УДК 616-092.4:57.037+577.152:577.118+577.123.36

С.А. Зуйков, Т.С. Одарченко, Е.В. Хомутов

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ВЛИЯНИЕ ЦИТРАТА ЖЕЛЕЗА НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

Одна из центральных проблем современной биологии – проблема дифференцировки, старения, гибели и замены клеток. Эта проблема непосредственно связана с изучением онтогенеза целого организма и является важнейшим направлением современной биологии старения [1, 2]. Установлено, что в основе многих патологических процессов в организме, приводящих к различным заболеваниям, а также преждевременному старению, лежит одно и то же явление – повреждение клеточных оболочек и других структур внутри клетки свободными радикалами (СР) кислорода [3, 4]. Среди многочисленных теорий старения СР-теория считается одной из ведущих, основные положения которой были сформулированы еще более пятидесяти лет назад. Эта теория объясняет не только механизм старения, но и широкий круг связанных с ним патологических процессов, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), возрастные иммунодепрессия и дисфункция мозга, катаракта, рак и другие заболевания, а также адаптационные процессы, направленные на коррекцию метаболических возрастных нарушений [5].

В последние годы обмен нуклеотидов и СР все чаще упоминаются вместе, одна из причин этого – связь ферментов метаболизма нуклеотидов с образованием СР. Несмотря на то, что основной системой генерации СР в клетке считаются митохондрии, а их окислительное повреждение признается одним из ведущих факторов, приводящих к старению и ассоциированным с ним заболеваниям [5, 6], все же, наряду с митохондриями, высокая продукция СР генерируется многими ферментативными и неферментативными реакциями с металлопротеинами, к одним из которых относятся ферменты пуринового обмена [7, 8]. В клетках, лишенных митохондрий, распад пуриновых нуклеотидов считается одним из ключевых процессов, нарабатывающих СР [9, 10].

К ферментам – регуляторам катаболизма пуриновых нуклеотидов относится аденозиндезаминаза (АДА, КФ 3.5.4.4) и ксантиноксидаза (КО, КФ 1.17.3.2), которые могут служить маркером дифференцировки клеток, клеточной пролиферации, факторами роста, а также выступать ферментативными источниками образования СР [11, 12]

Установлено, что изменение активности ферментов катаболизма пуринов в плазме крови является маркером окислительного стресса (ОС), оказывая существенное влияние на производство СР [13-15]. Показано, что клетки с высоким уровнем аденозина в определенных условиях являются более устойчивыми к окислительному действию СР, способствуя усилению экспрессии глутатионпероксидазы (ГПО), тем самым защищая клетку от ОС [13, 16]. По мнению других авторов, цитопротекторный механизм защиты клеток аденозином от окислителей осуществляется через новый механизм активации клеточных антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионредуктаза [17].

Особенно актуальным является научный и практический интерес к роли микроэлементов в развитии различных возрастных патологий за счет их влияния на функционирование про- и антиоксидантных систем. Доказано, что такие микроэлементы, как железо, медь, цинк, марганец и селен, являются неотъемлемыми составляющими различных ферментных систем и могут оказывать существенное влияние на течение ишемической болезни сердца, приводя к инфаркту миокарда, преждевременному старению организма и канцерогенезу. Однако, несмотря на довольно значительное количество исследований по данной проблеме, ряд аспектов остается недостаточно исследованным, существует много противоречивых данных. Железо занимает особое место среди эссенциальных биоэлементов по своему участию в жизненно важных метаболических и физиологических функциях, а также проявлению токсических свойств при накоплении в организме человека и животных.

© С.А. Зуйков, Т.С. Одарченко, Е.В. Хомутов, 2022
© Университетская Клиника, 2022

Железо может входить в состав активных центров окислительно-восстановительных и других ферментов, выступать активатором или ингибитором ферментов, тем самым принимая участие в регуляции биокатализа, синтеза нуклеиновых кислот, белков, липидов, протекании клеточного цикла, делении, росте и развитии клеток [18-20].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление возможного влияния цитрата железа на активность ферментов катаболизма пуринов в плазме крови людей различного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проведено in vitro в плазме крови 21 здорового добровольца в возрасте от 40 до 80 лет (из них 15 мужчин и 6 женщин), не имеющих онкологических патологий, сахарного диабета или другой тяжелой системной патологии. В результате эксперимента из выборки 21 человек нами не было обнаружено изменения активностей исследуемых ферментов у 2 людей (мужчины в возрасте 61 и 62 года) под действием препарата цитрат железа, поэтому для дальнейшего выявления статистически-значимых результатов мы анализировали группу, состоящую из 19 человек (из них 13 мужчин и 6 женщин).

Для изучения влияния возраста на активность ферментов пуринового обмена, а также для выявления возрастных характеристик изменения активностей изучаемых ферментов под действием цитрата железа все обследуемые были разделены на две группы в зависимости от возраста: первую возрастную группу (среднего возраста) составили 9 человек возрастом от 40 до 59 лет, а вторую группу (пожилого возраста) -10 человек в возрасте от 60 до 79 лет.

Активность АДА определяли по методу H.M. Kalckar в модификации G.L. Tritsch и выражали в нмоль/(мин×мг) [21]. Определение активности КО (в мкмоль/(мин×мг)) основано на способности фермента генерировать O2-, о содержании которого судили по скорости восстановления нитросинего тетеразолия в формазан [22]. Определение общего белка проводили в соответствии с методикой описанной Лоури [23].

Для исследования влияния железа на активность ферментов пуринового обмена использовался концентрат цитрата железа в виде порошка, который был предварительно разведен в 0,1 М Na-фосфатном буфере, pH 7,0 (для определения активности АДА) или в 0,05 М натрий-фосфатном буфере, pH 7,8 с 1 мМ ЭДТА (для определения активности КО), в концентрации 1500 мкг на 10 мл буфера.

Чтобы выявить дозозависимое влияние железа на активность АДА и КО, нами были первично использованы следующие концентрации цитрата железа: 5; 10; 15; 25 и 50 мкг/мл, предварительно полученные из концентрата раствора цитрата железа. Выполнив эксперимент в плазме крови 5 добровольцев, мы обнаружили, что ингибирующий эффект железа на активность ферментов пуринового обмена был выявлен только при концентрации цитрата железа 5 мкг/мл, поэтому дальнейшие исследование влияния железа на активность АДА и КО в плазме крови мы проводили при данных концентрациях препарата.

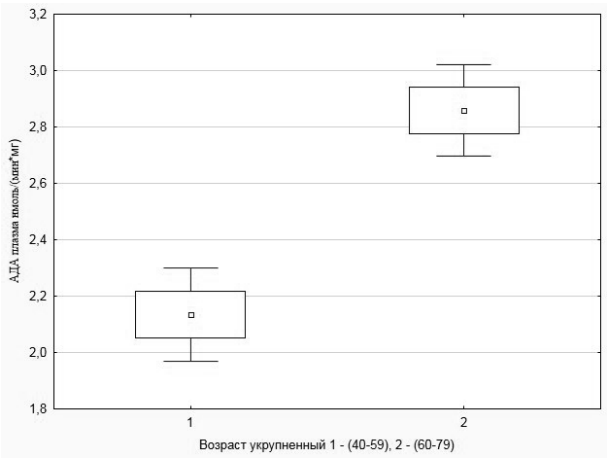
Определение всех исследуемых показателей проводилось спектрофотометрически и регистрировалось на спектрофотометре Specord-200. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 10.0» Statsoft, USA. Цифровые данные представлены в виде средних значений (M) и их стандартных отклонений (σ). Различия между средними величинами считали достоверными при значениях $p<0,05$.

Все исследования проводились при согласии добровольцев, предварительно детально ознакомленных с задачами исследования и давших свое письменное, информированное согласие на отборы проб, которые осуществлялись под непосредственным контролем врача. Исследование соответствует этическим принципам клинических испытаний и положениям Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, не нарушает интересы пациента и не вредит его здоровью (Комиссия по биоэтике ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»). Авторы сообщают (заявляют), что не имеют конкурирующих интересов.

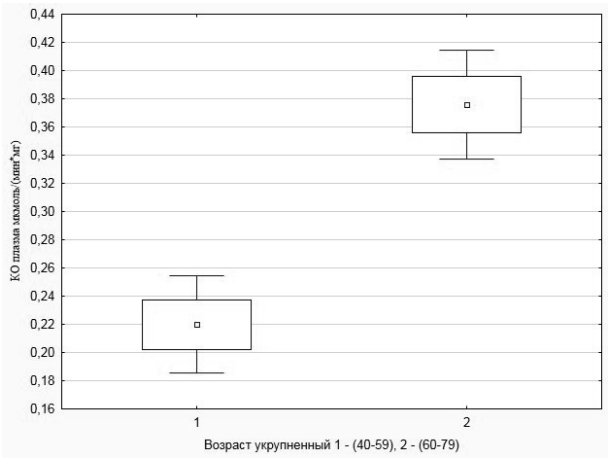
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведя сравнение полученных активностей АДА и КО в группе 40-59 лет и 60-79 лет, можно наблюдать, что активность ферментов пуринового обмена в плазме крови у людей пожилого возраста (60-79 лет) достоверно выше, чем у людей среднего возраста (40-59 лет) (рис. 1.).

Это соответствует полученным нами ранее результатам, а также не противоречит имеющимся данным литературы о повышении данных ферментов в плазме крови при старении и заболеваниях, ассоциированных со старением, таких как ССЗ, атеросклероз, нейродегенеративные, ревматоидные, онкологические заболевания и многие другие [24, 25].



Изменение активности АДА



Изменение активности КО

Рис. 1. Изменение активностей ферментов пуринового обмена в плазме крови при старении (M±σ). * – значения показателей статистически значимы при p<0,05.

Следовательно, ускорение пуринового обмена после 60 лет, что проявляется повышением активностей АДА и КО в плазме крови, способствует усиленной наработке СР, которые по механизму обратной связи еще больше стимулируют данный метаболизм и нарушают работу различных белков, в том числе входящих в систему защиты от СР, приводя к их окислению. К таким белкам относятся ферменты антиоксидантной защиты и транспортные белки – липопротеины, альбумины, глобулины и другие [5, 26, 27]. После этого нами была проведена сравнительная оценка влияния цитрата железа на активность ферментов катаболизма пуриновых нуклеотидов. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что добавление раствора цитрата железа концентрацией 5 мкг/мл оказывает ингибирующее влияние на работу ключевых ферментов распада пуриновых нуклеотидов – АДА и КО, как у пожилых людей, так и у людей среднего возраста, приводя к снижению их активности (рис. 2.).

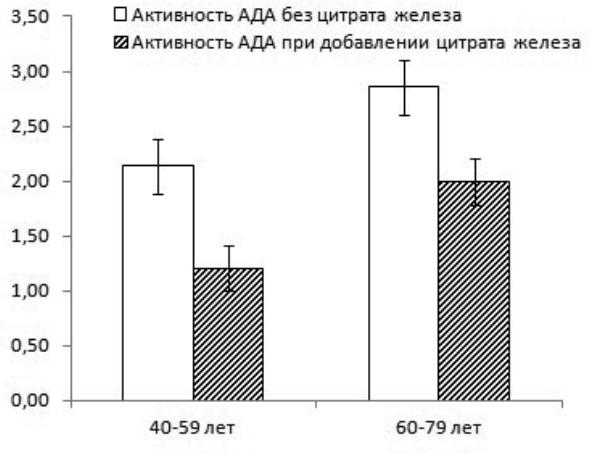
Так, в плазме крови людей среднего возраста при добавлении цитрата железа происходит достоверное снижение активности АДА в 1,8 раза и КО – в 2,5 раза. При этом у людей пожилого возраста активность исследованных ферментов также статистически значимо снижается в присутствии раствора цитрата железа – в 1,4 раза для АДА и в 1,9 раза для КО соответственно. Следовательно, из полученных результатов видно, что более выраженный ингибирующий эффект препарата цитрат железа на активности исследуемых ферментов в плазме крови проявляется у людей среднего возраста (40-59 лет).

Как известно, уровень активности АДА определяет соотношение в клетке концентраций аденозина и инозина – при снижении активности АДА происходит повышение аденозина. Аденозин является регуляторной молекулой, осуществляющей контроль над функцией клеток не только иммунной, но и нервно-мышечной, секреторной и многих других систем, подобно циклическим нуклеотидам и ионам кальция (Ca^{2+}) [28, 29]. Следовательно, подавление активности АДА, вызванное действием цитрата железа, сохраняет аденозин для последующих его эффектов.

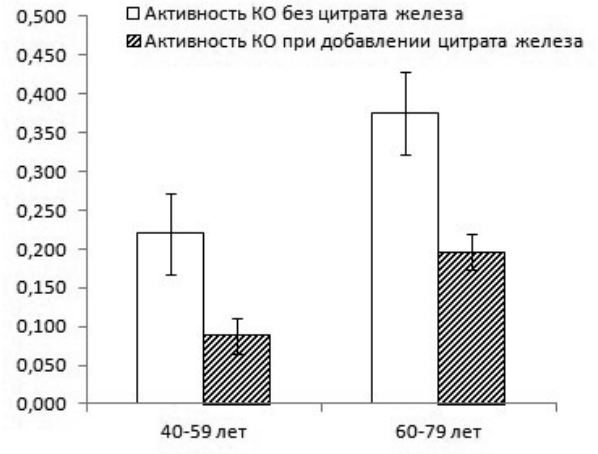
Известно, что в нормальных условиях КО находится преимущественно в ксантиндегидрогеназной (КДГ) форме и может обратимо или необратимо переходить в КО, в результате соответственно образования дисульфидных связей цистеиновых остатков (Cys535 и Cys992), а также с участием сульфгидрильных оксидаз [30] или ограниченного протеолиза [31] с вовлечением Ca^{2+}-зависимых протеаз.

Своеобразие действия этого фермента заключается в том, что он представляет собой как бы комплекс, функционирующий двояко: фермент может работать как оксидаза и как дегидрогеназа. По соотношению активности КО и КДГ можно судить о напряженности оксидантных и антиоксидантных процессов.

В плазме крови в основном весь фермент находится в оксидазной форме в результате действия сывороточных протеаз [32]. Установлено, что в условиях гипоксии происходит истощение запасов АТФ, приводя к изменению мембранного градиента Ca^{2+}. Повышение уровня Ca^{2+} активирует Ca^{2+}-зависимые протеазы, которые в свою очередь участвуют в превращении, КДГ в КО, способствуя повышению продукции СР, которые по принципу обратной связи еще больше



Изменение активности АДА



Изменение активности КО

Рис. 2. Изменение активностей ферментов пуринового обмена в плазме крови у людей разного возраста при добавлении цитрата железа «Синтезит» (M±σ). * – значения показателей статистически значимы при p<0,05.

стимулируют активность фермента, усугубляя состояние ОС [33]. Таким образом, при ингибировании КО цитратом железа происходит снижение уровня СР, нормализуя окислительный потенциал плазмы крови.

Отдельно хотелось бы обратить внимание на тот факт, что изначально для исследования была использована плазма крови и гемолизат эритроцитов 21 здорового добровольца (см. материалы и методы). Однако в результате исследования в плазме крови у 2-х добровольцев мужского пола, входящих в группу в возрасте 60-79 лет, каких либо изменений в активностях ферментов пуринового обмена под действием раствора цитрата железа обнаружено не было. При этом активности исследуемых ферментов у них были достоверно выше, чем у людей в возрасте 40-59 лет.

В данном случае отсутствие какого либо влияния цитрата железа на показатели активностей ферментов пуринового обмена у этих добровольцев, кровь которых использовали при проведении исследования, возможно, связано с индивидуальными особенностями организма. Этот факт нуждается в дополнительном исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в эксперименте in vitro доказана способность препарата цитрат железа концентрацией 5 мкг/мл снижать активность ключевых ферментов распада пуриновых нуклеотидов в плазме крови. Обнаруженный эффект отмечается в подавляющем большинстве (90%) использованных образцов периферической крови. Более выраженный ингибирующий эффект раствора цитрат железа проявляется в группе людей среднего возраста (40-59 лет).

С.А. Зуйков, Т.С. Одарченко, Е.В. Хомутов

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ВЛИЯНИЕ ЦИТРАТА ЖЕЛЕЗА НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

Цель. Данная статья посвящена результатам исследования особенностей изменения активностей ферментов пуринового обмена – аденозиндезаминазы и ксантиноксидазы в плазме крови людей разного возраста под влиянием раствора цитрата железа. Материалы и методы. Настоящее исследование проведено in vitro в плазме крови 21 здорового добровольца в возрасте от 40 до 80 лет. Было изучено влияние раствора цитрата железа в концентрации 5 мкг/мл на активность ферментов пуринового обмена. Результаты. Установлено, что добавление раствора цитрата железа концентрацией 5 мкг/мл оказывает ингибирующее влияние на работу ключевых ферментов распада пуриновых нуклеотидов как у пожилых людей, так и у людей среднего возраста, приводя к снижению их активности. Однако более выраженный ингибирующий эффект препарата цитрат железа на активности исследуемых ферментов в плазме крови проявляется у людей среднего возраста (40-59 лет) Заключение. Таким образом, в эксперименте in vitro доказана спо-

собность препарата цитрат железа снижать активность ключевых ферментов распада пуриновых нуклеотидов в плазме крови. Обнаруженный эффект отмечается в подавляющем большинстве (90%) использованных образцов периферической крови.

Ключевые слова: аденозиндезаминаза, ксантиноксидаза, пуриновый обмен, возраст, цитрат железа.

S.A. Zuikov, T.S. Odarchenko, E.V. Khomutov

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

INFLUENCE OF IRON CITRATE ON THE ACTIVITY OF PURINE EXCHANGE ENZYMES

The aim. This article is devoted to the results of a study of the features of changes in the activities of the enzymes of purine metabolism - adenosine deaminase and xanthine oxidase in the blood plasma of people of different ages under the influence of iron citrate solution. Materials and methods. The present study was carried out in vitro in the blood plasma of 21 apparently healthy volunteers aged 40 to 80 years. The effect of a solution of iron citrate at a concentration of 5 μg/ml on the activity of enzymes of purine metabolism was studied. Results. It was found that the addition of a solution of iron citrate with a concentration of 5 μg/ml has an inhibitory effect on the work of key enzymes of the breakdown of purine nucleotides, both in the elderly and in middle-aged people, leading to a decrease in their activity. However, a more pronounced inhibitory effect of the preparation of iron citrate on the activity of the studied enzymes in blood plasma is manifested in middle-aged people (40-59 years). Conclusion. Thus, in an in vitro experiment, the ability of the preparation of iron citrate to reduce the activity of key enzymes of the breakdown of purine nucleotides in blood plasma was proved. The observed effect is observed in the overwhelming majority (90%) of the used peripheral blood samples.

Key words: adenosine deaminase, xanthine oxidase, purine metabolism, age, iron citrate.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубинская В.А. Онтогенез и современные теории старения человека (обзор литературы). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015; 10: 26-36.
2. Goldsmith T. Evolution of aging theories: Why modern programmed aging concepts are transforming medical research. Biochemistry (Moscow). 2016; 81 (12): 1406-1412. doi: 10.1134/s0006297916120026/
3. Pomatto L.C.D., Davies K.J.A. Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing. Free Radic Biol Med. 2018; 20 (124): 420-430. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.016.
4. Liguori I., Russo G., Curcio F. et al. Oxidative stress, aging, and diseases. Clin Interv Aging. 2018; 26 (13): 757-772. doi: 10.2147/CIA.S158513.
5. Wang C.H., Wu S.B., Wu Y.T., Wei Y.H. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: implication in the pathophysiology of aging. Exp. Biol Med. 2013; 238 (5): 450-460. doi: 10.1177/1535370213493069.
6. Peoples J.N., Saraf A., Ghazal N., Pham T.T., Kwong J.Q. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. Exp Mol Med. 2019; 51 (12): 1-13. doi: 10.1038/s12276-019-0355-7.
7. Griffiths H.R., Dias I.H., Willetts R.S., Devitt A. Redox regulation of protein damage in plasma. Redox. Biol. 2014; 2: 430-435. doi:10.1016/j.redox.2014.01.010.
8. Ilatovskaya D.V., Pavlov T.S., Levchenko V., Staruschenko A. ROS production as a common mechanism of ENaC regulation by EGF, insulin, and IGF-1. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2013; 304 (1): 102-111. doi:10.1152/ajpcell.00231.2012.
9. Boban M., Kocic G., Radenkovic S. et al. Circulating purine compounds, uric acid, and xanthine oxidase/dehydrogenase relationship in essential hypertension and end stage renal disease. Ren. Fail. 2014; 36 (4): 613-618. doi:10.3109/0886022X.2014.882240.
10. Liu D., Yun Y., Yang D., et al. What Is the Biological Function of Uric Acid? An Antioxidant for Neural Protection or a Biomarker for Cell Death. Disease Markers. 2019; 31: 1-9. doi: 10.1155/2019/4081962.

REFERENCES

1. Dubinskaja V.A. Ontogenez i sovremennye teorii starenija cheloveka (obzor literatury). Voprosy biologicheskoj, medicinskoj i farmacevticheskoj himii. 2015; 10: 26-36 (in Russian).
2. Goldsmith T. Evolution of aging theories: Why modern programmed aging concepts are transforming medical research. Biochemistry (Moscow). 2016; 81 (12): 1406-1412. doi: 10.1134/s0006297916120026/
3. Pomatto L.C.D., Davies K.J.A. Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing. Free Radic Biol Med. 2018; 20 (124): 420-430. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.016.
4. Liguori I., Russo G., Curcio F. et al. Oxidative stress, aging, and diseases. Clin Interv Aging. 2018; 26 (13): 757-772. doi: 10.2147/CIA.S158513.
5. Wang C.H., Wu S.B., Wu Y.T., Wei Y.H. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: implication in the pathophysiology of aging. Exp. Biol Med. 2013; 238 (5): 450-460. doi: 10.1177/1535370213493069.
6. Peoples J.N., Saraf A., Ghazal N., Pham T.T., Kwong J.Q. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. Exp Mol Med. 2019; 51 (12): 1-13. doi: 10.1038/s12276-019-0355-7.
7. Griffiths H.R., Dias I.H., Willetts R.S., Devitt A. Redox regulation of protein damage in plasma. Redox. Biol. 2014; 2: 430-435. doi:10.1016/j.redox.2014.01.010.
8. Ilatovskaya D.V., Pavlov T.S., Levchenko V., Staruschenko A. ROS production as a common mechanism of ENaC regulation by EGF, insulin, and IGF-1. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2013; 304 (1): 102-111. doi:10.1152/ajpcell.00231.2012.
9. Boban M., Kocic G., Radenkovic S. et al. Circulating purine compounds, uric acid, and xanthine oxidase/dehydrogenase relationship in essential hypertension and end stage renal disease. Ren. Fail. 2014; 36 (4): 613-618. doi:10.3109/0886022X.2014.882240.
10. Liu D., Yun Y., Yang D., et al. What Is the Biological Function of Uric Acid? An Antioxidant for Neural Protection or a Biomarker for Cell Death. Disease Markers. 2019; 31: 1-9. doi: 10.1155/2019/4081962.

11. Aydin M., Oktar S., Yonden Z., et al. Direct and indirect effects of kisspeptin on liver oxidant and antioxidant systems in young male rats. Cell Biochem. Funct. 2010; 28 (4): 293-299. doi: 10.1002/cbf.1656.
12. Hille R., Nishino T., Bittner F. Molybdenum enzymes in higher organisms. Coord. Chem. Rev. 2011; 255: 1179-1205. doi: 10.1016/j.ccr.2010.11.034.
13. Erkilic K., Evereklioglu C., Cekmen M. et al. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behcet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. Mediators Inflamm. 2003; 12 (2): 107-116.
14. Zhou F.L., Zhang W.G., Wei Y.C. et al. Involvement of oxidative stress in the relapse of acute myeloid leukemia. J. Biol. Chem. 2010; 285 (20): 15010-15015. doi: 10.1074/jbc.M110.103713.
15. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Присяжнюк М.В., Паламарчук Ю.С., Белевцова Э.Л. Базовые аспекты пуринового обмена в физиологических и патологических условиях (обзор литературы и собственные данные). Медико-социальные проблемы семьи. 2021; Т. 26, 4: 64-71.
16. Zhang Y., Handy D.E., Loscalzo J. Adenosine-dependent induction of glutathione peroxidase 1 in human primary endothelial cells and protection against oxidative stress. Circ. Res. 2005; 96 (8): 831-837.
17. Maggirwar S.B., Dhanraj D.N., Somani S.M., Ramkumar V. Adenosine acts as an endogenous activator of the cellular antioxidant defense system. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994; 201 (2): 508-515.
18. Скельний А.В. Хімічні елементи у фізіології й екології людини. М.: Наука, 2004. 98.
19. Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. Biochem J. 2011; 434 (3): 365-381.
20. Peng Ji, Eric B Nonnecke, Nicole Doan, Bo Lönnerdal, Bie Tan, Excess Iron Enhances Purine Catabolism Through Activation of Xanthine Oxidase and Impairs Myelination in the Hippocampus of Nursing Piglets. The Journal of Nutrition. 2019; 149 (11): 1911-1919. doi: 10.1093/jn/nxz166.
21. Tritsch G.L. Validity of the continuous spectrophotometric assay of Kalckar for adenosine deaminase activity. Anal. Biochem. 1983; 129 (1): 207-209.
22. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. Под ред. А.И. Карпищенко. 3-е изд., перераб. и доп. Том 2. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2013: 40-41.
23. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951; 193 (1): 265-275.
24. Зуйков С.А. Исследование обмена нуклеотидов и его взаимосвязи с прооксидантной и антиоксидантной системами у людей различного возраста. Успехи геронтологии. 2014; 27 (3): 463-467.
25. БакуроваО.М.,ПоповичО.Ю.,МироноваК.О.идр.Зміни активності аденозиндезамінази при підвищеному онкоризику та карциномах різної локалізації. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»: зб. наук. праць. – Ужгород: Вид-во Ужгородського Нац. ун-ту. 2011; 3 (42): 6-8.
26. Wu N.N., Zhang Y., Ren J. Mitophagy, Mitochondrial Dynamics, and Homeostasis in Cardiovascular Aging. Oxid Med Cell Longev. 2019; 4; 2019: 9825061. doi: 10.1155/2019/9825061.
27. Gul I., Gokbel H., Belviranli M. et al. Oxidative stress and antioxidant defense in plasma after repeated bouts of supramaximal exercise: the effect of coenzyme Q10. J. Sports Med. Phys. Fitness. 2011; 51 (2): 305-312.
28. Lai Y.P., Kuo L.C., Lin B.R. et al. CD28 engagement inhibits CD73-mediated regulatory activity of CD8+ T cells. Commun Biol. 2021; 19, 4 (1): 595. doi: 10.1038/s42003-021-02119-9.
29. Allard B., Allard D., Buisseret L., Stagg J. The adenosine pathway in immuno-oncology. Nat Rev Clin Oncol. 2020; 17 (10): 611-629. doi: 10.1038/s41571-020-0382-2.
30. Nishino T., Okamoto K., Kawaguchi Y. et al. Mechanism

11. Aydin M., Oktar S., Yonden Z., et al. Direct and indirect effects of kisspeptin on liver oxidant and antioxidant systems in young male rats. Cell Biochem. Funct. 2010; 28 (4): 293-299. doi: 10.1002/cbf.1656.
12. Hille R., Nishino T., Bittner F. Molybdenum enzymes in higher organisms. Coord. Chem. Rev. 2011; 255: 1179-1205. doi: 10.1016/j.ccr.2010.11.034.
13. Erkilic K., Evereklioglu C., Cekmen M. et al. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behcet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. Mediators Inflamm. 2003; 12 (2): 107-116.
14. Zhou F.L., Zhang W.G., Wei Y.C. et al. Involvement of oxidative stress in the relapse of acute myeloid leukemia. J. Biol. Chem. 2010; 285 (20): 15010-15015. doi: 10.1074/jbc.M110.103713.
15. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Prisyazhnyuk M.V., Palamarchuk Yu.S., Belevtsova E.L. Bazovye aspekty purinovogo obmena v fiziologicheskikh i patologicheskikh usloviyakh (obzor literatury i sobstvennye dannye). Mediko-sotsial'nye problemy sem'i. 2021; T. 26, 4: 64-71.
16. Zhang Y., Handy D.E., Loscalzo J. Adenosine-dependent induction of glutathione peroxidase 1 in human primary endothelial cells and protection against oxidative stress. Circ. Res. 2005; 96 (8): 831-837.
17. Maggirwar S.B., Dhanraj D.N., Somani S.M., Ramkumar V. Adenosine acts as an endogenous activator of the cellular antioxidant defense system. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994; 201 (2): 508-515.
18. Skel'nij A.V. Himichni elementi u fiziologiï j ekologiï ljudini. M.: Nauka, 2004. 98. (in Russian)
19. Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. Biochem J. 2011; 434 (3): 365-381.
20. Peng Ji, Eric B Nonnecke, Nicole Doan, Bo Lönnerdal, Bie Tan, Excess Iron Enhances Purine Catabolism Through Activation of Xanthine Oxidase and Impairs Myelination in the Hippocampus of Nursing Piglets. The Journal of Nutrition. 2019; 149 (11): 1911-1919. doi: 10.1093/jn/nxz166.
21. Tritsch G.L. Validity of the continuous spectrophotometric assay of Kalckar for adenosine deaminase activity. Anal. Biochem. 1983; 129 (1): 207-209.
22. Meditsinskie laboratornye tekhnologii: rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike: v 2 t. Pod red. A.I. Karpishchenko. 3-e izd., pererab. i dop. Tom 2. M.: GEOTAR-Media; 2013: 40-41 (in Russian).
23. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951; 193 (1): 265-275.
24. Zuikov S.A. Issledovanie obmena nukleotidov i ego vzaimosvjazi s prooksidantnoj i antioksidantnoj sistemami u ljudej razlichnogo vozrasta. Uspehi gerontologii. 2014;27(3):463–467. (in Russian).
25. Bakurova O.M., Popovich O.Ju., Mironova K.O., i dr. Zmini aktivnosti adenozindezaminazi pri pidvishhenomu onkoriziku ta karcinomah riznoï lokalizaciï. Naukovij visnik Uzhgorods'kogo universitetu, serija «Medicina»: zb. nauk. prac'. – Uzhgorod: Vid-vo Uzhgorods'kogo Nac. un tu. 2011;3(42):6-8 (in Russian).
26. Wu N.N., Zhang Y., Ren J. Mitophagy, Mitochondrial Dynamics, and Homeostasis in Cardiovascular Aging. Oxid Med Cell Longev. 2019; 4; 2019: 9825061. doi: 10.1155/2019/9825061.
27. Gul I., Gokbel H., Belviranli M. et al. Oxidative stress and antioxidant defense in plasma after repeated bouts of supramaximal exercise: the effect of coenzyme Q10. J. Sports Med. Phys. Fitness. 2011; 51 (2): 305-312.
28. Lai Y.P., Kuo L.C., Lin B.R. et al. CD28 engagement inhibits CD73-mediated regulatory activity of CD8+ T cells. Commun Biol. 2021; 19, 4 (1): 595. doi: 10.1038/s42003-021-02119-9.
29. Allard B., Allard D., Buisseret L., Stagg J. The adenosine pathway in immuno-oncology. Nat Rev Clin Oncol. 2020; 17 (10): 611-629. doi: 10.1038/s41571-020-0382-2.
30. Nishino T., Okamoto K., Kawaguchi Y. et al. Mechanism of the conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine

of the conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase: identification of the two cysteine disulfide bonds and crystal structure of a non-convertible rat liver xanthine dehydrogenase mutant. J. Biol. Chem. 2005; Vol. 280, 26: 24888-24894.
31. Vorbach C., Harrison R., Capecchi M.R. Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system. Trends Immunol. 2003; 24 (9): 512-517.
32. Bortolotti M., Polito L., Battelli M.G., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks. Redox Biol. 2021; 41: 101882. doi: 10.1016/j.redox.2021.101882.
33. Yan L., Liu Z., Zhang C. Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis. Cell Biochem Biophys. 2014; 70 (3): 1597-1601. doi: 10.1007/s12013-014-0101-7.

oxidase: identification of the two cysteine disulfide bonds and crystal structure of a non-convertible rat liver xanthine dehydrogenase mutant. J. Biol. Chem. 2005; Vol. 280, 26: 24888-24894.
31. Vorbach C., Harrison R., Capecchi M.R. Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system. Trends Immunol. 2003; 24 (9): 512-517.
32. Bortolotti M., Polito L., Battelli M.G., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks. Redox Biol. 2021; 41: 101882. doi: 10.1016/j.redox.2021.101882.
33. Yan L., Liu Z., Zhang C. Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis. Cell Biochem Biophys. 2014; 70 (3): 1597-1601. doi: 10.1007/s12013-014-0101-7.