

ВЛИЯНИЕ ИШЕМИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ПУРИНОВ В КОРКОВОМ ВЕЩЕСТВЕ ПОЧЕК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Дурицкий М.Н.¹, Франциянц Е.М.¹, Каплиева И.В.¹, Кит О.И.¹, Димитриади С.Н.¹, Непомнящая Е.М.¹

¹ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: kaplirina@yandex.ru

Пурины – это многофункциональные соединения, по уровню которых можно судить о степени гипоксического повреждения тканей и сохранности генетического материала клеток. Цель – изучить особенности пуринового метаболизма в корковом веществе почек у молодых самцов крыс в зависимости от продолжительности ишемии одной из них. На 60 самцах была исследована динамика аденина (А), гуанина (Г), ксантина (К), гипоксантина (ГК) и мочевой кислоты (МК) в корковом веществе почек: ишемизированной и контрлатеральной – после ишемии одной из них в течение 5, 10, 15, 20 и 25 мин, контроль – интактные крысы. Метод определения – прямая спектрофотометрия водного раствора термокоагулянта лизатов клеток почек. Установлено, что в ишемизированной почке через 5–10 мин ишемии количество пуринов, кроме МК, увеличивалось в среднем в 1,2 раза ($p < 0,05$), а через 25 мин ишемии – уменьшалось: количество Г и ГК восстанавливалось до нормы, а уровни А и К становились в 1,5 раза ($p < 0,05$) меньше значений в интактных почках. Концентрация пуринов в контрлатеральной почке возрастала через 15 мин ишемии в среднем в 1,4 раза ($p < 0,05$). Содержание всех пуринов, кроме МК, максимально уменьшалось через 25 мин, при этом в ишемизированной почке содержалось меньше А и Г, чем в контрлатеральной. Таким образом, установлено, что у молодых самцов обе почки «отвечают» одинаковой динамикой пуриновых метаболитов в корковом веществе на ишемию одной из них, при этом в ишемизированном органе изменения возникают раньше и в большей степени, что надо учитывать при проведении оперативных вмешательств на почках у людей.

Ключевые слова: пурины, ишемия, почки, крысы, самцы.

ISCHEMIA EFFECT ON THE PURINE CONTENT IN THE CORTICAL SUBSTANCE DURING THE EXPERIMENT

Duritskiy M.N.¹, Frantsiyants E.M.¹, Kaplieva I.V.¹, Kit O.I.¹, Dimitriadi S.N.¹, Nepomnyashchaya E.M.¹

¹Scientific Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: kaplirina@yandex.ru

Purines are multifunctional entities, the level of which can be used to determine the degree of hypoxic tissue damage and the safety of the cells genetic material. The aim of this paper is to study the features of purine metabolism in the cortical substance in young male rats, depending on the duration of ischemia of one of them. The dynamics of adenine (A), guanine (G), xanthine (X), hypoxanthine (HX), and uric acid (UA) was studied on 60 males in the cortical substance: ischemic and contralateral, after ischemia of one of them within 5, 10, 15, 20 and 25 minutes, the control was intact rats. The method of determination is direct spectrophotometry of aqueous solution of thermocoagulant of renal cell lysates. It was found that in the ischemic kidney after 5–10 minutes of ischemia, the amount of purines, except for UA, increased by an average of 1.2 times ($p < 0.05$), and decreased after 25 minutes; the amount of G and HX was restored to normal, and the levels of A and X became 1.5 times ($p < 0.05$) less than intact values. The concentration of purines in the contralateral kidney increased after 15 minutes of ischemia, by 1.4 times ($p < 0.05$) on average. The content of all purines, except for UA, decreased as much as possible after 25 minutes, while the ischemic kidney contained less A and G than the contralateral one. Thus, it was found that both kidneys of the young males «respond» to ischemia of one of them with the same dynamics of purine metabolites in the cortical substance, while changes in the ischemic organ appear earlier and to a greater extent, which should be taken into account when performing surgical interventions on human kidneys.

Keywords: purines, ischemia, kidneys, rats, males.

Пуриновый обмен – совокупность процессов синтеза и катаболизма пуриновых нуклеотидов (АТФ и др.), нуклеозидов (аденозина, гуанозина и др.) и оснований (аденина, гуанина, ксантина). Конечным продуктом метаболизма пуринов является мочевая кислота

(2,6,8-триоксипурин). Эти вещества участвуют в основных анаболических процессах, обеспечивающих жизнедеятельность организма, в том числе в передаче и хранении генетической информации, делении клеток. Пурины не только являются основными компонентами нуклеотидов, но и обеспечивают клетки необходимой энергией для пролиферации и выживания. Как следствие, пурины и их производные широко участвуют в различных биологических процессах, включая иммунные ответы и взаимодействие «хозяин – опухоль» [1], а нарушение их обмена связано с прогрессированием рака [2]. Известно, что под влиянием ишемии содержание пуринов в организме изменяется [3–6]. Следовательно, изучать пурины можно, с одной стороны, в качестве индикатора ишемии и окислительного стресса в тканях, с другой – в качестве индикатора повреждения генетического материала клеток и нарушения способности их к делению.

Почечно-клеточная карцинома – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований органов мочеполовой системы, диагностируемое, как правило, на ранней (локализованной) стадии развития опухолевого процесса. Оптимальным методом лечения локализованного почечно-клеточного рака является традиционная или роботизированная лапароскопическая частичная нефрэктомия, которая обеспечивает не только равные с радикальной нефрэктомией онкологические исходы, но и, в отличие от нее, лучшее сохранение функции почек [7–9]. Вместе с тем на фоне удовлетворительных онкологических результатов резекции почки по поводу локализованного рака ишемия-реперфузия, которая сопровождает выполнение таких операций, провоцирует риск развития острой почечной недостаточности, особенно у пациентов с хронической болезнью почек [10].

Когда доставка кислорода нарушается или снижается, в организме развиваются многочисленные адаптивные механизмы, способствующие выживанию клеток в гипоксическом состоянии. Обычно такая гипоксическая реакция прекращается, когда уровень кислорода восстанавливается. Ситуация осложняется, если сохраняется стресс, связанный с ишемией [11].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей пуринового метаболизма в корковом веществе почек у молодых самцов крыс в зависимости от продолжительности ишемии одной из них.

Материал и методы исследования

Была изучена динамика пуринов в корковом веществе обеих почек у молодых самцов (n=50): ишемизированной (правой) и контрлатеральной (левой) – после ишемии одной из них в течение 5, 10, 15, 20 и 25 мин. Исследование проводилось на модели «две почки, один зажим». Наркотизированные животные размещались в положении «на спине». Шерсть на животе удаляли, операционное поле обрабатывали антисептиком. Разрез проводили вдоль

белой линии живота от мечевидного отростка грудины до лобка, рассекали кожу и соединительную ткань. Выделяли сосудистую ножку правой почки, которую затем клипировали зажимом Холстеда. Рану на протяжении периода ишемии прикрывали салфеткой, смоченной стерильным физраствором. Через определенные промежутки времени (5, 10, 15, 20 и 25 мин) крыс декапитировали на гильотине, не выводя из наркоза и не снимая зажима с почечной ножки. В качестве контроля исследовали молодых самцов без ишемии (n=10).

Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС) и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование было одобрено биоэтическим комитетом по работе с животными ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, протокол № 3/11 от 26.11.2014 г.

У животных исследовали обе почки, которые разделяли послойно на корковую и мозговую составляющие, и определяли их вес. 100 мг ткани коркового вещества промывали 1хфосфатно-солевым буфером (PBS), гомогенизировали в 1 мл 1хPBS и оставляли на ночь при -20°C . Для полного разрушения клеточных мембран проводили два цикла замораживания-оттаивания. Полученную суспензию центрифугировали 5 мин при 5000 g ($2-8^{\circ}\text{C}$). Супернатант отбирали, делили на аликвоты и хранили при -20°C . Перед измерением размороженные образцы центрифугировали. В тканях определяли пурины: аденин, гуанин, ксантин, гипоксантин и мочевую кислоту – методом прямой спектрофотометрии в водном растворе термокоагулянта лизатов клеток почек по методике Е.В. Орешникова и др. (2008).

Ксантинооксидаза является ключевым ферментом окисления пуринов. Из данных литературы известно, что у млекопитающих фермент ксантинооксидоредуктаза в нормальных условиях находится преимущественно в ксантидегидрогеназной форме. При ишемии органов наблюдается быстрая (в течение нескольких минут) трансформация ксантидегидрогеназы в ксантинооксидазу. Такой же быстрый переход фермента в оксидазную форму наблюдается при гомогенизации тканей, что существенно затрудняет определение истинного соотношения разных изоформ фермента *in vivo* [12]. Все вышесказанное обусловило наш подход к анализу эффективности работы ксантинооксидазы – по вычислению соотношения конечного продукта фермента к его исходному субстрату. На 1-м этапе своей работы ксантинооксидаза превращает гипоксантин в ксантин (субстрат – гипоксантин, продукт – ксантин), на 2-м этапе ксантинооксидаза превращает ксантин в мочевую кислоту (субстрат – ксантин, продукт – мочевая кислота), и, когда мы в целом характеризуем работу фермента, в качестве субстрата выступает гипоксантин, в качестве конечного продукта – мочевая кислота.

Об интенсивности пуринового обмена судили, рассчитывая величину, представляющую собой отношение концентрации гипоксантина к количеству образующихся из него продуктов: ксантина и мочевой кислоты, и определяющую уровень необратимого катаболизма пуринов. Интенсивность пуринового обмена (ИПО) = гипоксантин/(ксантин + мочевая кислота). Также вычисляли показатель тяжести гипоксии – отношение концентраций (экстинций) ксантина к гуанину. Показатель тяжести гипоксии (ПТГ) = ксантин/гуанин [3].

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы Statistica 10.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро–Уилка). Для показателей с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента, для показателей, распределение которых не соответствовало нормальному, – критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ишемизированной почке у молодых самцов через 5 мин ишемии содержание гипоксантина и аденина увеличивалось в 1,2 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). Через 10 мин во столько же раз увеличивалась концентрация гуанина и ксантина. На 15-й и 20-й минуте содержание всех пуринов становилось нормальным, а к 25-й минуте – уменьшалось: гуанина и гипоксантина – в 1,6 раза ($p < 0,05$) относительно 5 мин ишемии; аденина и ксантина – в 1,5 раза ($p < 0,05$) относительно интактной ткани (табл. 1). В контрлатеральной почке концентрация всех пуринов, кроме мочевой кислоты, возрастала через 15 мин ишемии: гуанина, гипоксантина, аденина – в 1,4 раза ($p < 0,05$), ксантина – в 1,3 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). К 20-й минуте ишемии содержание гипоксантина, аденина и ксантина возвращалось к нормальным значениям. Через 25 мин ишемии концентрация всех пуринов уменьшалась: гуанина – в 1,6 раза ($p < 0,05$) относительно 15-минутной ишемии, гипоксантина и аденина – в 1,7 раза ($p < 0,05$) относительно 15-минутной ишемии и в 1,4 раза ($p < 0,05$) относительно 5-минутной ишемии; уровень ксантина становился в 1,3 раза ($p < 0,05$) ниже, чем в интактной почке; в 1,5 раза ($p < 0,05$) уменьшалась концентрация мочевой кислоты (табл. 1).

Таблица 1

Динамика содержания пуринов (ед. экст./г ткани) в корковом веществе почек молодых самцов под влиянием ишемии

	Правая кора (ишемизированная)					Левая кора (контрлатеральная)				
	Г	ГК	А	К	МК	Г	ГК	А	К	МК
Интактные	3,87	3,80	4,10	4,00	2,60	3,99	3,98	4,40	4,28	2,58
	±0,50	±0,40	±0,40	±0,60	±0,60	±0,30	±0,30	±0,30	±0,30	±0,30

и ш е м и я	5 мин	4,46 ±0,13	4,47* ±0,1	4,92* ±0,07	4,67 ±0,18	2,64 ±0,26	4,57 ±0,37	4,59 ±0,34	5,12 ±0,34	4,96 ±0,32	2,60 ±0,36
	10 мин	4,73* ±0,28	4,76* ±0,28	5,30* ±0,30	4,95* ±0,27	2,59 ±0,20	4,74 ±0,25	4,72 ±0,25	5,20 ±0,31	4,98 ±0,31	2,88 ±0,34
	15 мин	4,50 ±0,33	4,48 ±0,30	4,94 ±0,32	4,72 ±0,35	2,67 ±0,33	5,67*,п ±0,43	5,65*,п ±0,36	6,13*,п ±0,33	5,59* ±0,38	2,87 ±0,55
	20 мин	3,69 ±0,47	3,66 ±0,45	4,08 ±0,48	4,00 ±0,51	2,13 ±0,36	4,42 ±0,55	4,10³ ±0,49	4,43³ ±0,45	4,19³ ±0,53	2,50 ±0,50
	25 мин	2,85 ±0,53 1,2	2,75 ±0,46 1,2	2,76 ±0,29 *,1,2,3	2,68 ±0,29 *,1,2,3,4	1,65 ±0,28	3,54 ±0,37 3,п	3,44 ±0,33 1,2,3	3,49 ±0,31 1,2,3,п	3,27 ±0,24 *,1,2,3	2,02 ±0,36 2

Примечание – статистически значимые отличия от: * – интактных крыс, ¹ – 5 мин ишемии, ² – 10 мин ишемии, ³ – 15 мин ишемии, ⁴ – 20 мин ишемии, ^п – левой (контрлатеральной) почки от правой (ишемизированной); Г – гуанин, ГК – гипоксантин, А – аденин, К – ксантин, МК – мочевиная кислота

Следовательно, почки молодых самцов статистически значимо отличались друг от друга по уровню пуринов в их корковом веществе через 15 и 25 мин ишемии одной из почек. Так, через 15 мин ишемии в контрлатеральной почке содержание гуанина, гипоксантина и аденина было больше, чем в ишемизированной, в среднем в 1,25 раза ($p < 0,05$), тогда как через 25 мин ишемии в контрлатеральной почке превалировал только аденин – в 1,26 раза ($p < 0,05$) на фоне снижения концентрации пуринов в обеих почках (табл. 1).

В почке, подвергнутой ишемии, изменялись значения расчетных коэффициентов: через 10 мин ишемии на 16,5% уменьшалась скорость превращения ксантина в мочевиновую кислоту (2-й этап работы ксантиноксидазы), через 20 мин – на 3% ($p < 0,05$) увеличивался показатель тяжести гипоксии, через 25 мин – на 11,7% ($p < 0,05$) уменьшалась скорость образования ксантина из гипоксантина (1-й этап работы ксантиноксидазы) (табл. 2). В контрлатеральной почке через 15 мин ишемии на 6,8% уменьшалось значение показателя тяжести гипоксии (табл. 2). Через 25 мин на 13%, как и в ишемизированной почке, уменьшалась скорость образования ксантина из гипоксантина (1-й этап работы ксантиноксидазы) и на 20,3% увеличивалась интенсивность пуринового обмена (табл. 2).

Таблица 2

Динамика расчетных коэффициентов (отн. ед.) в корковом веществе почек молодых самцов под влиянием ишемии

	Правая кора (ишемизированная)		Левая кора (контрлатеральная)
--	--------------------------------------	--	--------------------------------------

		КО			ИПО	ПТГ	КО			ИПО	ПТГ
		1-й этап	2-й этап	Оба этапа			1-й этап	2-й этап	Оба этапа		
Интактные		1,05 ±0,02	0,64 ±0,03	0,68 ±0,04	0,58 ±0,02	1,03 ±0,02	1,07 ±0,02	0,62 ±0,03	0,66 ±0,03	0,58 ±0,01	1,06 ±0,02
и ш е м и я	5 мин	1,04 ±0,02	0,56 ±0,04	0,59 ±0,05	0,62 ±0,03	1,04 ±0,01	1,09 ±0,05	0,52 ±0,05	0,56 ±0,05	0,61 ±0,02	1,05 ±0,01
	10 мин	1,05 ±0,02	0,54* ±0,03	0,55* ±0,03	0,62 ±0,02	1,06 ±0,02	1,06 ±0,03	0,57 ±0,04	0,61 ±0,06	0,64 ±0,03	1,06 ±0,02
	15 мин	1,05 ±0,01	0,56 ±0,04	0,59 ±0,05	0,62 ±0,02	1,05 ±0,01	0,99 ±0,03	0,51 ±0,06	0,55 ±0,08	0,66 ±0,04	0,99^{2,п} ±0,02
	20 мин	1,08 ±0,01	0,59 ±0,05	0,64 ±0,05	0,58 ±0,02	1,08³ ±0,01	1,02 ±0,03	0,60 ±0,04	0,62 ±0,04	0,60 ±0,01	1,01^п ±0,03
	25 мин	0,96⁴ ±0,05	0,65 ±0,08	0,51 ±0,08	0,64 ±0,04	0,98 ±0,06	0,93* ±0,04	0,61 ±0,08	0,53 ±0,08	0,70^{*,4} ±0,05	0,94 ±0,05

Примечание – статистически значимые отличия от: * – интактных крыс, ¹ – 5 мин ишемии, ² – 10 мин ишемии, ³ – 15 мин ишемии, ⁴ – 20 мин ишемии; КО – ксантиноксидаза, ИПО – интенсивность пуринового обмена, ПТГ – показатель тяжести гипоксии

Ишемизированная почка статистически значимо отличалась от контрлатеральной только по величине одного показателя – тяжести гипоксии – через 15 и 20 мин ишемии. В контрлатеральной почке его величина была соответственно на 5,7% и 6,5% меньше, чем в ишемизированном органе (табл. 2).

Известно, что гипоксия индуцирует усиление трансформации ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу, с помощью которой осуществляется окисление с образованием супероксиданионрадикала. Усиление образования свободных радикалов в указанной системе обусловлено накоплением субстратов реакции – ксантина и гипоксантина [4].

Однако аденин и гуанин входят в состав нуклеотидов. Важнейшие их функции – хранение и передача генетической информации, участие в процессе деления клеток, биосинтезе белка, построении клеток. Пуриновые основания (аденин и гуанин) способны реутилизироваться, т.е. применяться повторно. В частности, аденин, соединяясь с рибозой, образует аденозин. Аденозин является предшественником АТФ – важного источника энергии клеток. Оказалось, что аденозин не только сохраняет клеточное содержание АТФ во время ишемии, но и оказывает цитопротекторное действие во время реоксигенации [13].

Следовательно, высокие или нормальные уровни аденина и гуанина в течение первых 20 мин ишемии свидетельствовали о достаточной сохранности коркового вещества обеих почек и способности их к восстановлению после прекращения действия повреждающего фактора: первые 10 мин – практически одинаковой сохранности обеих почек, с 15-й минуты – большей сохранности контрлатеральной почки.

Уменьшение количества всех пуринов, кроме мочевой кислоты, в почках через 25 мин ишемии одной из них указывало на выраженное повреждение паренхимы, максимально – в ишемизированной почке. Известно, что ишемическое повреждение почек поражает клетки проксимальных канальцев, вызывая дисфункцию и гибель их клеток после тяжелой гипоперфузии [13]. Большее повреждение ишемизированной почки было обусловлено большей степенью гипоксии органа, развившейся через 20 мин после наложения зажима на сосудистую ножку почки, о чем свидетельствовало увеличение показателя тяжести гипоксии в ишемизированной почке именно через этот промежуток времени. Ранее нами было показано, что в корковом веществе ишемизированной почки у молодых самцов крыс через 20 мин ишемии максимально увеличивалось содержание L-FABP – маркера ОПП, который, как известно, быстро выходит из поврежденных тканей, и впервые возрастал уровень КИМ-1 – еще одного маркера ОПП, увеличивающегося только при патологических состояниях почек [14].

Кроме того, изменение динамики пуринов в почках, возникающее под влиянием ишемии одной из них, нас интересовало не только с точки зрения выраженности постгипоксических изменений паренхимы почек, т.е. обратимости изменений нефронов и восстановления их функции, но и с точки зрения создания условий для гипотетически возможного рецидивирования злокачественной опухоли в почечной ткани. В практике онкоуролога тепловая ишемия почек применяется при резекции почек, т.е. на хирургическом этапе лечения рака почки. Однако ни один хирург не может дать гарантию, что в послеоперационной ране или в системном кровообращении не осталось пусть и единичных, но все еще жизнеспособных опухолевых клеток, которые могут дать начало опухолевому росту. При этом известно, что именно пуриновые нуклеотиды, с одной стороны, способствуют пролиферации опухолевых клеток [15], с другой – служат мощными модуляторами ответа иммунных клеток и высвобождения цитокинов через различные подтипы рецепторов, которые в значительной степени участвуют в развитии онкогенеза и туморогенеза [16]. Поэтому увеличение концентрации практически всех пуринов, кроме мочевой кислоты, через 10 мин ишемии в ишемизированной почке и через 15–20 мин ишемии в контрлатеральной почке могло свидетельствовать и о создании благоприятных условий для приживания опухолевых клеток в почечной ткани.

Заключение

Таким образом, установлено, что у молодых самцов обе почки «отвечают» практически одинаковой динамикой пуриновых метаболитов в корковом веществе на ишемию одной из них, при этом в ишемизированном органе изменения возникают раньше и в большей степени. При определенной продолжительности гипоксии (10 мин – в ишемизированной почке и 15–20 мин – в контрлатеральной почке) создаются благоприятные условия для приживания

неопластических клеток в почечной ткани. Выявленные особенности метаболизма пуринов надо учитывать при проведении оперативных вмешательств на почках у людей.

Список литературы

1. Di Virgilio F., Adinolfi E. Extracellular purines, purinergic receptors and tumor growth. *Oncogene*. 2017. no. 36. P. 293-303. DOI: 10.1038/onc.2016.206.
2. Yin J., Ren W., Huang X., Deng J., Li T., Yin Y. Potential Mechanisms Connecting Purine Metabolism and Cancer Therapy. *Front Immunol*. 2018. no. 9. P. 1697. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01697.
3. Орешников Е.В., Гунин А.Г., Мадянов И.В., Орешникова С.Ф. Пурины ликвора и крови при беременности // Проблемы репродукции. 2008. № 6. С. 74-80.
4. Хоролец Е.В., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Кательницкая Л.И. Особенности пуринового обмена и перекисного окисления липидов у больных инфарктом // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. Т. 6. № 1. С. 42-47. DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-1-42-47.
5. Fisher O., Benson R.A., Imray C.H. The clinical application of purine nucleosides as biomarkers of tissue Ischemia and hypoxia in humans *in vivo*. *Biomark Med*. 2019. Vol. 13. no.11. P. 953-965. DOI: 10.2217/bmm-2019-0049.
6. Fisher O., Benson R.A., Tian F., Dale N.E., Imray C.H.E. Purine nucleoside use as surrogate markers of cerebral ischaemia during local and general anaesthetic carotid endarterectomy. *SAGE Open Med*. 2019. no. 7. P. 1-8. DOI: 10.1177/2050312119865120.
7. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки // Онкоурология. 2015. Т. 11. № 3. С. 34-39. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-34-39.
8. Campbell S., Uzzo R.G., Allaf M.E., Bass E.B., Cadeddu J.A., Chang A., Clark P.E., Davis B.J., Derweesh I.H., Giambaresi L., Gervais D.A., Brian R., Leibovich B.C., Pierorazio P.M. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *J. Urol*. 2017. no. 198. P. 520-529. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.100.
9. Capitanio U., Terrone C., Antonelli A., Minervini A., Volpe A., Furlan M., Matloob R., Regis F., Fiori C., Porpiglia F., Trapani E.D., Zacchero M., Serni S., Salonia A., Carini M., Simeone C., Montorsi F., Bertini R. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1 a-T 1 b renal mass and normal

preoperative renal function. *Eur. Urol.* 2015. no. 67. P. 683–689. DOI: 10.1016 / j.eururo.2014.09.027.

10. Kartal I., Karakoyunlu N., Çakici Ç., Karabacak O., Sağnak L., Ersoy H. Oncological and functional outcomes of open versus laparoscopic partial nephrectomy in T1b tumors: A single-center analysis. *International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology.* 2020. Vol. 46. no. 3. P. 341-350. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0865.

11. Chen P.S., Chiu W.T., Hsu P.L., Lin S.-C., Peng I-C., Wang C.-Y., Tsai S.-J. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *Journal of biomedical science.* 2020. Vol. 27. no.1. P. 63. DOI: 10.1186/s12929-020-00658-7.

12. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М., 2006. С. 48-49.

13. Szoleczky P., Módos K., Nagy N., Tóth Z.D., Witt D.D., Szabó C., Gero D. Identification of agents that reduce renal hypoxia-reoxygenation injury using cell-based screening: purine nucleosides are alternative energy sources in LLC-PK1 cells during hypoxia. *Arch Biochem Biophys.* 2012. Vol. 517. no. 1. P. 53-70. DOI: 10.1016/j.abb.2011.11.005.

14. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К. Экспрессия молекулярных маркеров острого повреждения почек в динамике экспериментальной ишемии // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 4. С. 12-15.

15. Bahreyni A., Samani S.S., Rahmani F., Behnam-Rassouli R., Khazaei M., Ryzhikov M., et al. Role of adenosine signaling in the pathogenesis of breast cancer. *J. Cell Physiol.* 2018. no. 233. P. 1836-43. DOI: 10.1002/jcp.25944.

16. Grivas P., Koshkin V.S., Pal S.K. Cancer vaccines at the age of immune checkpoint inhibitors: reasonable approach as combination therapy in advanced urothelial carcinoma? *Ann Oncol.* 2017. no.28. P. 680-682. DOI: 10.1093/annonc/mdx063.