

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-158-164

## ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОКСИРЕДОКСИНА ДЛЯ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА СЕРДЦА КРЫСЫ

*Н.В. Грудинин<sup>1</sup>, В.К. Богданов<sup>2</sup>, М.Г. Шаратов<sup>4</sup>, Н.С. Буненков<sup>3</sup>, Н.П. Можейко<sup>1</sup>,  
Р.Г. Гончаров<sup>4</sup>, Е.Е. Фесенко<sup>4</sup>, В.И. Новоселов<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, Тверь, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Институт биофизики клетки Российской академии наук ФИЦ ПНЦБИ РАН, Пушкино, Российская Федерация

Пероксиредоксин 6 (Prdx6) является антиоксидантным ферментом человеческого организма, выполняющим в клетке ряд важных функций. Prdx6 восстанавливает широкий спектр перекисных субстратов, благодаря чему играет ведущую роль в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза клеток млекопитающих. Помимо пероксидазной активности Prdx6 содержит в себе каталитический центр фосфолипазы A2, и таким образом, принимает участие в метаболизме фосфолипидов мембран. Благодаря пероксидазной и фосфолипазной активности Prdx6 участвует в передаче внутриклеточных и межклеточных сигналов, способствуя запуску регенерационных процессов в клетке, подавлению апоптоза и активации пролиферации клеток. С учетом выполняемых функций Prdx6 способен эффективно бороться с окислительным стрессом, вызванным различными факторами, в том числе при ишемически-реперфузионных поражениях. На модели гетеротопической трансплантации сердца крысы показан кардиопротекторный эффект экзогенного рекомбинантного Prdx6, введенного перед пересадкой и последующей реперфузией сердца. Продемонстрировано, что экзогенный Prdx6 уменьшает тяжесть ишемически-реперфузионного поражения сердца и способствует нормализации его структурного – функционального состояния при гетеротопической трансплантации. Применение рекомбинантного Prdx6 может быть эффективным подходом в предупреждении / купировании ишемически-реперфузионных поражений сердца, а также для сохранения изолированного сердца при трансплантации.

*Ключевые слова:* ишемия – реперфузия, пероксиредоксин, гетеротопическая трансплантация сердца.

## USE OF PEROXIREDOXIN FOR PRECONDITIONING OF HETEROTOPIC HEART TRANSPLANTATION IN A RAT

*N.V. Grudinina<sup>1</sup>, V.K. Bogdanov<sup>2</sup>, M.G. Sharapov<sup>4</sup>, N.S. Bunenkov<sup>3</sup>, N.P. Mozheiko<sup>1</sup>,  
R.G. Goncharov<sup>4</sup>, E.E. Fesenko<sup>4</sup>, V.I. Novoselov<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

<sup>3</sup> Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Institute of Cell Biophysics, Puschino–Moscow, Russian Federation

Peroxiredoxin 6 (Prdx6) is an antioxidant enzyme in the human body that performs a number of important functions in the cell. Prdx6 restores a wide range of peroxide substrates, thus playing a leading role in maintaining redox

**Для корреспонденции:** Грудинин Никита Владимирович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (903) 805-63-58. E-mail: Zbignevev.reluga@mail.ru

**Corresponding author:** Nikita Grudinina. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Tel. (903) 805-63-58. E-mail: Zbignevev.reluga@mail.ru

homeostasis in mammalian cells. In addition to peroxidase activity, Prdx6 has an activity of phospholipase A2, thus taking part in membrane phospholipid metabolism. Due to its peroxidase and phospholipase activity, Prdx6 participates in intracellular and intercellular signal transmission, thereby facilitating the initiation of regenerative processes in the cell, suppression of apoptosis and activation of cell proliferation. Given the functions performed, Prdx6 can effectively deal with oxidative stress caused by various factors, including ischemia-reperfusion injury. On an animal model of rat heterotopic heart transplantation, we showed the cardioprotective potential of exogenous recombinant Prdx6, introduced before transplantation and subsequent reperfusion injury of the heart. It has been demonstrated that exogenous Prdx6 effectively alleviates the severity of ischemia-reperfusion injury of the heart by 2–3 times, providing normalization of its structural and functional state during heterotopic transplantation. The use of recombinant Prdx6 can be an effective approach in preventing/alleviating ischemia-reperfusion injury of the heart, as well as in maintaining an isolated heart during transplantation.

*Keywords: ischemia-reperfusion injury, peroxiredoxin, heterotopic heart transplantation.*

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из ключевых проблем кардиохирургии и трансплантологии является ишемически-реперфузионное поражение миокарда [13, 14, 16, 18]. Нарушение нормального кровотока и несоответствие потребности и доставки кислорода к тканям запускают каскад патологических ишемических процессов, приводящих к образованию активных форм кислорода (АФК) и нарушению структурно-функциональной целостности метаболических активных тканей. Восстановление тока крови (реперфузия), насыщенной кислородом, к ишемизированным тканям приводит к еще большему росту уровня АФК, развитию окислительного стресса и усугубляет поражение тканей миокарда [16, 17]. Это грозное осложнение возникает практически всегда, и варьировать может лишь уровень возникающих повреждений. Сегодня число доказанных и эффективных подходов к снижению повреждающего действия реперфузии крайне мало [12, 15].

Так как патогенез ишемически-реперфузионных повреждений (ИРП) связан с окислительным стрессом, основным направлением в терапии может стать снижение концентрации АФК в пострадавших тканях с помощью антиоксидантных препаратов [1, 4].

Среди множества ферментов антиоксидантного действия наибольший интерес представляет семейство пероксиредоксинов (Prx) [5]. Prx играют важную роль в поддержании редокс-гомеостаза в организме млекопитающих. Как правило, их уровень увеличивается при окислительном стрессе, что способствует нормализации уровня АФК в ишемизированных тканях. Среди семейства пероксиредоксинов Prx6 характеризуется наиболее широким спектром нейтрализуемых перекисных субстратов органической и неорганической природы, включая алкилгидропероксиды, пероксиды фосфолипидов, долгоживущие радикалы белков, пероксинитрит и т. д. [7]. Учитывая роль Prx6 в защите тканей от неблагоприятного воздействия, следует изучить возможность использо-

вания Prx6 в трансплантологии с целью улучшения сохранности донорских органов.

**Цель** – оценить возможность применения пероксиредоксина (Prx6) как средства для повышения устойчивости (прекондиционирования) миокарда к ИРП.

## ЗАДАЧИ

На биологической модели гетеротопической трансплантации сердца крысы сравнить степень повреждения донорского сердца по концентрации тропонина I, нарушениям ритма и сократимости миокарда, а также оценить морфологию миокарда в группе животных, получавших Prx6, и без Prx6.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использовали разнополых крыс линии Вистар весом 250 г. Программа экспериментов была одобрена комитетом по биологической безопасности и биоэтике. Опыты проводились с соблюдением правил Европейской конвенции по обращению с лабораторными животными и директивы 2010/63/EU.

Все крысы были разделены на 2 группы по 20 животных в каждой. В группе 1 (контрольная группа) животным-реципиентам пересажены 20 сердец животных-доноров по методике гетеротопической трансплантации. В группе 2 животным-реципиентам выполнена гетеротопическая трансплантация сердца от 20 животных-доноров с введением Prx6 на этапе реперфузии.

Рекомбинантный Prx6 был получен в лаборатории механизмов рецепции Института биофизики клетки Российской академии наук по ранее описанной методике [19].

Модель гетеротопической пересадки сердца крысы включала стадии наркотизации донора, эксплантации сердца, хранения сердца в растворе Кустодиол, наркотизации реципиента, пересадки донорского сердца на брюшную аорту реципиента, ушивания раны и выведения реципиента из наркоза. Проопе-

рированных животных помещали в виварий под наблюдение на 24 часа. Крысы содержали в стандартных клетках с грелкой и обеспечением воды *ad libitum* в условиях 12-часового цикла дня и ночи. Спустя 24 часа после операции производили забой животного для гистологического исследования состояния тканей миокарда.

*Стадия эксплантации сердца.* После обработки операционного поля раствором антисептика выполняли полную срединную лапаротомию, выделение нижней полой вены (НПВ) и брюшной аорты из окружающих тканей ниже почечных артерий. В НПВ вводили 20 ЕД раствора гепарина, после чего на место вкола накладывали микроклипсу для предупреждения кровотечения. Следом проводили канюляцию аорты катетером 22G и начинали непрерывную перфузию кардиоплегическим раствором Кустодиол объемом 100 мл через инфузионный насос в течение 7 минут. С целью декомпрессии правых и левых отделов выполнялось пересечение НПВ и левых легочных вен. После начала кардиopleгии выполняли срединную стернотомию, разведение краев раны расширителем. Сердце донора обкладывали льдом. По окончании кардиopleгии начинали эксплантацию сердца. Для этого поэтапно выделяли и перевязывали сначала нижнюю и верхнюю полые вены, затем аорту и легочный ствол. Аорту пересекали на уровне отхождения брахиоцефального ствола, легочный ствол – на уровне бифуркации. Легочные вены лигировали единым блоком. Нижнюю и верхнюю полые вены лигировали раздельно.

После эксплантации донорское сердце помещали в стерильную емкость с раствором Кустодиол, емкость обкладывали льдом и далее хранили при температуре +4 °С до имплантации в течение 4 часов. Общее время ишемии составляло 5 часов.

*Наркотизацию* реципиента проводили аналогично наркотизации донора.

*Пересадка донорского сердца на брюшную аорту реципиента.* После наркотизации крысы выполняли полную срединную лапаротомию, петли тонкой кишки выводили влево по отношению к операционной ране и накрывали влажной марлевой салфеткой для предупреждения высыхания. Края раны разводили ретрактором, выделяли аорту и нижнюю полую вену в инфраренальном отделе. Прошивали поясничные ветви, в среднем 3–4 постоянные ветви. После перевязки поясничных вен и мобилизации сосудов вводили раствор гепарина 20 ЕД в нижнюю полую вену, на место вкола накладывали микроклипсу. Через несколько минут накладывали сосудистый зажим на нижнюю полую вену и аорту в проксимальном и дистальном направлении. Аорту реципиента пересекали продольно, просвет аорты промывали гепаринизи-

рованным физиологическим раствором для удаления крови из просвета. Трансплантат сердца помещали в брюшную полость, накладывали анастомоз «конец в бок» атравматической иглой 10/0 на колющей игле. Затем продольно вскрывали полую вену реципиента и накладывали анастомоз «конец в бок» между нижней полой веной реципиента и легочной артерией донора аналогичным шовным материалом. После выполнения анастомозов антеградно вводили RxB в расчетной дозе 3 мг, снимали дистальный зажим, заполняя донорское сердце кровью. В аорте донора делали прокол иглой 10/0 для предупреждения воздушной эмболии. Далее снимали проксимальный зажим. Восстановление сердечной деятельности происходило спонтанно. При нарушениях ритма имплантированного сердца применяли электростимуляцию (ЭС) кардиостимулятором ЭКСН-4М с частотой сердечных сокращений 110 ударов в минуту и амплитудой 6 мА. После контроля гемостаза петли тонкой кишки возвращали в брюшную полость, на переднюю брюшную стенку накладывали шелковые швы 6/0 (отдельно на апоневроз). Кожу зашивали непрерывным швом лавсаном 5/0 и обрабатывали антисептиком. После прекращения подачи ингаляционного анестетика выводили животное из наркоза в течение 5 минут. Затем реципиента помещали в стандартную клетку с грелкой и доступом к воде.

Для оценки эффективности RxB как средства для повышения устойчивости миокарда к ИРП анализировали следующие показатели:

- время до спонтанного восстановления ритма, интенсивности сердечной деятельности и кинетики миокарда;
- концентрацию TnI в крови.

Также выполняли гистологическое исследование, включающее окраску препаратов миокарда по Массону и гематоксилином/эозином.

Оценку спонтанного восстановления сердечного ритма проводили по времени от момента снятия проксимального и дистального зажимов и пуска кровотока на участке имплантации донорского сердца до появления электрической активности сердца и визуальных признаков сокращения миокарда, а также по длительности требовавшейся временной ЭКС. Для подтверждения полученных данных проводился ЭКГ – мониторинг в I стандартном отведении. Наложение 4 электродов проводилось на окружающие ткани вокруг трансплантата. В дополнение к объективным методам контроля интенсивность сердечной деятельности и кинетику миокарда определяли путем интраоперационной пальпаторной оценки силы сердечных сокращений на левом желудочке (высокая/низкая) и общего наполнения камер трансплантата (высокое/низкое).

Определение концентрации TnI выполняли через 60 минут после начала реперфузии и через 24 часа от момента трансплантации и восстановления кровообращения. Концентрацию TnI регистрировали на анализаторе i-Stat System (Abbott Point of Care, USA) с использованием картриджей для анализа TnI (Abbott Point of Care, USA). Исходная концентрация TnI не превышала 0,01 нг/мл, что соответствует норме.

Изъятие трансплантата для гистологических исследований проводили через 24 часа от момента трансплантации. Для проведения гистологических исследований образцы миокарда фиксировали в 10% растворе формальдегида. Фотографии гистологических срезов получены на микроскопе Carl Zeiss Axio lab A1.

### Статистическая обработка данных

Все исследуемые параметры проверялись на нормальность распределения [11]. В случае нормального

распределения для сравнения групп использовался t-тест, в случае распределения, отличающегося от нормального, применяли тест Манна–Уитни [10]. Качественные показатели сравнивали с помощью точного теста Фишера. Статистическая обработка данных и построение графиков выполнены с помощью лицензионного программного обеспечения SAS Enterprise Guide 6.1.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Базовые характеристики оперативного вмешательства и интраоперационные показатели представлены в таблице.

#### Сократительная активность пересаженного сердца

Сократительная активность и показатели электрической активности миокарда были лучше в группе 2 (табл., рис. 1).

Таблица  
Базовые характеристики оперативного вмешательства и интраоперационные показатели  
Baseline characteristic of procedure and intraoperative parameters

	Группа 1, n = 20	Группа 2, n = 20	p
Вес животных, г	250 ± 7	250 ± 8	1
Длительность операции, мин	62,4 ± 5,2	71,4 ± 5	0,003
Длительность эксплантации, мин	13,8 ± 1,5	14,3 ± 1,7	0,5
Длительность ишемии трансплантата, мин	305,3 ± 3,6	304,9 ± 2,7	0,8
Длительность перфузии трансплантата Кустодиолом, мин	7	7	1
Объем Кустодиола для перфузии трансплантата, мл	100	100	–
Сократительная активность миокарда, %			
высокая	0	90	0,0001
средняя	30	0	
низкая	70	10	

*Примечание.* Группа 1 – животные после гетеротопической трансплантации сердца, группа 2 – животные после гетеротопической трансплантации сердца с использованием кардиопротектора Prx6 в дозе 3 мг на этапе реперфузии. После знака «±» указано стандартное отклонение.

*Note.* Group 1 – rats after heterotopic heart transplantation, group 2 – rats after heterotopic heart transplantation with Prx6 administration 3 mg during reperfusion. There is standard deviation after «±».

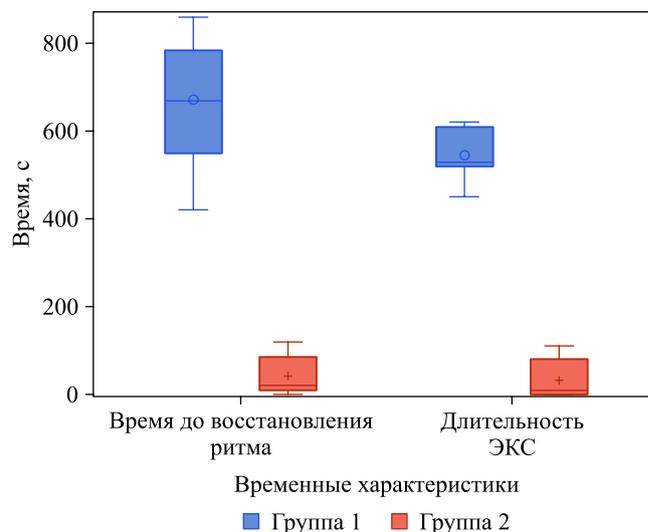


Рис. 1. Время до восстановления собственного ритма пересаженного сердца и длительность временной электрокардиостимуляции (ЭКС) трансплантата. Группа 1 – животные после гетеротопической трансплантации сердца, группа 2 – животные после гетеротопической трансплантации сердца с использованием кардиопротектора Prx6 в дозе 3 мг на этапе реперфузии. Различия по группам по представленным показателям статистически значимы: время до восстановления ритма, p = 0,002; длительность ЭКС, p = 0,0001

Fig. 1. Time to rhythm recovery of transplant and duration of temporal transplant pacing. Group 1 – rats after heterotopic heart transplantation, group 2 – rats after heterotopic heart transplantation with Prx6 administration 3 mg during reperfusion. There are statistically significant differences between groups: time to rhythm recovery of, p = 0,002; duration of temporal transplant pacing, p = 0,0001

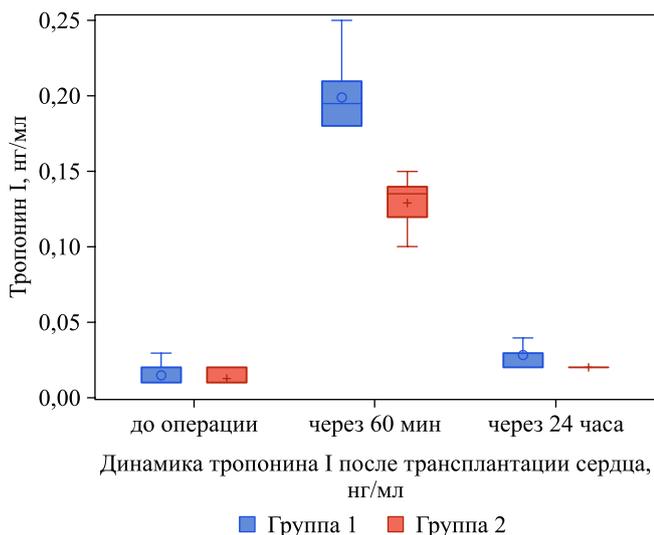


Рис. 2. Динамика тропонина I после гетеротопической трансплантации сердца. Группа 1 – животные после гетеротопической трансплантации сердца, группа 2 – животные после гетеротопической трансплантации сердца с использованием кардиопротектора Prx6 в дозе 3 мг на этапе реперфузии. Нормальные значения концентрации тропонина I – до 0,05 нг/мл

Fig. 2. Dynamic of troponin I level after heterotopic heart transplantation. Group 1 – rats after heterotopic heart transplantation, group 2 – rats after heterotopic heart transplantation with Prx6 administration 3 mg during reperfusion. Upper reference limit of troponin I is 0,05 ng/ml

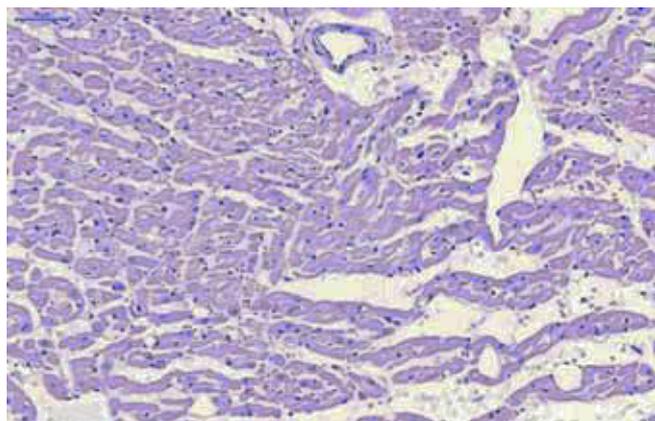


Рис. 3. Морфологические особенности миокарда пересаженного сердца на фоне кардиопротекции препаратом Prx6. Наблюдается легкая степень склероза миокарда и активация эндотелия в сосудах микроциркуляторного русла. Исчерченность сердечной ткани сохранена во всех отделах. В глубине миокарда отмечены отдельные группы кардиомиоцитов в состоянии баллонной дистрофии. В части образцов зарегистрированы также умеренный отек интерстиция, слабовыраженный переваскулярный отек. В целом гистологическое исследование фрагментов миокарда опытной группы выявило умеренное ишемически-реперфузионное повреждение ткани

Fig. 3. Morphology of transplant with Prx6 cardioprotection. There are light myocardial sclerosis, activated endothelium and edema as well. Mild myocardial ischemic-reperfusion injury is presented

### Биохимический анализ уровня повреждений миокарда

Повреждение миокарда в группе 2 было значительно меньше, чем в группе 1 (рис. 2).

### Гистологическое исследование трансплантированного сердца

Гистологическое исследование фрагментов миокарда в группе 2 показало большую сохранность строения ткани по сравнению с группой контроля (рис. 3, 4).

### ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день у млекопитающих идентифицировано 6 типов Prx, которые по числу консервативных остатков цистеина в активном центре и механизмам катализа подразделяются на типичные 2-Cys (Prx1–4), атипичные 2-Cys (Prx5) и 1-Cys (Prx6). Prx помимо способности к нейтрализации широкого спектра АФК обладают рядом других важных функций, включая запуск регенеративных процессов в клетке за счет шаперонной и сигнально-регуляторной активности [2, 8]. Особый интерес среди пероксиредоксинов млекопитающих представляет Prx6, который способен нейтрализовать широкий спектр перекисных субстратов как неорганической, так и

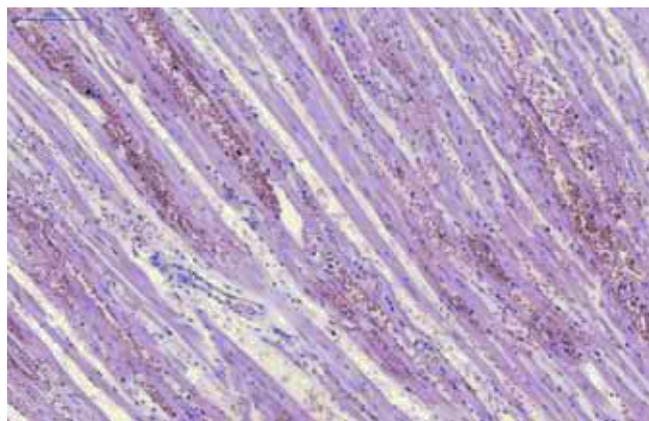


Рис. 4. Морфологические особенности миокарда пересаженного сердца в группе контроля. Наблюдаются мелкоочаговые кровоизлияния, состоящие из эритроцитов и нитей фибрина. В интрамуральных сосудах – признаки активации эндотелия. Исчерченность сердечной ткани сохранена не везде: имеется очаговая фрагментация, контрактурные изменения, очаги некроза отдельных мышечных волокон. В образцах зафиксирован выраженный отек стромы. В целом гистологическая картина в образцах миокарда контрольной группы свидетельствует о выраженных ишемически-реперфузионных повреждениях миокарда

Fig. 4. Morphology of transplant in control group. There are hemorrhage with fibrin debris, activated endothelium and necrosis of cardiomyocytes with edema. Severe myocardial ischemic-reperfusion injury is presented

органической природы, в том числе алкилгидропероксиды, пероксиды фосфолипидов, долгоживущие радикалы белков, пероксинитрит и т. д. [7]. Кроме пероксидазной активности Ptx6 проявляет активность  $Ca^{2+}$ -независимой фосфолипазы A2 (aiPLA2), которая в норме проявляется только в кислых условиях (при pH 4–5) и играет важную роль в метаболизме фосфолипидов и передаче внутриклеточных и межклеточных сигналов [3]. Животные, нокаутные по гену Ptx6, характеризуются повышенной чувствительностью к действию окислительного стресса [3, 9]. Показано, что экзогенный Ptx6 реализует свою сигнально-регуляторную функцию через TLR4/NF- $\kappa$ B путь [7]. Таким образом, Ptx6 – многофункциональный фермент, который участвует во многих процессах клетки и играет важную ключевую роль в антиоксидантной защите. Необходимо отметить, что количества собственного эндогенного Ptx6, синтезируемого в ишемизированных тканях, недостаточно для подавления развития окислительного стресса. В то же время введение экзогенного рекомбинантного Ptx6 человека меняет ситуацию. Так, продемонстрирована высокая терапевтическая активность экзогенного Ptx6 на лабораторных крысах *in vivo* [6]. При этом каких-либо токсических эффектов при введении в организм лабораторных животных высоких доз рекомбинантного Ptx6 не наблюдалось. Введение Ptx6 до или после неблагоприятного воздействия способствует сохранению либо быстрому восстановлению морфофункционального состояния тканей, что может говорить о высокой терапевтической эффективности белка [3].

Благодаря этим особенностям Ptx6 можно рассматривать в качестве потенциального агента в перфузионных растворах для сохранения и последующей трансплантации изолированных органов.

На основе полученных данных можно предположить, что Ptx6 смягчает реперфузионное повреждение миокарда после продолжительной ишемии. В пользу этого говорит меньшее повышение концентрации тропонина I, а также лучшая сократимость миокарда в группе 2. Тем не менее следует отметить, что наряду с объективными методами оценки повреждения миокарда в проведенной работе сократимость миокарда оценивалась субъективно, мануальным методом, что является ограничением исследования. Возможно, что исследование Ptx6 в экспериментах на изолированном сердце на установке Лангендорфа поможет прояснить перспективу применения Ptx6 в трансплантологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные исследования показали, что Ptx6 может рассматриваться в качестве потенциального агента в перфузионных растворах с целью защиты эксплантационных органов. Однако требуются дальнейшие экспериментальные исследования, ко-

торые позволят уточнить и количественно измерить защитный эффект Ptx6.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-04-00080 А.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Alam SR, Lewis SC, Zamvar V, Pessotto R, Dweck MR, Krishan A et al. Perioperative elafin for ischaemia-reperfusion injury during coronary artery bypass graft surgery: a randomised-controlled trial. *Heart*. 2015; 101 (20): 1639–1645. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307745.
2. Conroy F, Yewdall NA. Peroxiredoxin Proteins as Building Blocks for Nanotechnology. *Methods Mol Biol*. 2020; 2073: 39–54. doi: 10.1007/978-1-4939-9869-2\_3.
3. Fisher AB. The phospholipase A2 activity of peroxiredoxin 6. *J Lipid Res*. 2018; 59 (7): 1132–1147. doi: 10.1194/jlr.R082578.
4. Novoselov VI, Ravin VK, Sharapov MG. Modified peroxiredoxins as prototypes of drugs with powerful antioxidant action. *BIOPHYSICS*. 2011; 56: 836–842. [In Russ].
5. Rhee SG. Overview on Peroxiredoxin. *Mol Cells*. 2016 Jan; 39 (1): 1–5.
6. Sharapov MG, Novoselov VI, Fesenko EE, Bruskov VI, Gudkov SV. The role of peroxiredoxin 6 in neutralization of X-ray mediated oxidative stress: effects on gene expression, preservation of radiosensitive tissues and postradiation survival of animals. *Free Radic Res*. 2017; 51 (2): 148–166. doi: 10.1080/10715762.2017.1289377.
7. Sharapov MG, Novoselov VI, Gudkov SV. Radioprotective Role of Peroxiredoxin 6. *Antioxidants* (Basel). 2019; 8 (1) doi: 10.3390/antiox8010015.
8. Sharapov MG, Novoselov VI, Ravin VK. Construction of a Fusion Enzyme Exhibiting Superoxide Dismutase and Peroxidase Activity. *Biochemistry* (Mosc). 2016; 81 (4): 420–427.
9. Wang X, Phelan SA, Forsman-Semb K, Taylor EF, Petros C, Brown A et al. Mice with targeted mutation of peroxiredoxin 6 develop normally but are susceptible to oxidative stress. *J Biol Chem*. 2003; 278 (27): 25179–25190.
10. Буненков НС, Буненкова ГФ, Комок ВВ, Гриненко ОА, Немков АС. SAS Enterprise Guide 6.1 для врачей: сравнение групп. *Медицинский академический журнал*. 2019; 19 (4): 33–40. Буненков НС, Буненкова ГФ, Комок ВВ, Гриненко ОА, Немков АС. SAS Enterprise Guide 6.1 for physicians: multiple comparisons. *Medical academic journal*. 2019; 19 (4): 33–40. doi: 10.17816/MAJ17736. [In Russ.].
11. Буненков НС, Буненкова ГФ, Белый СА, Комок ВВ, Гриненко ОА, Немков АС. SAS Enterprise Guide 6.1 для врачей: начало работы. *Медицинский академический журнал*. 2019; 19 (3): 27–36. Буненков НС, Буненкова ГФ, Белый СА, Комок ВВ, Гриненко ОА, Нем-

- kov AS. SAS Enterprise Guide 6.1 for physicians: getting started. *Medical academic journal*. 2019; 19 (3): 27–36. doi: 10.17816/MAJ19327-36. [In Russ.].
12. Галагудза ММ, Сонин ДЛ, Почкаева ЕИ. Постишемическое невосстановление кровотока: механизмы и терапевтические мишени. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2018; 17 (1): 5–12. Galagudza MM, Sonin DL, Pochkaeva EI. The no-reflow phenomenon: mechanisms and therapeutic targets. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018; 17 (1): 5–12. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-5-12. [In Russ.].
  13. Галагудза ММ, Минасян СМ, Дмитриев ЮВ, Полежаенко ЯИ, Шубина ПЮ, Процак ЕС и др. Сравнение гемодинамических и инфаркт-лимитирующих эффектов консервирующего раствора на основе буфера кребса-хенселейта и раствора кустодиол на модели гетеротопической трансплантации сердца крысы. *Артериальная гипертензия*. 2019; 25 (1): 84–89. Galagudza MM, Minasian SM, Dmitriev YuV, Poleschenko YaI, Shubina PYu, Protsak ES et al. Comparison of hemodynamic and infarct-limiting effects of preservation solution based on Krebs–Henseleit buffer and HTK solution in the rat model of heterotopic heart transplantation. *«Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»)*. 2019; 25 (1): 84–89. [In Russ.] doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-84-89.
  14. Готье СВ. 1000 трансплантаций сердца в одном центре. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (2): 5. Gautier SV. 1000 heart transplantations in one center. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2018; 20 (2): 5. [In Russ.].
  15. Минасян СМ, Галагудза ММ, Дмитриев ЮВ, Карпов АА, Боброва ЕА, Красичков АС и др. Консервация донорского сердца: история и современность с позиции трансляционной медицины. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014; 13 (3): 4–16. Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YuV, Karpov AA, Bobrova EA, Krasichkov AS et al. Donor heart preservation: history and current status in terms of translational medicine. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2014; 13 (3): 4–16. [In Russ.]. doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-3-4-16.
  16. Молчан НС, Полушин ЮС, Жлоба АА, Кобак АЕ, Хряпа СС. Возможно ли усилить защиту миокарда во время искусственного кровообращения введенным ингаляционными анестетиками? *Альманах клинической медицины*. 2019; 47 (3): 221–227. Molchan NS, Polushin YuS, Zhloba AA, Kobak AE, Khryapa SS. Is it possible to augment myocardial protection during cardiopulmonary bypass by administration of inhalational anesthetics? *Almanac of Clinical Medicine*. 2019; 47 (3): 221–227. [In Russ.]. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-036.
  17. Соколов АВ, Костевич ВА, Горбунов НП, Григорьева ДВ, Горудко ИВ, Васильев ВБ и др. Связь между активной миелопероксидазой и хлорированным церулоплазмином в плазме крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинская иммунология*. 2018; 20 (5): 699–710. Sokolov AV, Kostevich VA, Gorbunov NV, Grigorieva DV, Gorudko IV, Vasilyev VB et al. A link between active myeloperoxidase and chlorinated ceruloplasmin in blood plasma of patients with cardiovascular diseases. *Medical Immunology (Russia)*. 2018; 20 (5): 699–710. [In Russ.]. doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-699-710.
  18. Хубулава ГГ, Шишкевич АН, Михайлов СС, Бессонов ЕЮ. Синдром реперфузии миокарда: патогенез, клиника, диагностика. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020; 1 (69): 196–200. Khubulava GG, Shishkevich AN, Mihajlov SS, Bessonov EYu. Sindrom reperfuzii miokarda: patogenez, klinika, diagnostika. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2020; 1 (69): 196–200. [In Russ.].
  19. Шарапов МГ, Новоселов ВИ, Равин ВК. Клонирование, экспрессия кДНК и сравнительный анализ пероксиредоксина 6 различных организмов. *Молекулярная биология*. 2009; 43 (3): 505–511. Sharapov MG, Novoselov VI, Ravin VK. Klonirovanie, ekspressiya kDNK i sravnitel'nyj analiz peroksiredoksina 6 razlichnyh organizmov. *Molekulyarnaya biologiya*. 2009; 43 (3): 505–511. [In Russ.].

Статья поступила в редакцию 15.04.2020 г.  
The article was submitted to the journal on 15.04.2020