013
 26. Moledina D.G., Isguven S., McArthur E., Thiessen-Philbrook H., Garg A.X., Shlipak M., Whitlock R., Kavsak P.A., Coca S.G., Parikh C.R.; Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in Acute Kidney Injury (TRIBE-AKI) Consortium. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 is associated with acute kidney injury and death after cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 2017; 104(2): 613-620. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2016.11.036
 27. Moriya H., Mochida Y., Ishioka K., Oka M., Maesato K., Hidaaka S., Ohtake T., Kobayashi S. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an indicator of interstitial damage and a predictor of kidney function worsening of chronic kidney disease in the early stage: a pilot study. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017; 21(6): 1053-1059. DOI: 10.1007/s10157-017-1402-0
 28. Zeng X.F., Li J.M., Tan Y., Wang Z.F., He Y., Chang J., Zhang H., Zhao H., Bai X., Xie F., Sun J., Zhang Y. Performance of urinary NGAL and L-FABP in predicting acute kidney injury and subsequent renal recovery: a cohort study based on major surgeries. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014; 52(5): 671-678. DOI: 10.1515/cclm-2013-0823
 29. Vinuesa E., Hotter G., Jung M., Herrero-Fresneda I., Torras J., Sola A. Macrophage involvement in the kidney repair phase after ischaemia/reperfusion injury. *J. Pathol.* 2008; 214(1): 104-113. DOI: 10.1002/path.2259
 30. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49(2 Suppl 2): 12-154. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.12.005
 31. Bozkurt A., Mertoglu C., Karabakan M., Siranli G., Yurt E.F., Erel O. Does extracorporeal shockwave lithotripsy therapy affect thiol-disulfide homeostasis? *Pak. J. Med. Sci.* 2018; 34(5): 1070-1075. DOI: 10.12669/pjms.345.15823

References

1. Tarasov N.I., Teplyakov A.T., Malakhovich E.V., Fedosova N.N., Kalyuzhni V.V., Pushnikova E.Yu. [The state of lipid peroxidation, blood antioxidant protection in patients with myocardial infarction, aggravated by circulatory failure]. *Terapevticheskiy arkhiv. [Therapeutic archive]*. 2002; 74(12): 12-15.
2. Teselkin Yu.O., Babenkova I.V., Lyubitsky O.B., Klebanov G.I., Vladimirov Yu.A. [Determination of plasma antioxidant activity using the hemoglobin-hydrogen peroxide-luminal system]. *Voprosy meditsinskoy khimii. [Questions of medical chemistry]*. 1998; 44(1): 70-76.
3. Belyalov F.I., Maltseva L.E., Yagudina R.N. [Unstable angina and comorbidity]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkursk). [Siberian Medical Journal (Irkursk)]*. 2010; 97(6): 70-71.
4. Nikolaichuk E.I., Belyaeva O.D., Bazhenova E.A., Dykman N.A., Berkovich O.A. [Markers of poor prognosis in patients with ischemic heart failure]. *Byulleten' Federal'nogo Tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova. [Bulletin of the Federal Center for heart, blood and endocrinology V.A. Almazov]*. 2010; 5: 20.
5. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. [Cardiorenal continuum: pathogenetic basis of preventive nephrology]. *Nefrologiya. [Nephrology]*. 2005; 9(3): 7-15.
6. Stalnaya I.D., Garishvili, T.G. [Method for the determination of malonic dialdehyde using thiobarbitic acid. In the book: *Modern methods in biochemistry*]. M.: Medicine, 1977: 66-68.
7. Stalnaya I.D. [Method for the determination of diene conjugation of unsaturated higher fatty acids. In the book: *Modern methods in biochemistry*]. M.: Medicine, 1977: 63-64.
8. Landyshev Yu.S., Scherban N.A. [The severity of lipid peroxidation in the respiratory system in rats with an experimental model of chronic renal failure]. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal. [Pacific Medical Journal]*. 2011; 2: 31-34.
9. Annuk M., Fellström B., Akerblom O., Zilmer K., Vihalemm T., Zilmer M. Oxidative stress markers in pre-uremic patients. *Clin. Nephrol.* 2001; 56(4): 308-314.
10. Menshchikova E.B., Zenzov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. *[Oxidative stress: pathological conditions and diseases]*. M.: ARTA, 2008. 284 c.
11. Paglia D.E., Valentine W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* 1967; 70(1): 158-169.
12. Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. *[Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body: guidelines]*. SPb, 2000. 104 c.
13. Chesnokova N.P., Ponuskalina E.V., Bizenkova M.N. [Molecular

- and cellular mechanisms of inactivation of free radicals in biological systems]. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya. [Successes of modern science]*. 2006; 7: 29-36.
14. Babenkova I.V., Teselkin Y.O., Medvedeva S.A., Rebrov L.B. [The effect of natural maltol on the process of peroxidation of liposomal membranes]. *Voprosy biol., med. i farm. khimii. [Questions biol., honey. and farm. chemistry]*. 2001; 4: 22-26.
 15. Shang W., Wang Z. The Update of NGAL in Acute Kidney Injury. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2017; 18(12): 1211-1217. DOI: 10.2174/1389203717666160909125004
 16. Saito H., Tanaka T., Tanaka S., Higashijima Y., Yamaguchi J., Sugahara M., Ito M., Uchida L., Hasegawa S., Wakashima T., Fukui K., Nangaku M. Persistent expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and M2 macrophage markers and chronic fibrosis after acute kidney injury. *Physiol. Rep.* 2018; 6(10): e13707 DOI: 10.14814/phy2.13707
 17. Forni L.G., Darmon M., Ostermann M., Oudemans-van Straaten H.M., Pettilä V., Prowle J.R., Schetz M., Joannidis M. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017; 43(6): 855-866. DOI: 10.1007/s00134-017-4809-x
 18. Cooper D.S., Claes D., Goldstein S.L., Bennett M.R., Ma Q., Devarajan P., Krawczeski C.D. Follow-up renal assessment of injury long-term after acute kidney injury (FRAIL-AKI). *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11(1): 21-29. DOI: 10.2215/CJN.04240415
 19. Le Clef N., Verhulst A., D'Haese P.C., Vervaeke B.A. Unilateral renal ischemia-reperfusion as a robust model for acute to chronic kidney injury in mice. *PLoS ONE.* 2016; 11(3): e0152153. DOI: 10.1371/journal.pone.0152153
 20. Clements M., Gershenovich M., Chaber C., Campos-Rivera J., Du P., Zhang M., Ledbetter S., Zuk A. Differential Ly6C expression after renal ischemia-reperfusion identifies unique macrophage populations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27(1): 159-170. DOI: 10.1681/ASN.2014111138
 21. Alge J.L., Arthur J.M. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10(1): 147-155. DOI: 10.2215/CJN.12191213
 22. Basile D.P., Bonventre J.V., Mehta R., Nangaku M., Unwin R., Rosner M.H., Kellum J.A., Ronco C.; ADQI XIII Work Group. Progression after AKI: understanding maladaptive repair processes to predict and identify therapeutic treatments. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27(3): 687-697. DOI: 10.1681/ASN.2015030309
 23. Huen S.C., Cantley L.G. Macrophages in renal injury and repair. *Annu. Rev. Physiol.* 2017; 79: 449-469. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034219
 24. Kim M.G., Kim S.C., Ko Y.S., Lee H.Y., Jo S.K., Cho W. The role of M2 macrophages in the progression of chronic kidney disease following acute kidney injury. *PLoS ONE.* 2015; 10: e0143961. DOI: 10.1371/journal.pone.0143961
 25. Lai C.F., Lin S.L., Chiang W.C., Chen Y.M., Wu V.C., Young G.H., Ko W.J., Kuo M.L., Tsai T.J., Wu K.D. Blockade of cysteine-rich protein 61 attenuates renal inflammation and fibrosis after ischemic kidney injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014; 307(5): F581-F592. DOI: 10.1152/ajprenal.00670.2013
 26. Moledina D.G., Isguven S., McArthur E., Thiessen-Philbrook H., Garg A.X., Shlipak M., Whitlock R., Kavsak P.A., Coca S.G., Parikh C.R.; Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in Acute Kidney Injury (TRIBE-AKI) Consortium. Plasma monocyte chemotactic protein-1 is associated with acute kidney injury and death after cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 2017; 104(2): 613-620. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.11.036
 27. Moriya H., Mochida Y., Ishioka K., Oka M., Maesato K., Hidaka S., Ohtake T., Kobayashi S. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an indicator of interstitial damage and a predictor of kidney function worsening of chronic kidney disease in the early stage: a pilot study. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017; 21(6): 1053-1059. DOI: 10.1007/s10157-017-1402-0
 28. Zeng X.F., Li J.M., Tan Y., Wang Z.F., He Y., Chang J., Zhang H., Zhao H., Bai X., Xie F., Sun J., Zhang Y. Performance of urinary NGAL and L-FABP in predicting acute kidney injury and subsequent renal recovery: a cohort study based on major surgeries. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014; 52(5): 671-678. DOI: 10.1515/cclm-2013-0823
 29. Vinuesa E., Hotter G., Jung M., Herrero-Fresneda I., Torras J., Sola A. Macrophage involvement in the kidney repair phase after ischaemia/reperfusion injury. *J. Pathol.* 2008; 214(1): 104-113. DOI: 10.1002/path.2259
 30. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49(2 Suppl 2): 12-154. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.12.005
 31. Bozkurt A., Mertoglu C., Karabakan M., Siranli G., Yurt E.F., Erel O. Does extracorporeal shockwave lithotripsy therapy affect thiol-disulfide homeostasis? *Pak. J. Med. Sci.* 2018; 34(5): 1070-1075. DOI: 10.12669/pjms.345.15823

Сведения об авторах:

Бородулин Владимир Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Масальцев Александр Константинович — соискатель кафедры биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации