

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Даренская М.А., Губанов Б.Г., Колесникова Л.И., Колесников С.И.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ И ПРОДУКТОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ БИЛИРУБИНА В КРОВИ

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, Иркутск, Россия

Механическая желтуха (МЖ) является наиболее частым синдромом среди заболеваний гепатопанкреатодуоденальной области и обнаруживается в 12-45% случаев. Выделяют МЖ доброкачественной и злокачественной этиологии. Несмотря на доказательства участия билирубина в снижении бактерицидных свойств нейтрофилов, в настоящий момент отсутствуют данные относительно изменений функционирования системы антиоксидантной защиты в зависимости от уровня билирубина в крови больных МЖ различного генеза. Исследования в данном направлении раскрывают возможность для разработки патогенетических рекомендаций по воздействию на данные звенья патогенеза заболевания. Обследованы мужчины с механической желтухой неопухолевого (МЖНГ) ($n=47$; средний возраст – $52,02 \pm 5,18$ лет) и с механической желтухой опухолевого генеза (МЖОГ) (I-II стадии опухолевого процесса) ($n=45$; средний возраст – $53,02 \pm 4,8$ лет), разделенные на три подгруппы, в зависимости от уровня билирубина в крови. В качестве контроля использованы показатели практически здоровых мужчин ($n=50$, средний возраст – $48,7 \pm 3,9$ лет). Применялись спектрофотометрические и статистические методы исследования. Выявлено статистически значимое снижение показателей супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, церулоплазмينا, увеличение значений диеновых конъюгатов, малонового диальдегида в группе больных с МЖНГ относительно контроля вне зависимости от уровня билирубина в крови. Наличие опухолевого генеза заболевания сопровождается более интенсивными изменениями в исследуемых параметрах относительно контроля. Сравнение показателей между группами пациентов с МЖ разного генеза показало снижение значений глутатион-S-трансферазы и увеличение уровня диеновых конъюгатов у пациентов с МЖОГ и уровнем билирубина $60-200$ мкмоль/л в сравнении с соответствующими группами пациентов с МЖНГ. Таким образом, как в группах с МЖНГ, так и в группах с МЖОГ происходит значительное снижение активности основных антиоксидантных ферментов и повышение продуктов липопероксидации вне зависимости от уровня билирубина в крови. Наличие опухолевого процесса характеризуется более интенсивными различиями. Выявленные изменения могут служить дополнительными критериями оптимизации диагностики и лечения данной когорты больных.

Ключевые слова: мужчины; механическая желтуха; опухолевый процесс; ферменты-антиоксиданты, перекисное окисление липидов.

Для цитирования: Даренская М.А., Губанов Б.Г., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Изменение уровня ферментов антиоксидантного действия и продуктов липопероксидации у пациентов с механической желтухой в зависимости от уровня билирубина в крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (12): 722-727. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-12-722-727>

Для корреспонденции: Даренская Марина Александровна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 23.07.2021

Принята к печати 22.09.2021

Опубликовано 22.12.2021

Darenskaya M.A., Gubanov B.G., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I.

LIPID PEROXIDATION FUNCTIONAL STATE CHANGES IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE DEPENDING ON THE LEVEL OF BILIRUBIN IN THE BLOOD

Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems, 664003, Irkutsk, Russia

Obstructive jaundice (OJ) is the most common syndrome among diseases of the hepatopancreatoduodenal region and is found in 12-45% of cases. OJ may be benign and malignant etiology. Despite the evidence of the participation of bilirubin in reducing the bactericidal properties of neutrophils, there are no data currently on changes in the functioning of the antioxidant defense system depending on the level of bilirubin in the blood of patients with OJ of various origins. Research in this direction reveals the possibility for the development of pathogenetic recommendations for influencing these links of the pathogenesis of the disease. The study included men with OJ of non-malignant (OJNMG) ($n = 47$; mean age – 52.02 ± 5.18 years) and OJ of malignant genesis (OJMG) (I-II stages of the malignant process) ($n = 45$; mean age – 53.02 ± 4.8 years), divided into three subgroups, depending on the level of bilirubin in the blood. The indicators of practically healthy men as a control ($n = 50$, average age – 48.7 ± 3.9 years) were used. Spectrophotometric and statistical research methods were used. A statistically significant decrease of superoxide dismutase, glutathione-S-transferase, glutathione-peroxidase, ceruloplasmin, an increase in the values of diene conjugates, malondialdehyde in the group of patients with OJNMG relative to the control was revealed, regardless of the level of bilirubin in the blood. The presence of malignant genesis of the disease with more intense changes in the studied parameters relative to control is accompanied. Comparison of indicators between groups of patients with OJ of different genesis showed a decrease in the values of glutathione-S-transferase and an increase in the level of diene conjugates in patients with OJMG and the level of bilirubin less than $60 \mu\text{mol} / \text{L}$, as well as an increase in the content of diene conjugates in patients with OJNMG and a level of bilirubin $60-200 \mu\text{mol} / \text{L}$ in comparison with the corresponding groups of patients with OJNMG. Thus, both in the groups with OJNMG and in the groups with OJMG, there is a significant decrease in the activity of the main antioxidant enzymes

and an increase in lipid peroxidation products, regardless of the level of bilirubin in the blood. The presence of malignant genesis is characterized by more intense differences. The revealed changes can serve as additional criteria for optimizing the diagnosis and treatment of this cohort of patients.

Key words: men; obstructive jaundice; malignant process; antioxidant enzymes, lipid peroxidation.

For citation: Darenskaya M.A., Gubanov B.G., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Lipid peroxidation functional state changes in patients with obstructive jaundice depending on the level of bilirubin in the blood. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (12): 722-727 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-12-722-727>

For correspondence: Darenskaya Marina Alexandrovna, Dr. Sci. Biol., Lead researcher of the department of Pathophysiology; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Information about authors:

Darenskaya M.A., <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>;
Gubanov B.G., <https://orcid.org/0000-0002-1793-1122>;
Kolesnikova L.I., <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>;
Kolesnikov S.I., <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgment. The study was performed without external funding.

Received 23.07.2021

Accepted 22.09.2021

Published 22.12.2021

Введение. Заболевания гепатопанкреатоодуоденальной области в настоящее время имеют особый приоритет по причине широкой распространенности и роста числа больных [1]. Механическая желтуха (МЖ) является наиболее частым синдромом среди данного рода заболеваний и обнаруживается в 12-45% случаев [2]. МЖ (код K83.1 по МКБ 10) представляет собой симптомокомплекс клинических и морфологических проявлений, развивающихся при нарушении проходимости желчных путей и прекращении поступления желчи из печени по магистральным желчным протокам в двенадцатиперстную кишку [1, 3]. Выделяют МЖ доброкачественной и злокачественной этиологии [4]. Причинами возникновения доброкачественных процессов могут быть многочисленные нарушения, в том числе, панкреатит, желчнокаменная болезнь, врожденные аномалии магистральных желчных протоков и т.д. [5]. Злокачественные новообразования поджелудочной железы, большого дуоденального сосочка, желчных протоков, печени (первичные и метастатические) составляют около 20% причин МЖ [3, 6]. Особенно опасными считаются осложнения МЖ, которые включают поражения желчевыводящих путей, печеночную дисфункцию, многочисленные системные нарушения [1]. Ряд исследований подтверждает, что билирубин играет решающую роль в прогрессировании заболевания и ухудшении состояния пациентов с МЖ [7]. В частности, показано, что повышенный уровень билирубина в сыворотке может быть причиной ухудшения бактерицидной активности нейтрофилов вследствие наличия выраженных антиоксидантных свойств, и, соответственно, может способствовать снижению бактериального клиренса у пациентов с гипербилирубинемией [8, 9]. Однако, высокий уровень билирубина в крови и тканях является не единственной причиной развития системных расстройств при МЖ. Ряд исследований свидетельствует о том, что усугублению ситуации способствует множество токсических агентов, что, в свою очередь, приводит к затруднению в диагностике эндогенной интоксикации и, как следствие, несвоевременному назначению соответствующей терапии [1, 4, 10].

Основным пусковым механизмом повреждения гепатоцитов и развития печеночной недостаточности яв-

ляется гипоксия клеток печени, обусловленная повышением внутрипротокового давления, а также нарушением перфузии тканей печени [11]. Развитие циркуляторной гипоксии может привести к интенсификации реакций окислительного стресса и недостаточности антиоксидантных факторов. В настоящее время выраженные изменения в системе «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» при наличии МЖ рассматриваются как патогенетические и служат важным фактором развития дизрегуляторных нарушений [12-14]. Несмотря на доказательства участия билирубина в снижении бактерицидных свойств нейтрофилов, в настоящий момент отсутствуют данные относительно изменений функционирования системы антиоксидантной защиты в зависимости от уровня билирубина в крови больных МЖ различного генеза. Исследования в данном направлении раскрывают возможность для разработки патогенетических рекомендаций по воздействию на данное звено патогенеза заболевания.

В связи с этим, целью нашей работы являлось изучение уровня ферментов антиоксидантного действия и продуктов липопероксидации у больных механической желтухой неопухолевого и опухолевого генеза в зависимости от уровня билирубина в крови.

Материал и методы. Обследованы пациенты-мужчины с механической желтухой неопухолевого генеза (МЖНГ) ($n=47$; средний возраст – $52,02 \pm 5,18$ лет) и с механической желтухой опухолевого генеза (МЖОГ) (I-II стадии опухолевого процесса) ($n=45$; средний возраст – $53,02 \pm 4,8$ лет) на базе ФИЦ КНЦ СО РАН «НИИ медицинских проблем Севера». В качестве контроля использовались показатели практически здоровых мужчин ($n=50$, средний возраст – $48,7 \pm 3,9$ лет), которые прошли плановую диспансеризацию. В качестве критериев включения во все исследуемые группы были использованы следующие параметры: принадлежность к мужскому полу, возраст 45-59 лет, обязательное подписанное информированное согласие для участия в исследовании; в качестве критериев исключения – наличие тяжелых соматических расстройств, в том числе, туберкулеза, ВИЧ – инфекции, наркотической зависимости, отказ от участия в исследовании. Синдром механической желтухи (МЖ) был верифицирован на основании сочетания

клинико-диагностических признаков (выраженный болевой синдром, уровень билирубина, щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, УЗИ печени) и данных лабораторных и инструментальных исследований. В группы с МЖ включались пациенты с подтвержденным диагнозом – МЖНГ, обусловленной желчнокаменной болезнью или МЖОГ, обусловленной холангиокарциномой (I – II стадии неоплазии). Обе группы, в зависимости от уровня билирубина в крови были разделены на 3 группы: менее 60 мкмоль/л (МЖНГ ($n=10$), МЖОГ ($n=15$)), 60-200 мкмоль/л (МЖНГ ($n=20$), МЖОГ ($n=20$)), более 200 мкмоль/л (МЖНГ ($n=17$), МЖОГ ($n=10$)) [15].

Оценка активности ферментов-антиоксидантов (супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (Кат), глутатион-S-трансферазы (Г-S-T), глутатионпероксидазы (ГПО), церулоплазмينا (ЦП) и продуктов липопероксидации (ДК и МДА) проводилась в момент поступления больных в стационар до проведения патогенетической терапии. Материалом исследования была венозная кровь, которая бралась утром с 8 до 9 часов, натощак, из локтевой вены. Определяли: активность СОД [16], Кат [17], Г-S-T [18], ГПО [18], ЦП [18], содержание ДК [19], МДА [20].

Перед началом исследования получено одобрение этического комитета ФИЦ КНЦ СО РАН «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (протокол №7 от 16.11.2012). Были соблюдены этические принципы согласно Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. 2008)). Статистическая обработка материала состояла в использовании пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoftInc., США, 2008) и включала методы определения близости выборки к нормальному закону распределения (визуально-графический метод, критерии согласия Колмогорова-Смирнова, поправки Лиллиефорса и Шапиро-Уилки), а также применение

рангового критерия Манна–Уитни для анализа статистической значимости выявленных различий между количественными данными. Критический уровень значимости принимался равным $p<0,05$.

Результаты. В результате исследования было выяснено, что в группе больных МЖНГ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л имело место статистически значимое снижение значений СОД ($p=0,02$), Г-S-T ($p=0,003$) и ГПО ($p=0,003$), увеличение концентрации конечных продуктов ПОЛ – МДА ($p=0,02$) относительно контроля (рис. 1). У пациентов с МЖОГ и уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л наблюдались следующие изменения: снижение показателей СОД ($p<0,001$), Г-S-T ($p<0,001$), ГПО ($p<0,001$) и ЦП ($p<0,001$), увеличение уровня ДК ($p<0,001$), МДА ($p<0,001$) относительно контроля.

У больных МЖНГ с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л также отмечалось статистически значимое снижение СОД ($p=0,03$), Г-S-T ($p=0,001$), ГПО ($p=0,002$) и ЦП ($p=0,02$), увеличение содержания МДА ($p<0,001$) относительно контроля (рис. 2). У больных МЖОГ с аналогичным уровнем билирубина регистрировалось: снижение параметров СОД ($p<0,001$), Г-S-T ($p<0,001$), ГПО ($p<0,001$) и ЦП ($p<0,001$), увеличение уровня ДК ($p<0,001$), МДА ($p<0,001$) относительно контрольных значений.

Группа МЖНГ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л характеризовалась сниженными значениями – СОД ($p=0,02$), Г-S-T ($p=0,001$), ГПО ($p<0,001$) и ЦП ($p=0,01$), увеличенными – ДК ($p<0,001$), МДА ($p<0,001$); группа МЖОГ (уровень билирубина более 200 мкмоль/л): снижением значений СОД ($p=0,02$), Г-S-T ($p<0,001$), ГПО ($p<0,001$) и ЦП ($p<0,001$), увеличением уровней ДК ($p<0,001$), МДА ($p<0,001$) (рис. 3).

Сравнение показателей между группами пациентов с МЖНГ и различным уровнем билирубина показало

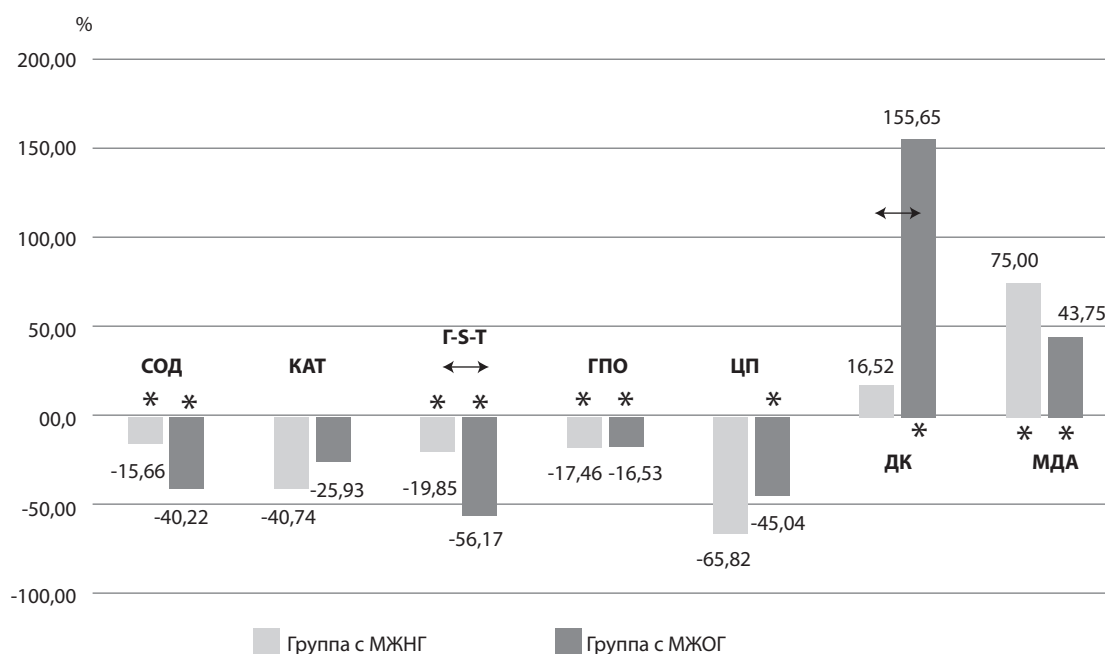


Рис. 1. Активность ферментов-антиоксидантов и содержание продуктов липопероксидации у пациентов с механической желтухой неопухолевого (МЖНГ) и опухолевого (МЖОГ) генеза и уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л. Здесь и на рис. 2, 3: * – статистически значимые различия с контролем (значения приняты за 0%), стрелками обозначены статистически значимые различия между группами с МЖНГ и МЖОГ.

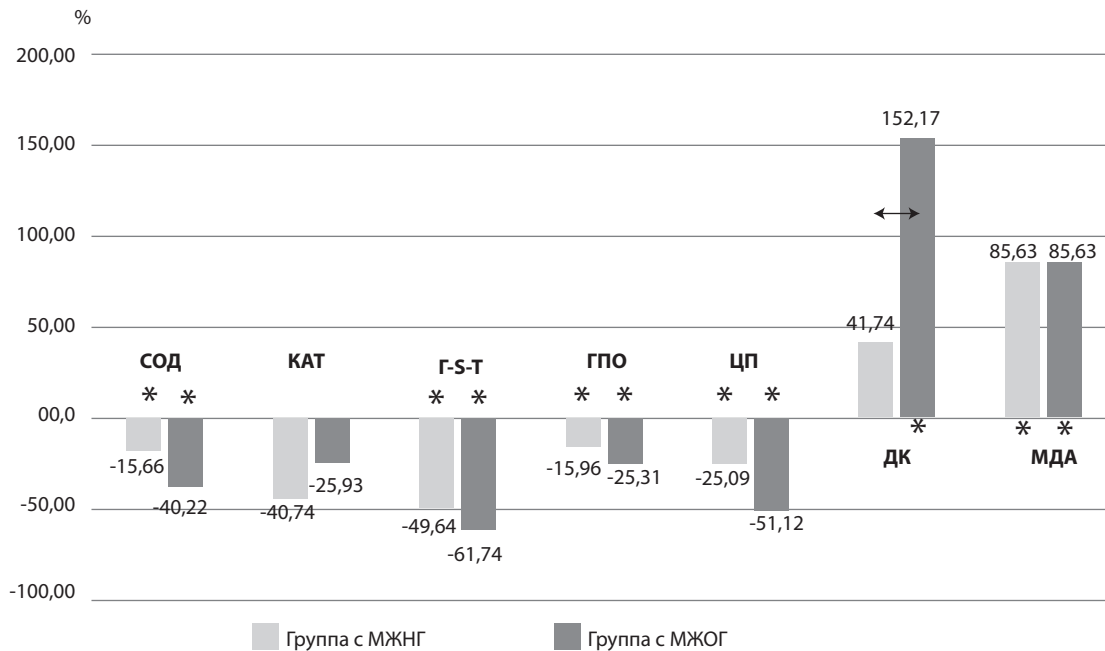


Рис. 2. Активность ферментов-антиоксидантов и содержание продуктов липопероксидации у пациентов с МЖНГ и МЖОГ и уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л.

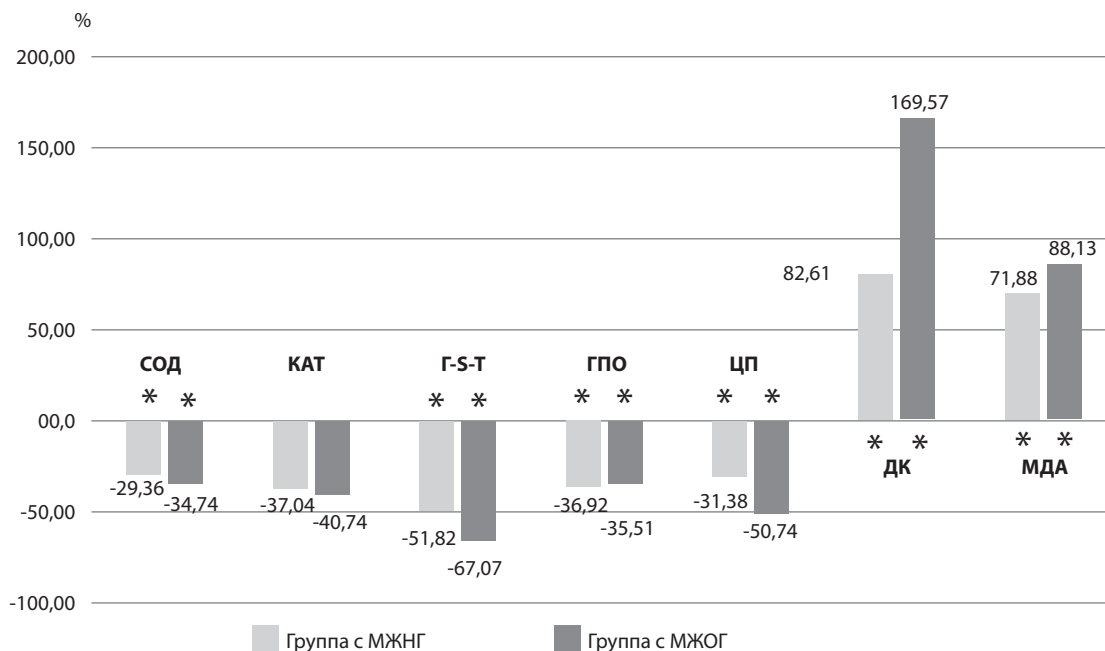


Рис. 3. Активность ферментов-антиоксидантов и содержание продуктов липопероксидации у пациентов с МЖНГ и МЖОГ и уровнем билирубина более 200 мкмоль/л.

наличие статистически значимых различий только в отношении значений МДА (ниже в группе с билирубином более 200 мкмоль/л ($p=0,018$), чем в группе с уровнем 60-200 мкмоль/л) и значений СОД (ниже в группе с билирубином более 200 мкмоль/л ($p=0,02$), чем в группе с уровнем 60-200 мкмоль/л). В группе с МЖОГ значимых различий у пациентов с разным уровнем билирубина выявлено не было ($p>0,05$).

Сравнительный анализ исследуемых показателей между группами пациентов с МЖ разного генеза показал

значимое снижение значений Г-S-T ($p=0,042$) и увеличение уровня ДК ($p=0,002$) у пациентов с МЖОГ и уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л, а также рост содержания ДК ($p=0,015$) у пациентов с МЖОГ и уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л в сравнении с соответствующими группами пациентов с МЖНГ. Разницы в показателях между группами с МЖ различного генеза и уровнем билирубина более 200 мкмоль/л обнаружено не было ($p>0,05$).

Обсуждение. Билирубин является желчным пигментом, продуктом катаболизма гемсодержащих соедине-

ний и, в основном, рассматривается как негативный фактор при заболеваниях печени и желчевыводящих путей [21]. Токсическое действие повышенного билирубина в крови при МЖ проявляется возникновением очагов некроза в паренхиматозных органах, подавлением клеточного иммунного ответа и другими эффектами [22,23]. Конечными этапами патологического процесса в печеночной паренхиме является запуск гипоксического или свободнорадикального некробиоза с последующей клеточной гибелью [7]. Однако, нельзя также недооценивать антиоксидантные свойства билирубина, в особенности в отношении пероксильных радикалов. Причем одна молекула билирубина может обрывать больше двух цепей окисления за счет образования продуктов превращения, имеющих ингибирующие эффекты [9,24]. В нашем исследовании обнаружено падение значений основных антиоксидантных ферментов как в группах с МЖНГ, так и в группах с МЖОГ относительно контроля вне зависимости от уровня билирубина, с более интенсивным снижением показателей в группе с МЖОГ. Известно, что чрезмерная активация свободнорадикальных процессов приводит к трансформации органических молекул, деградации клеточных структур, нарушению функциональной активности клеток [25, 26]. Негативное влияние активных кислородных метаболитов, как правило, уравновешивается работой системы антиоксидантной защиты, представленной ферментативным и неферментативным звеньями [27, 28]. К антиоксидантным ферментам относят супероксиддисмутазу, катализирующую дисмутацию супероксидного радикала, каталазу, разлагающую гидроперекиси, глутатионпероксидазу, катализирующую восстановление пероксида водорода до воды, глутатионредуктазу, восстанавливающую глутатион путем окисления НАДФН, глутатион-S-трансферазу, участвующую в детоксикации различных ксенобиотиков [29]. Высокая активность ферментов необходима для постоянного поддержания реакций гомеостаза, в случае же серьезных сдвигов организм начинает страдать от окислительного стресса, имеющего место в различных компартментах клетки. Одним из основных субстратов являются липиды биомембран, в результате окисления которых образуются гидроперекиси, метаболизирующиеся в первичные (ДК) и вторичные (МДА) продукты. Нами обнаружен значительный рост значений ДК в группе с МЖНГ и уровнем билирубина в крови – более 200 мкмоль/л, однако изменения в группе с МЖОГ отражали более интенсивную картину – высокие показатели ДК при всех значениях билирубина. Рост вторичных продуктов – МДА обнаружился соизмеримо роста указанного пигмента, причем более интенсивные изменения имели место в группе с МЖОГ и максимумом билирубина. Повышение реактивности процессов липопероксидации является, с одной стороны, отражением степени метаболических расстройств, а со второй, вызывает ряд серьезных вторичных патологических процессов. Наличие опухолевого процесса характеризуется более интенсивными изменениями, что выражается снижением значений Г-S-T и увеличением уровня ДК при уровне билирубина менее 60 мкмоль/л и повышением содержания ДК при значениях билирубина 60–200 мкмоль/л в сравнении с соответствующими группами пациентов с МЖ неопухолевого генеза. Падение активности глутатион-S-трансферазы может иметь определенные негативные последствия для клеток и тканей, по причине многочисленных детоксикационных эффек-

тов данного фермента. Можно предполагать снижение защитных свойств клеток от действия ксенобиотиков и продуктов ПОЛ в исследуемых группах. При этом, в нашем исследовании не было выявлено существенных изменений в показателях ПОЛ-АОЗ при высоком уровне билирубина относительно предыдущих уровней в группах с МЖНГ и МЖОГ, а также различий между группами различного генеза с высоким уровнем пигмента. Наиболее вероятным в данном случае представляется объяснение непосредственного участия билирубина в процессах липопероксидации. Данное предположение основано на полученных в ряде исследований результатах, свидетельствующих о том, что повышение его уровня является компенсаторным механизмом, позволяющим регулировать протекание реакций ПОЛ при патологии печени и желчных путей, когда функциональные способности гепатоцитов значительно снижены [9,30]. Показано, что билирубин, воздействуя непосредственно на сфингомиелиновый цикл, может защищать клетки организма от апоптоза, вызванного не только активацией ПОЛ, но и другими стимулами [24].

Заключение. Можно заключить, что сниженная активность ферментов антиоксидантного действия, а также рост показателей липопероксидации у больных механической желтухой отмечается вне зависимости от генеза заболевания и уровня билирубина в крови. Наличие опухолевого процесса, однако, характеризуется более интенсивными изменениями, что выражается снижением значений глутатион-S-трансферазы и увеличением уровня первичных продуктов ПОЛ при уровне билирубина менее 60 мкмоль/л и повышением содержания последних при значениях билирубина 60–200 мкмоль/л относительно данных по механической желтухе неопухолевого генеза. Выявленные изменения могут служить дополнительными критериями оптимизации диагностики и лечения данной когорты больных.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–9, 11–14, 20–25, 27, 29, 30
см. R E F E R E N C E S)

10. Курбонов К.М., Назирбоев К.Р. Эндотоксикоз и показатели уровня цитокинов у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза. *Новости хирургии*. 2017; 25(4): 359-64.
15. Гальперин Э.А., Момунова О.Н. Классификация тяжести механической желтухи. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014; 1: 5-9.
16. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы. *Вопросы медицинской химии*. 1999; 3: 36-42.
17. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988; 1: 16-9.
18. Медицинские лабораторные технологии: Справочник (в 2-х томах). Карпищенко А.И., ред.. 2-е изд. СПб: Интермедика; 2002.
19. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лабораторное дело*. 1983; 3: 33-6.
23. Смирнова О.В., Титова Н.М., Каспаров Э.В., Елманова Н.Г. Хемиллюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в прогрессировании механической желтухи в зависимости от уровня билирубина и генеза желтухи. *Медицинская иммунология*. 2016; 18(3): 269-78.
26. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16(4): 16-29.
28. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В., Долгих М.И., Семенова Н.В. Анализ антиоксидантного статуса и фактического питания студентов. *Вопросы питания*. 2015;

84(4): 66-73.

30. Даренская М.А., Смирнова О.В., Губанов Б.Г., Каспаров Э.В., Гребенкина Л.А., Колесникова Л.И. и др. Анализ функциональной активности нейтрофилов у мужчин с механической желтухой различного генеза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(9): 547-51.

REFERENCES

- Vagholkar K. Obstructive Jaundice: Understanding the pathophysiology. *International Journal of Surgery and Medicine*. 2020; 6(4): 26-31.
- Kwon W. Impact of Obstructive Jaundice on Outcomes after Non-Hepatic Surgery. *KASL*. 2018; 1: 442-5.
- Pavlidis E.T., Pavlidis T.E. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2018; 17(1): 17-21.
- Khan R.S., Houlihan D.D., Newsome P.N. Investigation of jaundice. *Medicine*. 2019; 47(11): 713-7.
- Khan Z.A. Clinical profile of patients with obstructive jaundice: a surgeon's perspectives. *International Surgery Journal*. 2019; 6(6): 1876-80.
- Moole H., Bechtold M., Puli S.R. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World journal of surgical oncology*. 2016; 14(1): 182.
- Uemura S., Higuchi R., Yazawa T., Izumo W., Otsubo T., Yamamoto M. Level of total bilirubin in the bile of the future remnant liver of patients with obstructive jaundice undergoing hepatectomy predicts postoperative liver failure. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2020; 27(9): 614-21.
- Arai T., Yoshikai Y., Kamiya J., Nagino M., Uesaka K., Yuasa N. et al. Bilirubin impairs bactericidal activity of neutrophils through an antioxidant mechanism in vitro. *J Surg Res*. 2001; 96(1): 107-13.
- Dudnik L.B., Azyzova O.A., Solovyova N.P., Savchenkova A.P., Pokrovskaya M.A. Primary biliary cirrhosis and coronary atherosclerosis: protective antioxidant effect of bilirubin. *Bull. Exper. Biol. Med.* 2008; 145(1): 18-22.
- Kurbonov K.M., Nazirboev K.R. Endotoxemia and indicators of the level of cytokines in patients with obstructive jaundice of non-neoplastic genesis. *Novosti khirurgii*. 2017; 25(4): 359-64. (in Russian)
- Assimakopoulos S.F., Scopa C.D., Vagianos C.E. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice. *World Journal of Gastroenterology*. 2007; 13(48): 6458.
- Martinez-Cecilia D., Reyes-Diaz M., Ruiz-Rabelo J., Gomez-Alvarez M., Villanueva C.M., Álamo J. et al. Oxidative stress influence on renal dysfunction in patients with obstructive jaundice: A case and control prospective study. *Redox biology*. 2016; 8: 160-4.
- Usman N., Rudiman R. Effect of vitamin C inhibiting liver fibrosis and lipid peroxidation in biliary obstruction of Wistar rats. *International Surgery Journal*. 2020; 7(9): 2830-6.
- Ommati M.M., Farshad O., Mousavi K., Taghavi R., Farajvajari S., Azarpina N. et al. Agmatine alleviates hepatic and renal injury in a rat model of obstructive jaundice. *PharmaNutrition*, 2020; 13: 100212.
- Gal'perin Ye.A., Momunova O.N. Classification of the severity of obstructive jaundice. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2014; 1: 5-9. (in Russian)
- Sirota T.V. A new approach in the study of adrenaline autooxidation and its use to measure the activity of superoxide dismutase. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1999; 3: 36-42. (in Russian)
- Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.G., Tokarev V.E. Method for determination of catalase activity. *Laboratornoe delo*. 1988; 1: 16-9. (in Russian)
- Medical laboratory technologies: Handbook: (in 2 vol.). Karpishchenko A.I., ed. 2nd ed. St.Petersburg: Intermedika; 2002. (in Russian)
- Gavrilov V.B., Mishkorudnaja M.I. Spectrophotometric determination of the content of lipid hydroperoxides in blood plasma. *Laboratornoe delo*. 1983; 3: 33-6. (in Russian)
- Asakava T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980; 15: 137-40.
- Khoei N.S., Jenab M., Murphy N., Banbury B.L., Carreras-Torres R., Viallon V. et al. Circulating bilirubin levels and risk of colorectal cancer: serological and Mendelian randomization analyses. *BMC medicine*. 2020; 18(1): 1-15.
- Alatise O.I., Owojuyigbe A.M., Omisore A.D., Ndububa D.A., Aburime E., Dua K.S. et al. Endoscopic management and clinical outcomes of obstructive jaundice. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*. 2020; 27(4): 302.
- Smirnova O.V., Titova N.M., Kasparov Je.V., Elmanova N.G. Chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in the progression of obstructive jaundice depending on the level of bilirubin and the genesis of jaundice. *Meditsinskaya immunologiya*. 2016; 18(3): 269-78. (in Russian)
- Dudnik L.B., Tsyupko A.N., Khrenov A.V., Alessenko A.V. Effect of bilirubin on lipid peroxidation, sphingomyelinase activity, and apoptosis induced by sphingosine and UV irradiation. *Biochemistry (Moscow)*. 2001; 66(9): 1019-27.
- Olson K.R. Hydrogen sulfide, reactive sulfide species and coping with reactive oxygen species. *Free Rad. Biol. Med.* 2019; 140: 74-83.
- Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Free radical oxidation: a pathophysiological view. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2017; 16(4): 16-29. (in Russian)
- Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox biology*. 2015; 4: 180-3.
- Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Osipova E.V., Dolgikh M.I., Semenova N.V. Analysis of the antioxidant status and actual nutrition of female students. *Voprosy pitaniya*. 2015; 84(4): 66-73. (in Russian)
- Yang H.Y., Lee T.H. Antioxidant enzymes as redox-based biomarkers: a brief review. *BMB reports*. 2015; 48(4): 200.
- Darenskaya M.A., Smirnova O.V., Gubanov B.G., Kasparov Ye.V., Grebenkina L.A., Kolesnikova L.I. et al. Analysis of the functional activity of neutrophils in men with obstructive jaundice of various origins. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020; 65(9): 547-51. (in Russian)