

© Коллектив авторов, 2022

УДК 615.355:616.613-003.7-092.4

Жариков А.Ю., Кальницкий А.С., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Жарикова Г.В.

Активность матричной металлопротеиназы-2 и оксидативный стресс в почках при экспериментальном уратном нефролитиазе

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, Барнаул, пр. Ленина, д. 40

Введение. Уратный нефролитиаз – распространенная форма мочекаменной болезни. Активация матричной металлопротеиназы-2 при оксидативном стрессе и ее участие в развитии патологических процессов в почках, может являться одним из важных звеньев патогенеза данного заболевания и служить перспективной мишенью для его фармакологической коррекции. **Цель** исследования — изучение активности матричной металлопротеиназы-2 и процессов свободнорадикального окисления в почках крыс.

Методика. Эксперимент выполнен на 17 крысах-самцах сток Wistar, разделенных на контрольную ($n=8$) и опытную ($n=9$) группы. Животным подопытной группы ежедневно в течение 21 сут вводили смесь 1000 мг/кг мочевого и 500 мг/кг оксоновой кислот. В моче крыс определяли концентрацию и экскрецию матричной металлопротеиназы-2 перед началом эксперимента и на 21-е сут исследования, в гомогенате почек – концентрацию матричной металлопротеиназы-2, уровень тиобарбитуратреактивных продуктов, активность каталазы и глутатионпероксидазы, оценивали общую прооксидантную и антиоксидантную активность. Для контроля формирования заболевания проводили морфологическое исследование.

Результаты. В опытной группе концентрация в моче и экскреция матричной металлопротеиназы-2 статистически значимо возрастали в 53,9 и 112,1 раза соответственно по сравнению с исходным уровнем, а также в 87,6 и 163,8 раза соответственно в сравнении с группой контроля, показатели которой оставались стабильными. Активность матричной металлопротеиназы-2 в гомогенате почек подопытной группы статистически значимо (в 1,1 раза) превышала контрольный показатель. Концентрация тиобарбитуратреактивных продуктов, общая антиоксидантная активность и активность глутатионпероксидазы в почках подопытных крыс были в 4,6, 1,2 и 1,1 раза соответственно выше чем в контроле, при снижении активности каталазы в 2,3 раза. В почках крыс группы опыт были выявлены депозиты средним числом $2,5 \pm 0,3$ и средней площадью $951,6 \pm 253,8$ мкм² при отсутствии таковых в контроле.

Заключение. При моделировании уратного нефролитиаза существенно возрастает активность матричной металлопротеиназы-2 в моче и гомогенате почек и уровень ее экскреции с мочой при сопутствующем развитии оксидативного стресса и формировании крупных депозитов в почках.

Ключевые слова: матричная металлопротеиназа-2, оксидативный стресс, уратный нефролитиаз

Для цитирования: Жариков А.Ю., Кальницкий А.С., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Жарикова Г.В. Активность матричной металлопротеиназы-2 и оксидативный стресс в почках при экспериментальном уратном нефролитиазе.

Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022; 66(3): 122-128.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.122-128

Участие авторов: концепция дизайн исследования – Жариков А.Ю.; сбор материала – Кальницкий А.С., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Жарикова Г.В.; анализ и интерпретация данных – все соавторы, статистическая обработка данных – Жариков А.Ю., Кальницкий А.С., Бобров И.П.; подготовка иллюстративного материала – Бобров И.П.; написание текста – Жариков А.Ю., Кальницкий А.С., Бобров И.П., редактирование текста – Жариков А.Ю. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Кальницкий Артем Сергеевич, e-mail: artem_kalnitsky@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.04.2022

Принята к печати 14.06.2022

Опубликована 12.09.2022

Zharikov A.Yu., Kalnitsky A.S., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P., Zharikova G.V.

Matrix metalloproteinase-2 activity and oxidative stress in the kidneys during experimental urate nephrolithiasis

Altai State Medical University,
Prospekt Lenina 40, Barnaul 656038

Background. Urate nephrolithiasis is a common form of urolithiasis. Matrix metalloproteinase-2, which is activated during oxidative stress and is involved in the development of pathological processes in the kidneys, may be an important component of the pathogenesis of this disease, and it might be a promising target for pharmacological correction. **Aim:** To study the activity of matrix metalloproteinase-2 and the intensity of free radical oxidation processes in rat kidneys during experimental urate nephrolithiasis. **Methods.** Experiments were performed on 17 Wistar male rats divided into control ($n=8$) and experimental ($n=9$) groups. Animals of the experimental group were injected with a mixture of 1000 mg/kg of uric acid and 500 mg/kg of oxonic acid daily for 21 days. The concentration and excretion of urinary matrix metalloproteinase-2 were determined before and on day 21 of the experiment. The concentrations of matrix metalloproteinase-2 and thiobarbiturate-reactive products, total prooxidant and antioxidant activity, and the activities of catalase and glutathione peroxidase were determined in the kidney homogenate. To monitor the formation of the disease, a morphological study was performed.

Results. In the experimental group, the urinary concentration and excretion of matrix metalloproteinase-2 increased significantly by 53.9 and 112.1 times, respectively, compared with the initial level, and also by 87.6 and 163.8 times, respectively, compared with the control group, in which these indicators were stable. The concentration of matrix metalloproteinase-2 in the kidney homogenate of the experimental group was significantly 1.1 times higher than in the control group. The concentration of thiobarbiturate-reactive products, total antioxidant activity, and glutathione peroxidase activity in the kidneys of experimental rats were 4.6, 1.2, and 1.1 times, respectively, higher than in the control group, along with a 56.5% decrease in catalase activity. In the kidneys of experimental rats, 2.5 ± 0.3 calcium deposits were found with an average area of $951.6 \pm 253.8 \mu\text{m}^2$. There were no deposits in the control group.

Conclusion. In this model of urate nephrolithiasis, the concentration of matrix metalloproteinase-2 in urine and in kidney homogenate increased manyfold. Similarly, the rate of matrix metalloproteinase-2 excretion in the urine increased along with the development of renal oxidative stress and the formation of large calcium deposits.

Keywords: matrix metalloproteinase-2; oxidative stress; urate nephrolithiasis

For citation: Zharikov A.Yu., Kalnitsky A.S., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P., Zharikova G.V. Matrix metalloproteinase-2 activity and oxidative stress in the kidneys during experimental urate nephrolithiasis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(3): 122-128. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.122-128

Author's contribution: research design concept – Zharikov A.Yu.; material collection – Kalnitsky A.S., Mazko O.N., Makarova O.G., Zharikova G.V.; data analysis and interpretation – all co-authors, statistical processing – Zharikov A.Yu., Kalnitsky A.S., Bobrov I.P.; preparation of illustrative material – Bobrov I.P.; writing text – Zharikov A.Yu., Kalnitsky A.S., Bobrov I.P., text editing – Zharikov A.Yu. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Artem S. Kalnitsky, post-graduate student of the Department of Pharmacology named after Professor V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University, 40 Lenin Ave., Barnaul 656038, Russian Federation, e-mail: artem_kalnitsky@mail.ru

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

Financing. The study had no sponsorship.

Information about the authors:

Zharikov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4884-220X>

Kalnitsky A.S., <https://orcid.org/0000-0003-3500-3052>

Mazko O.N., <https://orcid.org/0000-0001-7299-4516>

Makarova O.G., <https://orcid.org/0000-0001-7771-9468>

Bobrov I.P., <https://orcid.org/0000-0001-9097-6733>

Zharikova G.V., <https://orcid.org/0000-0002-3227-2348>

Received 01.04.2022

Accepted 14.06.2022

Published 12.09.2022

Введение

Уратный нефролитиаз (УН) — одна из наиболее распространенных форм мочекаменной болезни

(МКБ) [1]. При этом возможности медикаментозной терапии УН весьма ограничены, основным методом остается так называемая «цитратная терапия», которая не лишена недостатков [2]. Поэтому поиск новых

подходов к таргетной фармакологической коррекции УН сохраняет высокую актуальность.

Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) в развитии различных заболеваний сегодня хорошо известна и не вызывает сомнений, в связи с чем ММП рассматриваются в качестве потенциальной мишени для таргетной терапии [3]. Не исключено, что такой подход может быть актуальным и в отношении поиска новых средств для лечения МКБ. В то же время, на сегодняшний день информация о роли ММП в патогенезе мочекаменной болезни, и в том числе в патогенезе УН, весьма ограничена [4]. В одном из недавних исследований показано, что матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9) участвует в регуляции кальций-индуцированного формирования кальциевых депозитов в почках [5]. В другой работе была изучена ассоциация полиморфизмов гена ММП-9 с развитием нефролитиаза [6]. Как известно, ММП-9 относится к подгруппе желатиназ, вторым представителем которой является матриксная металлопротеиназа-2 (ММП-2) [7]. Сведений о роли ММП-2 в развитии нефролитиаза в доступной литературе не встречается. Однако известно, что матриксная металлопротеиназа-2 (ММП-2) играет существенную роль в развитии почечной недостаточности [8]. Показано, что активация ММП-2 приводит к структурным изменениям в мембране клеток канальцев с последующей атрофией канальцев, фиброзом и почечной недостаточностью [8]. При этом важное значение повреждения нефроцитов в формировании первичного очага литогенеза и последующего образования на нем депозитов хорошо известна [9]. Кроме того, известно, что активация ММП-2 напрямую связана с развитием оксидативного повреждения тканей и органов [10,11]. Роль оксидативного стресса в развитии нефролитиаза, и в том числе уратного нефролитиаза, также хорошо известна [12]. В совокупности эти сведения позволяют предполагать возможное участие ММП-2 в патогенезе нефролитиаза.

Цель исследования – изучение активности матриксной металлопротеиназы-2 и активности процесса свободнорадикального окисления в почках крыс при экспериментальном уратном нефролитиазе.

Методика

Исследование проведено на базе кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова и Исследовательского центра коллективного пользования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Эксперименты выполнены на 17 самцах крыс сток Wistar 300-350 г, возраст 3–4 мес. Животные были выращены в виварии

Научно-исследовательского института цитологии и генетики (г. Новосибирск). Проведение работ осуществлялось в соответствии с приказом Минздрава России №199 от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и в соответствии с регламентом декларации ЕС от 2010 г. об использовании лабораторных животных. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ России (протокол №3 от 25.02.2021).

Экспериментальные животные были разделены на 2 группы: контрольная ($n=8$) и опытная ($n=9$). В опытной группе по общепринятой методике осуществлялось моделирование экспериментального уратного нефролитиаза: животным ежедневно в течение 3 нед внутрижелудочно вводили смесь мочевины и оксониевой кислот (1000 мг/кг и 500 мг/кг соответственно) [13]. Контрольная группа включала интактных крыс, которым по аналогичной схеме вводился физиологический раствор в эквивалентном количестве. Все животные на протяжении эксперимента находились на стандартном лабораторном рационе в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи.

До начала эксперимента, а затем на 21-е сут в моче крыс обеих групп определялась активность ММП-2. По истечении 3 нед эксперимента крысы подвергались эвтаназии, после чего у них хирургическим путем изымались обе почки, одна из которых использовалась для определения в гомогенате тканей почки активности ММП-2 и показателей активности процесса свободнорадикального окисления (СРО), а другая – для проведения морфологического исследования на предмет выявления развития нефролитиаза.

Концентрация ММП-2 в моче и гомогенате тканей почки определялась методом иммуноферментного анализа Elisa kit. Для определения использовали наборы производства CUSABIO (Ухань, Китайская народная республика), содержащие антитела, специфичные для ММП-2, предварительно нанесенные на микропланшет. Биологический материал (моча, гомогенат почечной ткани) подвергали центрифугированию при 1000 об/мин в течение 15 мин. Стандарты и исследуемые образцы переносили пипеткой в лунки, после чего происходило связывание ММП-2 иммобилизованным антителом. После удаления несвязавшихся веществ в лунки добавляли антитела, конъюгированные с биотином, специфичные к ММП-2. После промывания в лунки помещали конъюгированную с авидином пероксидазу хрена с последующим добавлением раствора тетраметилбензидина, реагирующего с пероксидом водорода с образованием окрашенного соединения.

Для оценки активности процесса СРО в почках определяли показатели прооксидантной и антиоксидантной системы. Концентрацию тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБРП) определяли по интенсивности окраски основания Шиффа, образующегося при взаимодействии малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой. Общую прооксидантную активность оценивали в соответствии с зафиксированным уровнем окраски флюоресцентного комплекса, полученного путем взаимодействия тиобарбитуровой кислоты с продуктами реакции твина-80 с пероксидными радикалами. Общую антиоксидантную активность (ОАА) определяли по выраженности угнетения окисления ТВИН-80, индуцированного Fe^{2+} /аскорбатом. Активность каталазы (КАТ) определяли по выраженности подавления ферментом окисления молибдата натрия перекисью водорода. Активность глутатионпероксидазы (ГПО) измеряли по концентрации восстановленного глутатиона после образования окрашенного продукта в цветной реакции с реактивом Элмана. Определение проводилось в соответствии с апробированными ранее методиками [14].

При проведении морфологических исследований биологический материал после промывания в изотоническом растворе натрия хлорида подвергали процедуре проводки на аппарате TISSUE-TEK VIRTМ6 (производитель – Sakkura, Япония). После этого на приборе Assu-Cut SRM (производитель – Sakkura, Япония) готовили срезы почечной ткани толщиной 5–6 мкм. Для обнаружения депозитов применяли окрашивание срезов гематаксилином и эозином. Подготовленные образцы были исследованы с помощью микроскопа Nikon Eclipse E200 (Китайская народная республика) при увеличении $\times 400$. Для осуществления морфометрических исследований использовали программное обеспечение ImageJ 1.43 от Wayne Rasband и AxioVision 3.1 от Carl Zeiss.

Статистическая обработка экспериментальных данных производилась с использованием пакета программ Statistica 12.0 для Windows. Внутригрупповые различия показателей оценивали при помощи критерия Вилкоксона, межгрупповые различия – с использованием критерия Манна-Уитни. Результаты биохимических исследований представлены медианой, 25 и 75 перцентилем (Me (Q25%;Q75%)). Результаты морфометрических исследований представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$ [15].

Результаты

Проведенные эксперименты показали, что на исходном уровне концентрация ММП-2 в моче крыс

и величина почечной экскреции ММП-2 не имели статистически значимых различий между контрольной и опытной группами (табл. 1). Через 3 нед моделирования УН, в опытной группе наблюдался выраженный рост концентрации ММП-2 в моче – в 53,9 раза относительно исходного уровня ($p < 0,001$). При этом концентрация ММП-2 в моче интактных крыс (контрольная группа) на 21-е сут эксперимента оставалась неизменной в сравнении с исходным уровнем. В результате величина показателя к концу эксперимента в опытной группе была выше, чем в контрольной, в 87,6 раза ($p < 0,001$).

Аналогичная картина характеризовала динамику уровня почечной экскреции ММП-2 (табл. 1). У интактных животных этот показатель не изменялся. В подопытной группе после 3 нед моделирования УН наблюдался выраженный рост почечной экскреции ММП-2 относительно исходного уровня – в 112,1 раза ($p < 0,001$). Как следствие, межгрупповое различие данного показателя возросло в 163,8 раза ($p < 0,001$).

В гомогенате почечной ткани на 21-е сут эксперимента уровень концентрации ММП-2 в подопытной группе был статистически значимо выше, чем у интактных крыс (в 1,1 раза, $p = 0,011$).

Параллельно были зафиксированы характерные изменения показателей активности процесса свободнорадикального окисления в почках крыс экспериментальных групп (табл. 2). Концентрация ТБРП и ОПА в подопытной группе после 3 нед моделирования УН превышали уровень контрольной группы в 4,6 раза ($p < 0,001$) и в 1,2 раза ($p = 0,025$) соответственно. Кроме того, в подопытной группе происходило снижение активности КАТ относительно интактных крыс в 2,3 раза ($p = 0,001$) и увеличение активности ГПО в 1,1 раза ($p = 0,007$). Морфологические исследования показали, что у интактных животных микроскопическая картина почек соответствовала гистологической норме. Уратные депозиты выявлены не были (рис. 1, а). В подопытной группе после 3 нед моделирования УН депозиты были выявлены в 9 из 9 (100 %) случаев. Микролиты различной формы, синеватого цвета отмечали в корковом слое и сосочке почки. Они преимущественно были расположены в кистозно-расширенных почечных канальцах, среди клеточного детрита и клеток воспаления. Эпителий кистозно-расширенных канальцев выглядел уплощенным, ядра клеток уменьшены в размере (рис. 1, б). В строме признаки воспалительного процесса, в воспалительном инфильтрате преобладали нейтрофилы. Количество депозитов в поле зрения в среднем составило $2,5 \pm 0,3$, средняя площадь депозитов – $951,6 \pm 253,8$ мкм².

Таблица 1/ Table 1

Показатели концентрации матричной металлопротеиназы-2 в моче и гомогенате почек, уровня экскреции матричной металлопротеиназы-2 с мочой у крыс экспериментальных групп

Indicators of the concentration of matrix metalloproteinase-2 in urine and kidney homogenate, the level of excretion of matrix metalloproteinase-2 in urine in rats of experimental groups

	Концентрация ММП-2 в моче (нг/мл) Urinary MMP-2 concentration (ng/ml)		Экскреция ММП-2 с мочой (нг/сутки) Urinary excretion of MMP-2 (ng/day)		Концентрация ММП-2 в гомогенате почек (нг/ммоль) MMP-2 concentration in renal homogenate (ng/mol)	
	Контроль Control	Опыт experience	Контроль Control	Опыт experience	Контроль Control	Опыт experience
И/у	1,1 (0,7;1,2)	1,3 (0,4;13,3)	3,7 (1,8;6,1)	12,9 (2,7;23,9)	-	-
21-е сут 21 day	0,8 (0,6;43,3)	70,1 (59,6;77,1) $p_{н/у} < 0,001$ $p_k < 0,001$	7,0 (2,4;662,5)	1446,5 (1186,3;2189,0) $p_{н/у} < 0,001$ $p_k < 0,001$	142,8 (139,8;151,1)	156,4 (153,1;164,1) $p_k = 0,011$

Примечание. И/у – исходный уровень, $p_{н/у}$ – показатель статистической значимости различий показателя на 21-е сут в сравнении с исходным уровнем, p_k – показатель статистической значимости различий показателя в подопытной группе в сравнении с контрольной группой.
Note. И/у – the baseline level, $p_{н/у}$ – an indicator of the statistical significance of the differences in the indicator for 21 days in comparison with the baseline level, p_k – an indicator of the statistical significance of the differences in the experimental group in comparison with the control group. MMP2 – matrix metalloproteinase 2.

Таблица 2/ Table 2

Показатели активности процесса свободнорадикального окисления в почках крыс экспериментальных групп

Indicators of the activity of the process of free radical oxidation in the kidneys of rats of experimental groups

Группа Group	ТБРП (мг/ммоль)	ОПА (%)	ОАА (%)	КАТ (%)	ГПО (%)
Контрольная Control	1,3 (1,0;2,1)	75,9 (66,0;85,6)	61,8 (31,8;64,5)	86,5 (73,2;91,1)	35,1 (30,9;37,9)
Подопытная Experimental	6,0 (3,7;7,0) $p_k < 0,001$	88,0 (82,9;90,7) $p_k = 0,025$	51,8 (45,8;59,8)	37,3 (6;6;78,3) $p_k = 0,001$	40,1 (36,3;44,0) $p_k = 0,007$

Примечание. p_k – показатель статистической значимости различий показателя в подопытной группе в сравнении с контрольной группой. ТБРП – тиобарбитуратреактивные продукты; ОПА – общая прооксидантная активность; ОАА – общая антиоксидантная активность; КАТ – каталаза; ГПО – глутатионпероксидаза.

Note. p_k is an indicator of the statistical significance of the differences in the indicator in the experimental group in comparison with the control group. ТБРП – thiobarbiturate reactive products; ОПА – total prooxidant activity; ОАА – total antioxidant activity; КАТ – catalase; ГПО – glutathione peroxidase.

Обсуждение

У всех крыс подопытной группы развивался уратный нефролитиаз, что подтверждалось характерными морфологическими признаками: воспалительные изменения и формирование крупных депозитов в почках. Это было ожидаемо, т.к. данная методика ранее нами уже была успешно воспроизведена в нескольких экспериментах [16,17]. В почках животных подопытной группы были зафиксированы выраженные изменения активности ММП-2 – концентрация фермента в моче и гомогенате почек, а также его экскреция с мочой

многократно возрастали за 3 нед моделирования УН. Известно, что одним из мощных факторов активации ММП является оксидативный стресс [7, 18]. Согласно полученным в настоящем исследовании результатам, в почках крыс с экспериментальным уратным нефролитиазом происходило значительное увеличение активности процессов свободнорадикального окисления. Об этом, в первую очередь, свидетельствовал рост концентрации в почках ТБРП и увеличение ОПА. Как известно, ТБРП – биохимический маркер накопления малонового диальдегида, который является основным продуктом перекисного окисления мембранных фос-

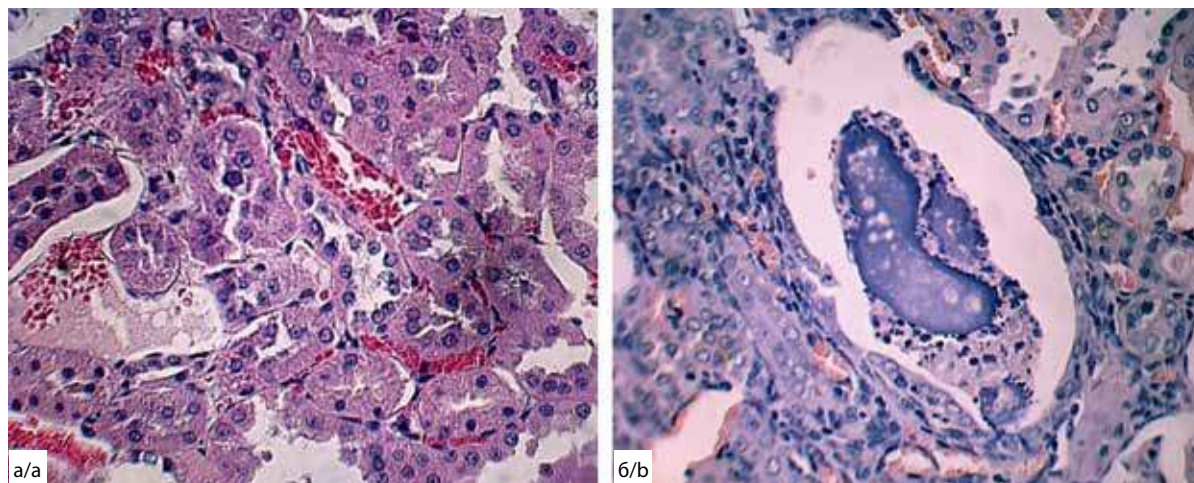


Рис. Гистологическая картина тканей почек крыс экспериментальных групп.

а – почка крысы контрольной группы. Тканевые структуры в состоянии гистологической нормы. Уратные депозиты не выявляются. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400; б – крупные уратные депозиты в канальцах почек крыс подопытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Fig. Histological picture of kidney tissues of rats of experimental groups.

а – a kidney of a control group rat. The tissues are in a state of histological norm. Urate deposits are not detected. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification 400; б – large urate deposits in the renal tubules of rats of the experimental group. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification 400.

фолипидов [19]. При этом ОПА – это интегративный показатель прооксидантов и свободно-радикальных метаболитов, в связи с чем его рост указывает на усиление процессов окисления и истощение защитных антиоксидантных механизмов [20]. Кроме того, у в почках крыс подопытной группы наблюдалось увеличение активности ГПО и снижение активности КАТ, что также логично вписывается в картину развивающегося оксидативного повреждения почек [20].

Таким образом, можно предположить, что на фоне моделирования нефролитиаза активировались процессы СРО, вызвавшее активацию ММП-2. Это, учитывая хорошо известную функцию ММП-2, привело к повреждению структур и развитию воспалительного процесса в канальцах почек крыс [7]. В результате создались условия для преципитации кристаллов мочевой кислоты в очагах повреждения с последующим формированием крупных депозитов – конкрементов.

Закключение

В проведенном исследовании впервые обсуждается возможная роль активации ММП-2 в почках в патогенезе уратного нефролитиаза. Разумеется, для получения более подробной и информативной картины участия ММП-2 в уратном литогенезе понадобятся дополнительные исследования. Тем не менее, поскольку применение ингибиторов ММП в настоящее время

является одной из современных стратегий коррекции почечных патологий, ассоциированных с активацией ММП [21], фармакологическая модуляция активности ММП-2 в почках может стать перспективным направлением поиска патогенетически обоснованных методов медикаментозного лечения мочекаменной болезни.

Литература

(п.п. 1; 3– 6; 8; 10; 11; 18; 19; 21 см. References)

- Каприн А.Д., Костин А.А., Иваненко К.В., Попов С.В. Современные исследования эффективности цитратной терапии уратного нефролитиаза в России. *Медицинский совет*. 2017; 11: 176-80.
- Шадрина А.С., Терешкина И.В., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Уткин Д.О., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Кушлинский Н.Е. Матриксные металлопротеиназы: структура, функции и генетический полиморфизм. *Патогенез*. 2017; 15(2): 14-23.
- Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. *Нефрология*. 2009; 13(4): 37-50.
- Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Брюханов В.М. Роль свободнорадикального окисления в развитии экспериментальной уратной нефропатии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 163(1): 36-9.
- Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Условия развития уратного нефролитиаза и подходы к его моделированию. *Нефрология*. 2017; 21(4): 48-54.
- Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Жариков А.Ю., Талалаева О.С. *Методы доклинического (экспериментального)*

- исследования влияния лекарственных средств на функцию почек. Новосибирск; Гео; 2013.
15. Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. *Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии*. Казань; Медицина; 2006.
 16. Кальницкий А.С., Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П. Молекулярные особенности нефропатии, ассоциированной с нарушением уратного обмена. *Молекулярная медицина*. 2021; 19(5): 46-50.
 17. Жариков А.Ю., Кальницкий А.С., Жарикова Г.В., Мазко О.Н., Макарова О.Г. Особенности соотношения активности лактатдегидрогеназы и γ -глутамилтрансферазы в моче как специфический диагностический признак уратного нефролитиаза (экспериментальное наблюдение). *Технологии живых систем*. 2021; 18(4): 44-9.
 20. Филинова С.О., Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Баландович Б.А. Показатели прооксидантного и антиоксидантного статусов в почках крыс при экспериментальном сахарном диабете. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(1): 124-27.
 9. Zharikov A.Yu., Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M., Lampatov V.V. The mechanism of crystal formation in oxalate nephrolithiasis. *Nefrologiya*. 2009; 13(4): 37-50. (in Russian)
 10. Ali M.A., Schulz R. Activation of MMP-2 as a key event in oxidative stress injury to the heart. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009; 14(2): 699-716.
 11. Ali M.M., Mahmoud A.M., Le Master E., Levitan I., Phillips S.A. Role of matrix metalloproteinases and histone deacetylase in oxidative stress-induced degradation of the endothelial glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019; 316(3): H647-H663.
 12. Perfilov V.Yu., Zverev Ya.F., Zharikov A.Yu., Bryukhanov V.M. The role of free radical oxidation in the development of experimental urate nephropathy. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2017; 163(1): 36-9. (in Russian)
 13. Perfilov V.Yu., Zverev Y.F., Zharikov A.Yu. Conditions of urate nephrolithiasis and approaches to its modeling. *Nefrologiya*. 2017; 21(4): 48-54. (in Russian)
 14. Bryukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lampatov V.V., Zharikov A.Yu., Talalaeva O.S. *Methods of preclinical (experimental) study of the effect of drugs on renal function. [Metody doklinicheskogo (eksperimental'nogo) issledovaniya vliyaniya lekarstvennykh sredstv na funktsiyu pochek]*. Novosibirsk: Geo; 2013. (in Russian)
 15. Khafizyanova R.Kh., Burikin I.M., Aleeva G.N. *Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology. [Matematicheskaya statistika v eksperimental'noy i klinicheskoy farmakologii]*. Kazan; Meditsina; 2006. (in Russian)
 16. Kalnitsky A.S., Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P. Molecular features of nephropathy associated with disorder of urate metabolism. *Molekulyarnaya meditsina*. 2021; 19(5): 46-50. (in Russian)
 17. Zharikov A.Yu., Kalnitsky A.S., Zharikova G.V., Mazko O.N., Makarova O.G. Features of the ratio of the activity of lactate dehydrogenase and γ -glutamyltransferase in urine as a specific diagnostic sign of urate nephrolithiasis (experimental observation). *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2021; 18(4): 44-9. (in Russian)
 18. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017; 147: 25-9.
 19. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal Biochem*. 2017; 524: 13-30.
 20. Filinova S.O., Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Makarova O.G., Balandovich B.A. Indicators prooxidant and antioxidant status in kidneys of rats with experimental diabetes. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2020; 64(1): 124-7. (in Russian)
 21. Wozniak J., Floege J., Ostendorf T., Ludwig A. Key metalloproteinase-mediated pathways in the kidney. *Nat Rev Nephrol*. 2021; 17(8): 513-27.

References

1. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J. Nephrol*. 2014; 27: 241-45.
2. Kaprin A.D., Kostin A.A., Ivanenko K.V., Popov S.V. Modern studies of the effectiveness of citrate therapy for urate nephrolithiasis in Russia. *Meditsinskiy sovet*. 2017; 11: 176-80. (in Russian)
3. Malemud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci*. 2006; 11: 1696-701.
4. Narula S., Tandon C., Tandon S. Role of Matrix Metalloproteinases in Degenerative Kidney Disorders. *Curr Med Chem*. 2018; 25(15): 1805-16.
5. Wu Y., Zhang J., Li C., Hu H., Qin B., Wang T., Lu Y., Wang S. The Activation of ROS/NF- κ B/MMP-9 Pathway Promotes Calcium-Induced Kidney Crystal Deposition. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021:8836355.
6. Mehde A.A., Mehdi W.A., Yusof F., Raus R.A., Zainal Abidin Z.A., Ghazali H., Abd Rahman A. Association of MMP-9 gene polymorphisms with nephrolithiasis patients. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32(1): 22173.
7. Shadrina A.S., Tereshkina I.V., Plieva Ja.Z., Kushlinskij D.N., Utkin D.O., Morozov A.A., Filipenko M.L., Kushlinskij N.E. Matrix metalloproteinases: structure, functions and genetic polymorphism. *Patogenez*. 2017; 15(2): 14-23. (in Russian)
8. Cheng S., Pollock A.S., Mahimkar R., Olson J.L., Lovett D.H. Matrix metalloproteinase 2 and basement membrane integrity: a unifying mechanism for progressive renal injury. *FASEB J*. 2006; 20(11): 1898-900.

Сведения об авторах:

Жариков Александр Юрьевич, доктор биол. наук, доцент, проректор по научной работе и инновациям, зав. каф. фармакологии имени профессора В.М. Брюханова ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России;

Кальницкий Артем Сергеевич, аспирант каф. фармакологии им. проф. В.М. Брюханова ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России;

Мазко Олеся Николаевна, канд. биол. наук, доцент, директор Института фармации, доцент каф. фармакологии им. проф. В.М. Брюханова ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России;

Макарова Олеся Геннадьевна, канд. фармацевт. наук, доцент, заместитель директора Института фармации, доцент кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России;

Бобров Игорь Петрович, доктор мед. наук, проф. каф. судебной медицины им. проф. В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России;

Жарикова Ганна Викторовна, канд. биол. наук, доцент каф. биологической химии, клин. лаб. диагностики ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.