

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-72-79

ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИЕ, ОКСИДАНТНЫЕ И АГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

А.В. Дерюгина¹, О.П. Абаева², С.В. Романов^{1, 3}, М.В. Ведунова¹, Е.Н. Рябова^{1, 3},
С.А. Васенин³, Н.А. Титова¹

¹ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Цель. Исследование электрокинетических, агрегационных свойств, про- и антиоксидантных процессов в эритроцитах после трансплантации почки у доноров и в постоперационный период у реципиентов. **Материалы исследования.** Кровь 12 реципиентов и 5 доноров почки во временной динамике – до операции, через 1 неделю, 1, 2, 7, 10, 12 месяцев после операции, а также 8 здоровых добровольцев, составивших группу контроля. **Методы исследования.** Электрофоретическую подвижность эритроцитов, характеризующую электрокинетические свойства клеток, измеряли методом микроэлектрофореза. Агрегацию рассчитывали микроскопически, путем подсчета неагрегированных эритроцитов. Концентрацию малонового диальдегида в эритроцитах определяли спектрофотометрически по максимуму поглощения при 530 нм при реакции с тиобарбитуровой кислотой. Активность каталазы анализировали по снижению пероксида водорода в пробе спектрофотометрически при длине волны 240 нм. Сравнение полученных величин проводили по U-критерию Манна–Уитни. **Результаты.** Показано, что снижение электрофоретической подвижности эритроцитов в течение 2 месяцев после трансплантации сочеталось с увеличением концентрации малонового диальдегида и агрегации эритроцитов, уменьшением активности каталазы у реципиентов почки с последующим восстановлением показателей до значений контрольной группы. У доноров после операции выявлено снижение электрофоретической подвижности эритроцитов и увеличение концентрации малонового диальдегида в эритроцитах, но менее выраженное по сравнению с реципиентами. Выявленные изменения свидетельствуют, что постоперационный период как у доноров, так и у реципиентов вызывает изменения на клеточном уровне, что проявляется понижением стабильности структуры мембраны эритроцитов, которая во многом определяется процессами перекисного окисления липидов. На системном уровне изменение электрофоретической подвижности эритроцитов свидетельствует о развитии стресс-реакции до и после трансплантации почки у реципиентов в течение 2 месяцев после операции, у доноров на 1–2-й месяц в постоперационный период с постепенным повышением резистентности организма. **Заключение.** Трансплантация почки проявляется на клеточном и на системном уровнях. На клеточном уровне понижением стабильности структуры мембраны, которая во многом определяется процессами перекисного окисления липидов. На системном уровне изменение электрофоретической подвижности эритроцитов свидетельствует о развитии стресс-реакции с постепенным повышением резистентности организма. Полученные данные свидетельствуют об изменениях функциональных свойств эритроцитов при трансплантации почки у реципиентов, а также у доноров, что необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: трансплантация почки, эритроциты.

Для корреспонденции: Абаева Ольга Петровна. Адрес: 603001, Нижний Новгород, Нижне-Волжская наб., д. 2. Тел. (910) 792-55-07. E-mail: abaevaop@inbox.ru

Corresponding author: Olga Abaeva. Address: 2, Nizhne-Volgskaya nab., Nizhny Novgorod, 603001, Russian Federation. Tel. (910) 792-55-07. E-mail: abaevaop@inbox.ru

ELECTROKINETIC, OXIDATIVE AND AGGREGATION PROPERTIES OF RED BLOOD CELLS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD FOLLOWING KIDNEY TRANSPLANTATION

A.V. Deryugina¹, O.P. Abaeva², S.V. Romanov^{1, 3}, M.V. Vedunova¹, E.N. Ryabova^{1, 3}, S.A. Vasenin³, N.A. Titova¹

¹ Lobachevsky University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Volga Regional Medical Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Objective: to study the electrokinetic and aggregation properties, as well as the pro-oxidant and antioxidant processes in red blood cells following kidney transplantation in donors and in recipients in the postoperative period. **Materials and methods.** Blood from 12 recipients and 5 kidney donors over time – before transplantation, as well as at week 1, months 1, 2, 7, 10 and 12 after surgery, as well as from 8 healthy volunteers who formed the control group. We used microelectrophoresis to measure the electrophoretic mobility of red blood cells, characterizing the electrokinetic properties of cells. Aggregation was calculated microscopically by counting unaggregated red blood cells. Malondialdehyde concentration was measured spectrophotometrically at its absorbance maximum at 530 nm by reaction with thiobarbituric acid. Catalase activity was analyzed by reducing hydrogen peroxide in the sample spectrophotometrically at 240 nm wavelength. The obtained values were compared using the Mann–Whitney U test. **Results.** Decreased electrophoretic mobility of red blood cells within 2 months after transplantation was associated with increased malondialdehyde concentration and erythrocyte aggregation, decreased catalase activity in kidney recipients, followed by restoration of indicators to the control values. Electrophoretic mobility of red blood cells decreased, while malondialdehyde concentrations increased in donors after surgery. However, the increase was less pronounced than in recipients. The changes indicate that the postoperative period causes changes at the cellular level both in donors and in recipients. This is manifested by decreased stability of erythrocyte membrane structure, which is largely determined by lipid peroxidation processes. At the systemic level, a change in the electrophoretic mobility of red blood cells indicates a stress reaction before and after kidney transplantation in recipients within 2 months after surgery, and in donors in 1–2 months in the postoperative period with gradual increase in the body's resistance. **Conclusion.** Kidney transplantation is manifested at the cellular and systemic levels. At the cellular level, there is decreased stability of the membrane structure, which is largely determined by lipid peroxidation processes. At the systemic level, a change in the electrophoretic mobility of red blood cells indicates a stress reaction with gradual increase in the body's resistance. The data obtained demonstrate changes in the functional properties of red blood cells both in kidney transplant recipients and in donors. These changes need to be taken into account when carrying out therapeutic measures.

Keywords: kidney transplantation, red blood cells.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки является оптимальным методом заместительной почечной терапии, используемой для необратимых острых и хронических заболеваний почек [1]. Продолжительность жизни пациентов с трансплантированной почкой превышает продолжительность жизни на гемодиализе и перитонеальном диализе, обеспечивая высокое качество жизни [2, 3]. Однако пересадка органов продолжает оставаться сложным хирургическим вмешательством с риском развития ряда грозных осложнений [4]. Наиболее распространенной причиной заболеваемости и смертности у пациентов после трансплантации почек являются сердечно-сосудистые заболевания [5]. Как факторы риска дисфункции трансплантата также рассматриваются частота острых кризов отторжения, артериальная гипертензия, протеинурия, гипергли-

кемия, анемические состояния [6–8]. Кроме того, выделяют артериальные и венозные тромбозы, в большинстве случаев возникающие в первую неделю после трансплантации, хотя могут проявляться и в более отдаленные сроки [9].

Необходимо учитывать, что почечная токсичность, ишемия/реперфузия и иммунологические нарушения почек приводят к повышенному образованию активных форм кислорода [10]. Кроме того, некоторые иммунодепрессанты вызывают увеличение окислительного стресса, особенно соединения из группы ингибиторов кальциневрина, и таким образом, косвенно способствуют увеличению риска осложнений [11–12]. Нарушение окислительного баланса оказывает огромную роль на гомеостаз пациента. Патогенез возникающих и развивающихся при этом нарушений включает дефицит кислорода, активацию свободно-радикального окисления – сти-

муляцию перекисного окисления липидов, приводящего к изменению структуры и функции клеточных мембран, повреждению клеточных и субклеточных структур и усугублению патологического состояния [13, 14]. Метаболические, циркулирующие и гемодинамические факторы оказывают большее влияние на функциональное состояние почечного трансплантата посттравматического периода [15].

Учитывая, что эритроциты определяют кислородный гомеостаз организма, нарушение которого вызывает развитие тканевой гипоксии с развитием свободно-радикальных процессов, в работе был проведен анализ функционального состояния эритроцитов доноров и реципиентов в послеоперационном периоде после трансплантации почки. При этом работ по изучению состояния эритроцитов у реципиентов почки не обнаружено, тогда как состояние доноров не только на клеточном, но и на органном уровнях в литературе представлено незначительно. Целью работы ставилось исследование электрокинетических, агрегационных свойств, про- и антиоксидантных процессов в эритроцитах после трансплантации почки у доноров и в постоперационный период у реципиентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе проводилось исследование крови пациентов, которым была произведена трансплантация почки, и доноров в постоперационный период. Операции по эксплантации и трансплантации почки осуществлялись на базе Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства» (далее – ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России), где подобные медицинские вмешательства выполняются начиная с 2006 года [16]. Все пациенты дали добровольное согласие по форме, утвержденной Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 августа 2017 г. № 517н, проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России. Под наблюдением находились 12 пациентов в возрасте от 40 до 54 лет, перенесших операцию по трансплантации почки, пять человек – доноров трансплантации почки и восемь человек – здоровых добровольцев, составивших контрольную группу. Кровь для анализа брали из локтевой вены пациентов во временной динамике – до операции, через 1 неделю, 1, 2, 7, 10, 12 месяцев после операции.

Определение электрокинетических и агрегационных свойств проводили по измерению электрофоретической подвижности эритроцитов (далее – ЭФПЭ) и оптическим измерениям агрегации эритроцитов. ЭФПЭ определяли методом микроэлектрофореза с использованием цитоферометра в нашей модификации [17]. Регистрировали время прохождения эритро-

цитами расстояния 100 мкм в трис-НСl буфере с pH 7,4 при силе тока 8 мА. Величину ЭФПЭ определяли по формуле: $U = S/TH$, где S – расстояние, на которое перемещались клетки; T – время перемещения клеток на расстояние S ; H – градиент потенциала. Величину градиента потенциала определяли по формуле: $H = I/g\chi$, где I – сила тока; g – поперечное сечение камеры; χ – удельная электропроводимость среды. Агрегацию эритроцитов изучали методом оптической микроскопии путем подсчета одиночных эритроцитов и их агрегатов (Derjugina, 2006). В качестве стимулятора агрегации использовали раствор голубого декстрана Т-2000 (GE Healthcare фирма, 20 мг/мл) в ТрисНСl-буфере (pH 7,4). Отмытые эритроциты разводили раствором декстрана (в соотношении 1:10 по объему) и в камере Горяева подсчитывали число неагрегированных эритроцитов. Общее число эритроцитов в пробе считали в изотоническом растворе NaCl. Уровень агрегации (А) рассчитывали по формуле: $A = 100\% - (\text{число свободных (неагрегированных) эритроцитов} \times 100\% / \text{общее число эритроцитов})$.

Содержание про- и антиоксидантных свойств эритроцитов оценивали по концентрации малонового диальдегида (далее – МДА) и активности каталазы в эритроцитах [18]. Концентрацию МДА в эритроцитах определяли спектрофотометрически по максимуму поглощения при 530 нм при образующейся его реакции с тиобарбитуровой кислотой. Для расчета концентрации МДА использовали коэффициент молярной экстинкции ($E = 1,56 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Активность каталазы анализировали по снижению пероксида водорода (H_2O_2) в пробе. Измерения проводили спектрофотометрически сразу после внесения H_2O_2 в кювету с пробой и через 20 с после внесения при длине волны 240 нм.

Полученные данные представлены в виде среднего значения \pm ошибка среднего. Сравнение полученных величин проведено с применением U-критерия Манна–Уитни. Различия между группами считались достоверными при уровне значимости $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что у пациентов, перенесших трансплантацию почки, значения ЭФПЭ были значимо снижены относительно физиологической нормы в течение двух месяцев после операции с последующим восстановлением показателя до уровня значений контрольной группы (рис. 1). Следует отметить, что снижение ЭФПЭ у пациентов наблюдалось также до операции. У доноров почки регистрировалось снижение ЭФПЭ на 1–2-й месяц постоперационного периода (рис. 2).

Снижение ЭФПЭ при различных экстремальных воздействиях и патологии является отражением общей неспецифичной реакции организма на раздра-

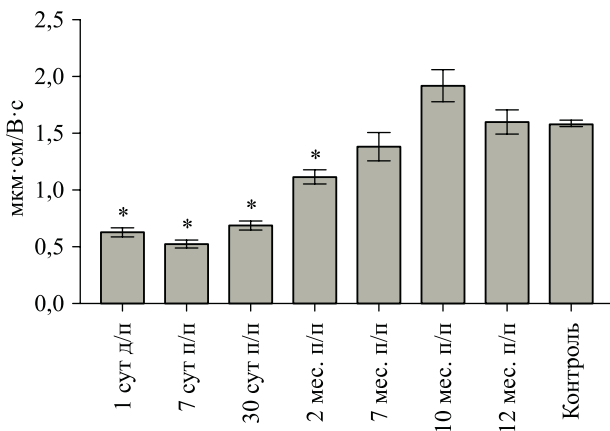


Рис. 1. Динамика ЭФПЭ пациентов, перенесших трансплантацию почки

Примечание. Здесь и на других рисунках: д/п – до операции; п/п – после операции; * – статистически значимые различия относительно контроля ($p < 0,05$)

Fig. 1. Dynamics of electrophoretic mobility of erythrocytes in patients with kidney transplantation

Note. Here and in other figures: д/п – before the operation; п/п – after the operation; * – statistically significant differences to control ($p < 0.05$)

житель и критерием выраженности стресс-реакции [19, 20]. Анализ ЭФПЭ позволяет выявить изменение функциональной активности надпочечниковой системы и диагностировать направленность процессов, связанных с активацией или угнетением неспецифической стрессоустойчивости организма [20, 21]. При этом снижение ЭФПЭ наблюдается при активации симпато-адреналовой системы, тогда как рост ЭФПЭ связан с активацией гипоталамо-надпочечниковой системы и повышением резистентности организма [21]. Таким образом, показатель ЭФПЭ на раз-

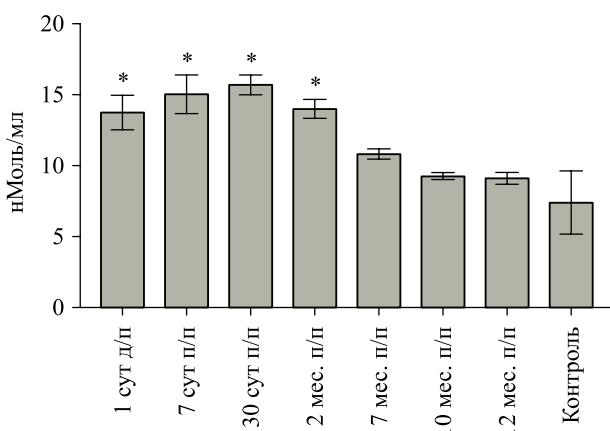


Рис. 3. Динамика агрегации эритроцитов пациентов, перенесших трансплантацию почки

Fig. 3. Dynamics of aggregation of erythrocytes in patients with kidney transplantation

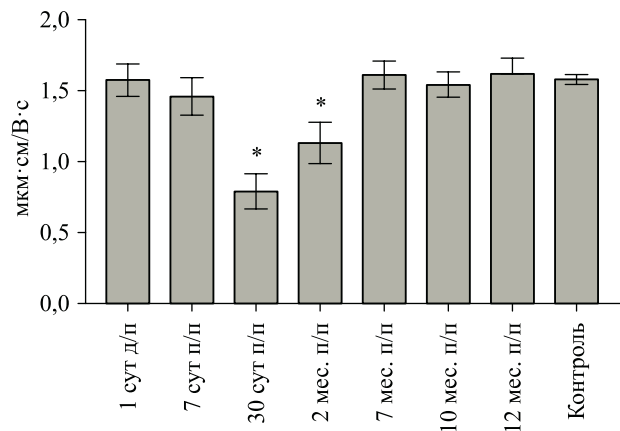


Рис. 2. Динамика ЭФПЭ доноров почки

Fig. 2. Dynamics of electrophoretic mobility of erythrocytes of kidney donor

ных этапах постоперационного периода отражает развитие стресс-реакции у реципиентов и доноров, что регистрируется до 2-го месяца, с постепенной активацией стресс-регулирующих реакций и включением приспособительных механизмов к 7-му месяцу после операции.

Поверхностный заряд эритроцитов определяет агрегационные характеристики клеток, которые оказывают существенную роль на текучесть крови в условиях микроциркуляции. Исследование агрегационных свойств эритроцитов показало, что у пациентов, перенесших трансплантацию почки, наблюдалось повышение агрегации эритроцитов в течение 2 месяцев посттрансплантационного периода ($p \leq 0,001$) (рис. 3). У доноров почки агрегационные свойства эритроцитов статистически значимо не изменялись (рис. 4).

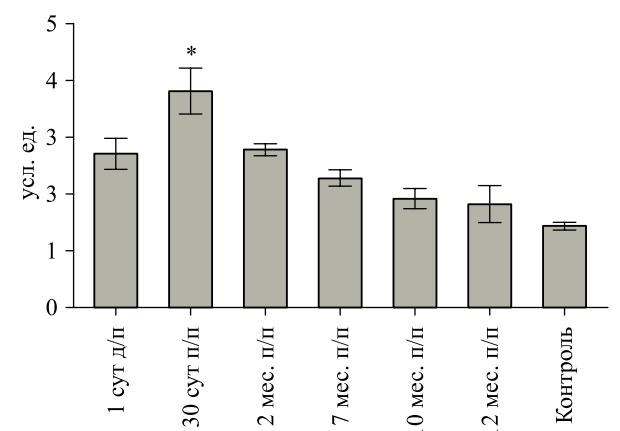


Рис. 4. Динамика агрегации эритроцитов доноров почки

Fig. 4. Dynamics of aggregation of kidney donor erythrocytes

В свою очередь, поверхностные характеристики эритроцитов определяются свойствами клеточных мембран, состояние которых во многом зависит от про- и антиоксидантных процессов. Исследование концентрации МДА показало, что у пациентов, перенесших трансплантацию почки, концентрация МДА в эритроцитах до второго месяца была значимо выше значений контрольной группы (рис. 5), тогда как последующая регистрация концентрации МДА с 7-го месяца не выявила отличий от физиологической нормы. Показано, что у доноров почки наблюдалось повышение концентрации МДА на 7–30-е сутки после операции с последующим восстановлением к значениям нормы (рис. 6).

В свою очередь, анализ активности каталазы в эритроцитах выявил ее снижение у пациентов, пе-

ренесших трансплантацию почки в течение первого месяца после операции ($p = 0,0040$) (рис. 7). У доноров почки не наблюдалось изменения активности каталазы (рис. 8).

Анализ полученных результатов свидетельствует, что при трансплантации почки наблюдается снижение ЭФПЭ, сопровождающееся усилением агрегации и липопероксидации. У доноров почки снижение ЭФПЭ менее выражено и происходит на фоне увеличения концентрации МДА. Усиление ПОЛ клеточных мембран приводит к уплотнению либо деструкции липидного бислоя, повышению его микровязкости, нарушению функциональной активности ферментов, изменению мембранной проницаемости и поверхностного заряда, что может отражаться на показателях жизнеспособности клеток [22]. При

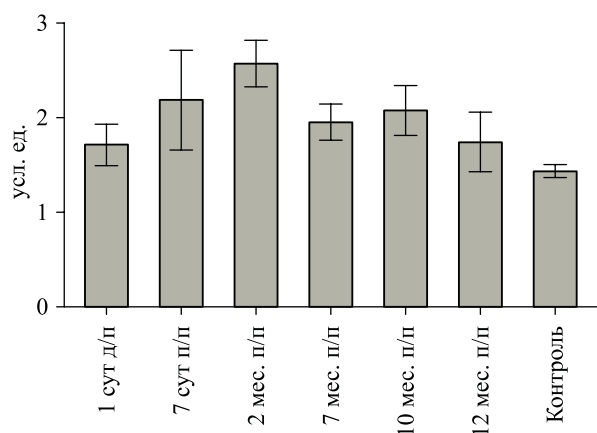


Рис. 5. Концентрация малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах пациентов, перенесших трансплантацию почки

Fig. 5. The concentration of malone dialdehyde in erythrocytes in patients with kidney transplantation

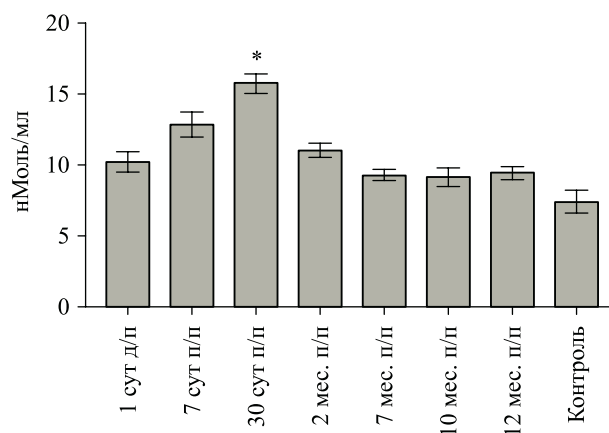


Рис. 6. Концентрация малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах крови доноров почки

Fig. 6. The concentration of malone dialdehyde in erythrocytes of kidney donor

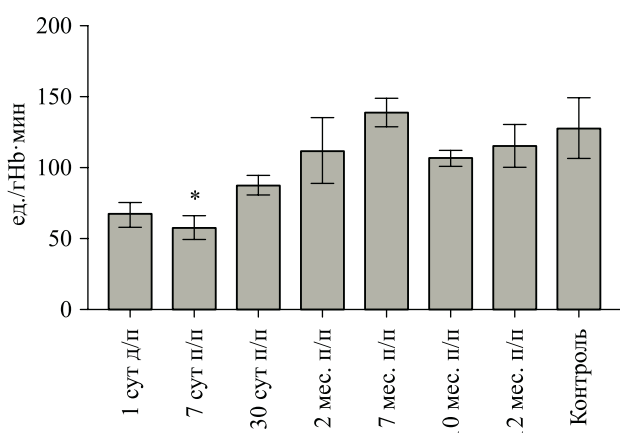


Рис. 7. Показатель каталазной активности эритроцитов у пациентов, перенесших трансплантацию почки

Fig. 7. The activity of catalase of erythrocytes in patients with kidney transplantation

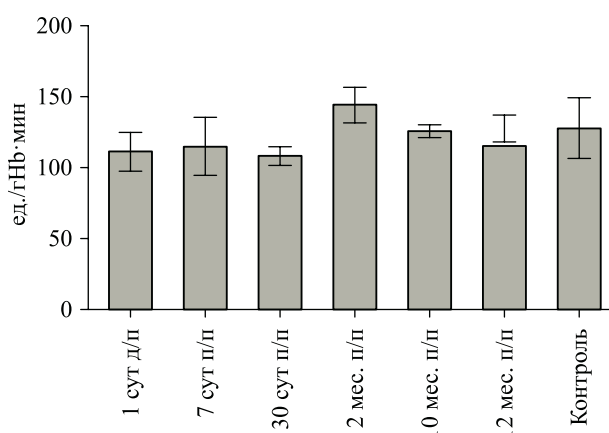


Рис. 8. Показатель каталазной активности эритроцитов у доноров почки

Fig. 8. The activity of catalase of erythrocytes of kidney donor

этом необходимо учитывать, что уменьшение величины отрицательного заряда эритроцитов снижает суспензионную стабильность крови, увеличивает агрегацию эритроцитов, что вызывает замедление кровотока и в конечном итоге приводит к неблагоприятным изменениям макрореологических показателей крови [23]. Поскольку в исследуемых группах не происходит увеличения активности каталазы в ответ на усиление окислительного стресса, можно предположить, что наблюдаемые изменения опосредованы системным ответом организма. Так, активация симпатoadреналовой системы сопровождается усилением образования активных форм кислорода при аутоокислении адреналина [24]. Взаимодействие адреналина с рецепторами эритроцитов вызывает активацию фосфолипаз и увеличение перекисного окисления липидов. Нарушение структурных характеристик эритроцитов приведет к снижению их способности эффективно участвовать в тканевой перфузии и доставке кислорода клеткам.

Ишемия приводит к снижению уровня энергетического обмена вследствие истощения запасов макроэргических фосфатов. В последующем наблюдается извращение специфического внутриклеточного метаболизма, нарушение ферментативной активности, интенсификация анаэробного гликолиза, изменения рН. Изменение активности ферментов в условиях гипоксии ведет к дестабилизации клеточных мембран и мембран органелл, что проявляется нарушением их проницаемости, нарушением работы ионных насосов, внутриклеточными электролитными нарушениями. Происходит уменьшение количества нормально функционирующих клеток трансплантата [15].

Известно, что метаболизм клеток в условиях ишемии приводит к лизису клеточных мембран с освобождением большого количества ферментов и вазоактивных веществ, что негативно сказывается на состоянии реципиента [25].

В свою очередь, восстановление ЭФПЭ отражает уменьшение стрессовой реакции и наблюдается при увеличении активности гипофизарно-надпочечниковой системы [26]. Ключевая роль принадлежит кортизолу в обеспечении гомеостаза всего гипоталамо-гипофизарно-кортикоидного комплекса, ответственного за развитие неспецифических механизмов реактивности организма [27]. Кортикостероиды вызывают антиоксидантный эффект [28], и можно предположить, что снижение концентрации МДА опосредовано действием нарастающей в ходе развития адаптационных процессов концентрации кортикостероидов.

Таким образом, результатами настоящего исследования показано, что трансплантация почки проявляется на клеточном и на системном уровне. На клеточном уровне понижение стабильности структуры

мембраны, которая во многом определяется процессами перекисного окисления липидов, приводит к снижению электроотрицательности эритроцитов. На системном уровне изменение ЭФПЭ свидетельствует о развитии стресс-реакции с постепенным повышением резистентности организма. Полученные данные свидетельствуют об изменениях функциональных свойств эритроцитов при трансплантации почки у реципиентов, а также у доноров, что необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later – progress, challenges, and promises. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 351 (26): 2761–2766. doi: 10.1056/NEJMon043418.
2. Kiyokazu Akioka, Sirou Takahara, Seiji Ichikawa, Norio Yoshimura, Takahiro Akiyama, Shinichi Ohshima. Factors predicting long-term graft survival after kidney transplantation: multicenter study in Japan. *World Journal of Surgery*. 2005; 29 (2): 249–256. doi: 10.1007/s00268-005-7531-8.
3. Столяр АГ. Влияние анемии на результаты трансплантации почки. *Клиническая медицина*. 2015; 93 (12): 24–27. Stolyar AG. Effect of anemia on the results of kidney transplantation. *Clinical medicine (Russian Journal)*. 2015; 93 (12): 24–27. [In Russ, English abstract].
4. Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C et al. Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*. 2018; 102 (11): 1795–1814. doi: 10.1097/TP.0000000000002366.
5. Campbell P. Clinical relevance of human leukocyte antigen antibodies in liver, heart, lung and intestine transplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2013; 18 (4): 463–469. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283636c71.
6. Vanrenterghem Y. Anaemia after renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2004; 19 (5): 54–58. doi: 10.1093/ndt/gfh1057.
7. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A, Beko G et al. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2007; 7 (4): 818–824. doi: 10.1093/ndt/gfh1057.
8. Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ. Трансплантация почки как оптимальный метод лечения хронической болезни почек. *Лечебное дело*. 2013; 3: 47–52. Vatazin AV,

- Zulkarnaev AB. Kidney Transplantation as an Optimal Treatment for Chronic Kidney Disease. *The Journal of General Medicine*. 2013; 3: 47–52. [In Russ, English abstract].
9. Robertson AJ, Nargund V, Grey DW, Morris PJ. Low dose aspirin as prophylaxis against renal-vein thrombosis in renal-transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2000; 15 (11): 1865–1868. doi: 10.1093/ndt/15.11.1865.
 10. Gnjatic S, Wheeler C, Ebner M, Ritter E, Murray A, Altorki NK et al. Seromic analysis of antibody responses in non-small cell lung cancer patients and healthy donors using conformational protein arrays. *Journal of Immunological Methods*. 2009; 1–2 (341): 50–58. doi: 10.1016/j.jim.2008.10.016. Epub 2008 Nov 28.
 11. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS et al. Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management. *Circulation*. 2015; 18 (131): 1608–1639. doi: 10.1161/CIR.0000000000000093.
 12. An C, Akankwasa G, Liu J, Wang D, Cheng G, Zhang J et al. Urine markers of renal tubular injury in idiopathic membranous nephropathy: A cross sectional study. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2019; 492: 7–11. doi: 10.1016/j.cca.2019.01.015.
 13. Беляков НА, Семеско СГ. Антиоксидантная активность биологических жидкостей человека: методология и клиническое значение. *Эфферентная терапия*. 2005; 11 (1): 5–21. Belyakov NA, Semesko SG. Antioxidant activity of human biological fluids: methodology and clinical value. *Efferentnaya terapiya*. 2005; 11 (1): 5–21. [In Russ, English abstract].
 14. Лобанова НА, Боровков НН. Спорные вопросы влияния уремической интоксикации и свободнорадикальных процессов на развитие у больных анемии при терминальной стадии хронической почечной недостаточности. *Медицинский альманах*. 2010; 3 (12): 152–155. Lobanova NA, Borovkov NN. The disputable issues of influence of uraemic intoxication and free-radical processes on the development of anaemia of patients at terminal stage of chronic renal insufficiency. *Medical Almanac*. 2010; 3 (12): 152–155. [In Russ, English abstract].
 15. Ватазин АВ, Зулкарнаев АБ, Кантария РО, Артемов ДВ. Гуморальные факторы патогенеза ишемии/реперфузии при трансплантации почки. *Уральский медицинский журнал*. 2012; 13 (105): 94–97. Vatazin AV, Zulkarnaev AB, Kantaria RO, Artemov DV. Humoral pathogenesis ischemia/reperfusion injury factors in renal transplantation. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2012; 13 (105): 94–97. [In Russ, English abstract].
 16. Романов СВ, Абаева ОП, Александрова ОЮ, Смирнова ГЮ. Проблемы и перспективы построения системы органного донорства в регионе (на примере Нижегородской области). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (1): 57–63. Romanov SV, Abaeva OP, Alexandrova OYu, Smirnova GYu. Issues and perspectives of building a regional system of donor services (on the example of Nizhny Novgorod region). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (1): 57–63. doi: 10.15825/1995-1191-2019-1-57-63. [In Russ, English abstract].
 17. Boyarinov GA, Yakovleva EI, Zaitsev RR, Bugrova ML, Boyarinova LV, Solov'eva OD et al. Pharmacological Correction of Microcirculation in Rats Suffering from Traumatic Brain Injury. *Cell and Tissue Biology*. 2017; 11 (1): 65–72. doi: 10.1134/S1990519X17010023.
 18. Дерюгина АВ, Шумилова АВ. Влияние цитофлавина на окислительный стресс и активность Na/K-АТФазы эритроцитов в посттравматический период черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017; 11: 51–55. Deriugina AV, Shumilova AV. An influence of cytoflavin on oxidative stress and activity of Na/K-ATPase of erythrocytes after brain trauma. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017; 11: 51–55. doi: 10.17116/jnevro20171111151-55. [In Russ, English abstract].
 19. Козинец ГИ, Попова ОВ, Будник МИ, Шмаров ДА, Погорелов ВМ, Проценко ДД. Электрический заряд клеток крови. М.: Практическая медицина, 2007; 208. Kozinec GI, Popova OV, Budnik MI, Shmarov DA, Pogorelov VM, Prochenko DD. Elektricheskij zaryad kletok krvi. M.: Prakticheskaya medicina, 2007; 208.
 20. Крылов ВН, Дерюгина АВ, Плесскова СН. Электрофоретическая подвижность и морфометрия эритроцитов крыс при стрессовых воздействиях. *Современные технологии в медицине*. 2010; 4: 23–26. Krylov VN, Deryugina AV, Pleskova SN. Electrophoretic mobility and morphometry of the rat erythrocytes at the stress effects. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2010; 4: 23–26. [In Russ, English abstract].
 21. Дерюгина АВ, Мартусевич АА, Веселова ТА. Молекулярно-клеточные механизмы реализации стресс-реакции организма. *Известия Уфимского научного центра Российской академии наук*. 2015; 3: 58–63. Deryugina AV, Martusevich AA, Veselova TA. Molecular and cellular mechanisms of stress response realization in the organism. *Izvestiya Ufimskogo nauchnogo centra Rossijskoj Akademii nauk*. 2015; 3: 58–63. [In Russ, English abstract].
 22. Алясова АВ, Терентьев ИГ, Цыбусов СН, Ведунова МВ, Мищенко ТА, Шахова КА и др. Новые представления о механизмах действия доxorубина и озона на злокачественные клетки печени. *Современные технологии в медицине*. 2017; 9 (2): 145–149. Alyasova AV, Terentiev IG, Tsybusov SN, Vedunova MV, Mishchenko TA, Shakhova KA et al. Novel notions of the mechanisms of action of doxorubicin and ozone on malignant hepatic cells. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2017; 9 (2): 145–149. doi: 10.17691/stm2017.9.2.18. [In Russ, English abstract].
 23. Sprague R, Ellsworth M, Stephenson A, Kleinhenz M. Deformation-induced ATP release from red blood cells

- requires CFTR activity. *American Physiological Society*. 2010; 26 (2): 168–174.
24. Бизенкова МН, Романцева МГ, Чеснокова НП. Метаболические эффекты антиоксидантов в условиях острой гипоксической гипоксии. *Фундаментальные исследования*. 2006; 1: 17–21. *Bizenkova MN, Romantseva MG, Chesnokova NP*. Metabolic effects of antioxidants in acute anoxic hypoxia. *Fundamental research*. 2006; 1: 17–21. [In Russ, English abstract].
25. Гольдин ММ, Евсеев АК, Ельков АН, Пинчук АВ, Царькова ТГ. Разработка и оценка эффективности использования электрохимического прогностического критерия развития осложнений у пациентов после трансплантации почки. *Трансплантология*. 2015; 3: 6–10. *Gol'din MM, Evseev AK, El'kov AN, Pinchuk AV, Tsar'kova TG*. Development and efficacy evaluation of the electrochemical predictor of complications in patients after kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2015; 3: 6–10. [In Russ, English abstract].
26. Антипенко ЕА, Дерюгина АВ, Густов АВ. Влияние неспецифической цитопротективной терапии на стрессоустойчивость и компенсаторные возможности пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (12): 74–78. *Antipenko EA, Derugina AV, Gustov AV*. An effect of cytoprotective therapy on stress resistance and compensatory abilities of patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015; 115 (12): 74–78. doi: 10.17116/jnevro201511511274-78. [In Russ, English abstract].
27. Калый ВВ. Состояние синтеза и метаболизма глюкокортикоидных гормонов у больных раком гортани молодого возраста. *Сибирский медицинский журнал*. 2010; 25 (1): 15–16. *Kalyi VV*. Synthesis and metabolism of glucocorticoid hormones in patients of young age groups having laryngeal cancer. *The Siberian Medical Journal*. 2010; 25 (1): 15–16. [In Russ, English abstract].
28. Сергеев ПВ. Стероидные гормоны. М.: Наука, 1984; 240. *Sergeev P.V*. Steroidnye gormony. М.: Nauka, 1984; 240.

Статья поступила в редакцию 22.11.2019 г.
The article was submitted to the journal on 22.11.2019