

Влияние цитофлавина на окислительный стресс и активность Na/K-АТФазы эритроцитов после черепно-мозговой травмы

А.В. ДЕРЮГИНА*, А.В. ШУМИЛОВА

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия

Цель исследования. Изучить эффективность цитофлавина в коррекции окислительного стресса и активности натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы (Na/K-АТФазы) эритроцитов крыс в посттравматическом периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ). **Материал и методы.** Исследование выполнено на белых нелинейных крысах-самках с моделированной ЧМТ. В динамике изучено действие цитофлавина на свободнорадикальное окисление и активность антиоксидантной системы плазмы крови, процессы перекисного окисления липидов плазмы и эритроцитов, антиоксидантные свойства эритроцитов и активность в них Na/K-АТФазы на 1, 3, 7 и 12-е сутки после ЧМТ. **Результаты и заключение.** ЧМТ у животных определила рост свободнорадикальных процессов плазмы крови и увеличение липопероксидации в плазме и эритроцитах, снижение активности каталазы и Na/K-АТФазы эритроцитов. Введение животным цитофлавина способствовало уменьшению окислительного стресса с 3-х суток и нормализации показателей свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов в плазме крови и эритроцитах к 7-м суткам исследования на фоне высокой общей антиоксидантной способности крови и активности каталазы эритроцитов. Действие цитофлавина приводило к увеличению активности Na/K-АТФазы на 3—7-е сутки исследования по сравнению с пониженной активностью фермента в контроле. Восстановление про- и антиоксидантного баланса при действии цитофлавина, ассоциированное с увеличением активности Na/K-АТФазы эритроцитов, направлено на оптимизацию гомеостатических механизмов и уменьшение развития вторичных повреждений в посттравматическом периоде.

Ключевые слова: цитофлавин, черепно-мозговая травма, окислительный стресс, Na/K-АТФаза, эритроциты.

An influence of cytoflavin on oxidative stress and activity of Na/K-ATPase of erythrocytes after brain trauma

A.V. DERIUGINA, A.V. SHUMILOVA

Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russia

Objective. To study the efficacy of cytoflavin in correction of oxidative stress and the activity of Na/K-ATPase in posttraumatic craniocerebral trauma (CCT) in rats. **Material and methods.** The study was performed on white non-linear female rats with a modeled CCT. An effect of cytoflavin on free radical oxidation and plasma antioxidant system, processes of plasma lipid peroxidation and antioxidant properties of red blood cells and erythrocyte Na/KATPases activity was studied on 1, 3, 7- and 12th day after CCT. **Results and conclusion.** CCT identified the growth of free-radical processes in blood plasma and an increase in lipid peroxidation in plasma and red blood cells as well as a reduction in the activity of catalase and Na/K-ATPase. Introduction of cytoflavin reduced oxidative stress from the 3rd day and normalized free radical oxidation and lipid peroxidation in plasma and red blood cells to the 7th day of the study against the background of the high total antioxidant capacity of blood and erythrocyte catalase activity. The effect of cytoflavin led to an increase in the activity of Na/K-ATPase on the 3rd—7th day of the study compared with the reduced activity of the enzyme in the control. Recovery of pro- and antioxidant balance under the action of cytoflavin associated with increased activity of Na/K-ATPase aimed at optimizing and reducing the homeostatic mechanisms of secondary damage in the post traumatic period.

Keywords: cytoflavin, craniocerebral trauma, oxidative stress, Na/K-ATPase, erythrocytes.

Актуальность исследования патофизиологических механизмов черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и путей ее коррекции обусловлена значительной смертностью, высоким уровнем временной нетрудоспособности и инвалидизацией пострадавших, несмотря на большое количество препаратов, применяемых в терапии пациентов с тяжелым травматическим повреждением головного мозга [1—4].

Травма нарушает деятельность мозга как за счет первичного (биомеханические факторы), так и вследствие последующего вторичного повреждения (активация патофизиологических каскадов). Вторичное повреждение охватывает множество сложных биохимических и клеточных процессов, усугубляющих тяжесть первичного повреждения [5]. Наиболее ранним процессом, запускаю-

шим каскад вторичных реакций, является активация свободнорадикальных процессов и развитие оксидантного стресса [6]. Следствием инициации вторичного повреждения, в конечном итоге, являются необратимое ишемическое поражение клеток, расположенных в непосредственной близости от очага первичного поражения, и вовлечение в патологический процесс интактных клеток головного мозга [7].

Эритроциты, транспортирующие кислород к тканям головного мозга, в зависимости от функциональной активности оказывают существенное влияние на степень проявлений тканевой гипоксии. В обеспечении оптимального функционирования эритроцитов существенную роль играет состояние эритроцитарной мембраны, модификация которой связана с процессами перекисного окисления липидов, которые носят при ЧМТ полиорганный характер. Изменение липидно-белковых взаимодействий в мембране эритроцитов определяет реализацию специфических мембран-ассоциированных процессов, в том числе и транспорт ионов. В поддержании ионного гомеостаза основную роль играет натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза (Na/K-АТФазы) [8]. Соответственно, изменение активности Na/K-АТФазы, являющейся липидзависимым ферментом и отражающей компенсаторно-приспособительную реакцию клеток [9], может в значительной степени опосредовать повреждение и нарушение функциональной активности эритроцитов при ЧМТ. Следовательно, возникает необходимость поиска путей коррекции окислительного метаболизма в борьбе с гипоксией головного мозга.

Одним из препаратов, стимулирующих энергообразование, активирующих метаболические процессы и ингибирующих оксидантный стресс, является цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»», Россия). Этот комплексный цитопротектор состоит из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов витаминов (рибофлавин — витамин В₂, никотинамид — витамин РР). Механизм действия препарата обусловлен его антигипоксическим и антиоксидантным действием. Он оказывает положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты, снижая выброс нейротрансмиттеров в условиях ишемии [10].

Цель работы — оценка эффективности цитофлавина в коррекции окислительного стресса и активности Na/K-АТФазы эритроцитов крыс после ЧМТ.

Материал и методы

Исследование было выполнено на 30 белых нелинейных крысах-самках массой 180—200 г, разделенных на две равновеликие группы. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции осуществляли в соответствии с нормативными документами, представленными в руководстве «Guide for care and use of laboratory animals» и требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 01.04.16 №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Травму наносили одним ударом на теменно-затылочную область головного мозга свободно падающим грузом массой 100 г с высоты 80 см [11]. В 1-й группе крысам после ЧМТ в течение 10 сут ежедневно внутрибрюшинно

вводили цитофлавин (раствор для внутривенного введения) в дозе 0,2 мл/кг массы животного, во 2-й (контроль) — физиологический раствор в том же объеме. Уровень физиологической нормы определяли у интактных животных. Препарат начинали вводить через 1 ч после нанесения животным ЧМТ. Забор крови в группах производили из подязычной вены в количестве 2,0 мл (интактные животные) и на 1, 3, 7 и 12-е сутки после ЧМТ.

Проанализировали свободнорадикальное окисление и активность антиоксидантной системы плазмы крови биохимиллюминесцентным методом [12] на биохимиллюминометре Lum-5773. Изучали следующие показатели хемиллюминограммы: суммарную активность свободнорадикальных реакций (I max) и выраженность общей антиоксидантной активности (tg). Интенсивность свободнорадикального окисления липидов оценивали методом спектрофотометрии [2] на спектрофотометре СФ 2000 (Россия) по содержанию молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, а также оснований Шиффа (ОШ). Оценивалась каждая фаза против соответствующего контроля при длинах волн 220 нм (поглощение изолированных двойных связей), 232 нм (поглощение ДК), 278 нм (поглощение ТК), 400 нм (поглощение ОШ). Содержание ДК, ТК и ОШ оценивали по относительным величинам E232/E220, E278/E220, E400/E220 и выражали в относительных единицах (отн. ед.). Концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли по образованию окрашенного триметинового комплекса с максимумом поглощения при 530 нм при реакции с тиобарбитуровой кислотой. Для расчета концентрации МДА использовали коэффициент молярной экстинкции ($E=1,56 \cdot 10^{-5} \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) [13, 14]. Активность каталазы анализировали по снижению пероксида водорода (H₂O₂) в пробе. Измерения проводили спектрофотометрически сразу после внесения H₂O₂ в кювету с пробой и через 20 с после внесения при длине волны 240 нм [15]. Активность Na/K-АТФазы эритроцитов оценивали по приросту неорганического фосфата, который также определяли спектрофотометрически [16].

Полученные данные были обработаны с помощью пакетов прикладных программ BioStat и Microsoft Excel с использованием методов одномерной статистики. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. Достоверность различий определяли по t -критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Острый период ЧМТ сопровождался активацией как свободнорадикальных процессов, так и ПОЛ в обеих группах животных (табл. 1).

При этом скорость накопления продуктов окисления была выше в контрольной группе. Ранняя энергокорректирующая терапия цитофлавином способствовала снижению уровня максимальной интенсивности хемиллюминесценции (I max) в плазме крови с 1-х суток исследования у крыс 1-й группы относительно контрольной на 20% ($p < 0,05$). К 7-м суткам посттравматического периода в 1-й группе (с цитофлавином) было зарегистрировано минимальное значение хемиллюминесцентного свечения и восстановление этого показателя до уровня физиологической

Таблица 1. Динамика показателей свободнорадикальных процессов и ПОЛ плазмы крови крыс в посттравматическом периоде, $M \pm m$

Показатель	До ЧМТ (интактные животные)	После ЧМТ, сутки			
		1-е	3-и	7-е	12-е
I max, В	1,64±0,14				
1-я группа		2,42±0,24* **	2,03±0,1* **	1,33±0,21**	1,36±0,24**
2-я группа		3,05±0,14*	2,74±0,16*	1,97±0,17*	1,93±0,07*
tg, В/с:	3,86±0,60				
1-я группа		6,43±0,38* **	4,91±0,31* **	4,59±0,19**	4,17±0,08**
2-я группа		3,58±0,11	3,56±0,18	3,41±0,23	3,31±0,15
ДК, отн. ед.	0,10±0,01				
1-я группа		0,25±0,02*	0,20±0,06* **	0,09±0,03**	0,07±0,06
2-я группа		0,27±0,05*	0,29±0,02*	0,18±0,03*	0,11±0,02
ТК, отн. ед.	0,11±0,01				
1-я группа		0,08±0,02**	0,15±0,03* **	0,09±0,02**	0,06±0,03* **
2-я группа		0,16±0,02*	0,23±0,01*	0,15±0,03*	0,16±0,02*
ОШ, отн. ед.	13,28±0,79				
1-я группа		15,09±0,89	14,94±0,84**	13,28±0,64**	8,68±0,87*
2-я группа		14,59±0,73	23,6±0,46*	15,50±0,54*	9,06±0,48*

Примечание. * — статистически значимые различия со значениями до воздействия на уровне $p < 0,05$; ** — статистически значимые различия относительно 2-й группы на уровне $p < 0,05$.

нормы ($1,33 \pm 0,21$ В относительно $1,64 \pm 0,14$ В, $p < 0,05$), тогда как у животных 2-й группы (контроль) этот показатель оставался повышенным относительно нормы до конца эксперимента ($p < 0,05$). Использование цитофлавина определило рост общей антиоксидантной активности плазмы (tg) относительно значений 2-й группы животных на протяжении всего исследования ($p < 0,05$) с максимальным увеличением показателя относительно физиологической нормы на 66% к первым суткам исследования ($p < 0,05$).

Таким образом, направленность активности свободнорадикальных процессов и антиоксидантной системы защиты у животных сравниваемых групп убедительно свидетельствует об антиоксидантном действии цитофлавина.

Положительные сдвиги в состоянии свободнорадикальных процессов плазмы крови крыс 1-й группы коррелировали с уменьшением продуктов липопероксидации. Так, к 7-м суткам исследования наблюдалось восстановление содержания ДК в плазме крови крыс 1-й группы до значений интактных животных, в то время как у 2-й группы содержание этого липопероксида превышало значение нормы в 2 раза ($p < 0,05$). Кроме того, у животных, которые получали цитофлавин, отмечалось сдерживание образования ТК и ОШ по сравнению с контрольной группой. В 1-й группе рост ТК был зафиксирован только к 3-м суткам посттравматического периода на 36% ($p < 0,05$) относительно значений интактных животных, тогда как в контрольной группе ТК сохранялся повышенным на всех сроках наблюдения ($p < 0,05$) с максимальным увеличением к 3-м суткам более чем в 2 раза ($p < 0,05$) относительно нормы. ОШ, повышенные в контрольной группе относительно значений физиологической нормы на 3-и и 7-е сутки после ЧМТ на 77 и 17% соответственно ($p < 0,05$), в 1-й группе не превышали уровня интактных животных.

Полученные результаты активности про- и антиоксидантных процессов в плазме крови согласуются с исследуемыми показателями ПОЛ и антиоксидантной системы в эритроцитах у крыс в посттравматический период. Кон-

центрация МДА в эритроцитах животных при действии цитофлавина к 7-м суткам после ЧМТ восстанавливалась до значений интактных животных, тогда как в группе контроля этот показатель сохранялся повышенным на протяжении всего исследования ($p < 0,05$). Кроме того, активность каталазы при действии цитофлавина уже с 3-х суток возрастала на 38% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы и продолжала увеличиваться к 12-м суткам посттравматического периода, вероятно, определяя отмеченное снижение оксидантной активности (табл. 2). Положительная динамика работы антиоксидантной системы защиты эритроцитов в 1-й группе сопровождалась увеличением активности Na/K-АТФазы. Действие цитофлавина привело к росту активности Na/K-АТФазы на 3-и сутки исследования в 2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с активностью фермента в контрольной группе, где она была снижена на 40% ($p < 0,05$) относительно значений интактных животных. Такая динамика показателя сохранялась на всех этапах посттравматического периода.

Полученные результаты свидетельствуют о снижении окислительного стресса при действии цитофлавина к 7-м суткам посттравматического периода. Известно, что янтарная кислота, входящая в состав цитофлавина, ускоряет оборот дикарбоновой части цикла трикарбоновых кислот (сукцинат — фумарат — малат) и снижает концентрацию лактата, увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, воссоздания протонного градиента на их мембранах и тем самым повышает антиоксидантную систему клеток [10, 17]. Снижение окислительного метаболизма организма при действии цитофлавина отражается на состоянии эритроцита, вызывая, вероятно, увеличение количества эритроцитов с повышенным антиоксидантным потенциалом. Реорганизация липидной фазы в ходе ПОЛ определяет изменение активности Na/K-АТФазы эритроцитов. Учитывая, что функции Na/K-АТФазы заключаются в поддержании градиентов Na^+ и K^+ , а в результате градиента Na^+ происходит сопряженный с ним перенос глюкозы, аминокислот, фосфора и нейро-

Таблица 2. Динамика показателей про- и антиоксидантной систем и активности Na/K-АТФазы эритроцитов крови крыс в посттравматическом периоде, $M \pm m$

Показатель	До ЧМТ (интактные животные)	После ЧМТ, сутки			
		1-е	3-и	7-е	12-е
МДА, нМоль/мл	0,08±0,01				
1-я группа		0,20±0,02*	0,18±0,04*	0,06±0,01	0,08±0,02**
2-я группа		3,05±0,14*	0,13±0,01*	0,17±0,05*	0,16±0,01*
Каталаза, ед/гНб·мин	28,23±0,66				
1-я группа		17,42±0,17*,**	23,72±0,71*,**	28,52±0,55**	35,71±0,65*,**
2-я группа		16,52±0,31*	17,14±0,51*	17,81±0,36*	26,78±0,8
Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза, нмольPн/мг белка·мин	13,50±1,56				
1-я группа		6,17±0,60*	17,83±1,56*,**	12,00±1,10**	10,67±1,52
2-я группа		7,00±0,68*	8,33±0,56*	9,50±0,80*	7,83±0,48*

Примечание. * — статистически значимые различия со значениями до воздействия на уровне $p < 0,05$; ** — статистически значимые различия относительно контроля на уровне $p < 0,05$.

трансммиттеров [18], можно предположить, что при действии цитофлавина на организм животных в эритроците происходит мобилизация энергетических ресурсов. В свою очередь возможное увеличение метаболических процессов способствует росту внутриклеточных органических фосфатов — АТФ и 2,3-ДФГ [8]. При этом 2,3-ДФГ служит важным аллостерическим регулятором связывания кислорода с гемоглобином [19], и увеличение продукции 2,3-ДФГ в эритроцитах облегчает высвобождение кислорода в тканях, поддерживая pO_2 в крови и тканях на достаточном уровне. АТФ, активируя протеинкиназы и фосфорилирование белков цитоскелета, увеличивает деформируемость мембран [20]. По-видимому, при воздействии цитофлавина на животных, перенесших ЧМТ, в эритроцитах развиваются процессы, оптимизиру-

ющие их реологические свойства, что необходимо для адекватной микро- и макроциркуляции крови.

Таким образом, использование цитофлавина определило снижение окислительного стресса у животных, перенесших ЧМТ, что сочеталось с нормализацией про- и антиоксидантного состояния эритроцитов. Уменьшение дисбаланса окислительных процессов в эритроцитах при действии цитофлавина увеличивало активность Na/K-АТФазы, что, вероятно, обеспечивало повышение функциональной активности эритроцитов, направленное на поддержание их кислородтранспортной функции после ЧМТ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Волкова А.В., Давыденко Т.Е., Гуревич К.Я. Внутрисосудистое лазерное облучение крови в комплексном лечении энцефалопатии у больных, перенесших боевую черепно-мозговую травму. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2007;2:30-34. [Volkova AV, Davydenko TE, Gurevich KYA. Intravascular laser irradiation of blood in the complex treatment of encephalopathy in patient after battle craniocerebral injury. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikroциркуляция*. 2007;2:30-34. (In Russ.)].
- Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии*. 1989;35(1):127-131. [Volchegorskij IA, Nalimov AG, Yarovinskij BG, Lifshits RI. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol extracts of blood. *Voprosy medicinskoj himii*. 1989;35(1):127-131. (In Russ.)].
- Смычек В.Б., Пономарева Е.Н. Черепно-мозговая травма: медицинская и социальная проблема. *Медицинские новости*. 2011;12:6-8. [Smychuk VB, Ponomareva EN. Craniocerebral injury: medical and social problem. *Medicinskie novosti*. 2011;12:6-8. (In Russ.)].
- Шах Б.Н., Теплов В.М., Смирнов Д.М., Комедев С.С. Региональная вазоактивная терапия пострадавших с тяжелыми черепно-мозговыми травмами. *Вестник интенсивной терапии*. 2012;4:19-22. [Shah BN, Teplov VM, Smirnov DM, Komedevev SS. Regional vasoactive therapy of victims with severe craniocerebral injuries. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2012;4:19-22. (In Russ.)].
- Беляевский А.Д., Лебедева Е.А., Белоусова М.Е. Цитокины, окислительный стресс и антиоксидантная защита при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2009;5(6):36-39. [Belyaevskij AD, Lebedeva EA, Belousova ME. Cytokines, oxidative stress and antioxidant defense in isolated and concomitant brain injury. *Obshchaya reanimatologiya*. 2009;5(6):36-39. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009-6-36>
- Кармен Н.Б., Мороз В.В., Маевский Е.И. Механизмы вторичного повреждения нейронов при тяжелой черепно-мозговой травме (часть 1). *Общая реаниматология*. 2011;7(4):56-59. [Karmen NB, Moroz VV, Maevskij EI. Mechanisms of secondary neuronal damage in severe brain injury (Part 1). *Obshchaya reanimatologiya*. 2011;7(4):56-59. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-4-56>
- Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Петриков С.С., Крылов В.В. Факторы вторичного ишемического повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме. Часть 1. Внутрочерепные и внечерепные факторы вторичного повреждения мозга. *Неотложная медицинская помощь*. 2012;2:59-65. [Puras YuV, Talypov AEh, Petrikov SS, Krylov VV. Factors of secondary ischemic cerebral damage at craniocerebral trauma part 2. Guidelines for correction of the secondary cerebral damage factors. *Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'*. 2012;2:59-65. (In Russ.)].
- Маслова М.Н., Кислякова Л.П., Казенков А.М., Кисляков Ю.Я., Катухин Л.Н., Новожилов А.В., Скверчинская Е.А., Тавровская Т.В.

- Изменение параметров газообмена и функционально-биохимические свойства эритроцитов в динамике экспериментальной анемии у крыс. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2009;45(5):498-503. [Maslova MN, Kislyakova LP, Kazenkov AM, Kislyakov YuYa, Katyuhin LN, Novozhilov AV, Skverchinskaya EA, Tavrovskaya TV. Changes of gas exchange parameters and of functional-biochemical properties of erythrocytes in dynamics of experimental anemia in rats. *Zhurnal ehvolyucionnoj biokhimii i fiziologii*. 2009;5(5):498-503. (In Russ.)].
9. Крылов В.Н., Дерюгина А.В., Константинова А.И. Электрофоретическая подвижность и активность Na,K-АТФазы эритроцитов у крыс при стрессе. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2014;100(11):1297-1302. [Krylov VN, Deriugina AV, Konstantinova AI. Electrophoretic mobility and activity Na,K-ATPase of erythrocytes in rats under stress. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnalim I.M. Sechenova*. 2014;100(11):1297-1302. (In Russ.)].
 10. Антипенко Е.А., Дерюгина А.В., Густов А.В. Влияние неспецифической цитопротекторной терапии на стрессустойчивость и компенсаторные возможности пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12-1):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. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(12-1):74-78. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511121-74>
 11. Цымбалюк В.И., Кочин О.В. Экспериментальное моделирование черепно-мозговой травмы. *Украинский нейрохирургический журнал*. 2008;2:10-12. [Symbalyuk VI, Kochin OV. Experimental modeling of head injury. *Ukrainskij neirohirurgicheskij zhurnal*. 2008;2:10-12. (In Russ.)].
 12. Кузьмина Е.И., Нелюбин А.С., Щенникова М.К. Применение индуцированной хемилюминесценции для оценки свободнорадикальных реакций в биологических субстратах. *Междузюзовский сборник биохимии и биофизики микроорганизмов*. 1983;179-183. [Kuz'mina EI, Nelyubin AS, Shchennikova MK. The use of induced chemiluminescence to evaluate free radical reactions in biological substrates. *Mezhvuzovskij sbornik biokhimii i biofiziki mikroorganizmov*. 1983;179-183. (In Russ.)].
 13. Лившиц В.М., Седельникова В.И. *Медицинский лабораторно-аналитический справочник*. М.: Триада Х; 2007. [Livshic VM, Sedel'nikova VI. *Medicinskij laboratorno-analiticheskij spravochnik*. М.: Triada H; 2007. (In Russ.)].
 14. Харамоненко С.С., Ракитянская А.А. *Электрофорез клеток крови в норме и при патологии*. Минск: Беларусь; 1974. [Haramonenko SS, Rakityanskaya AA. *Elektroforez kletok krvi v norme i pri patologii*. Minsk: Belarus'; 1974. (In Russ.)].
 15. Beers RF, Sizer JW. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *Journal of Biological Chemistry*. 1952;195:133-140.
 16. Казеннов А.М., Маслова М.Н., Шалабодов А.Д. Исследование активности Na,K-АТФазы в эритроцитах млекопитающих. *Биохимия*. 1984;49(7):1089-1094. [Kazennov AM, Maslova MN, Shalabodov AD. Investigation of the activity of Na,K-ATPase in erythrocytes of mammals. *Biohimiya*. 1984;49(7):1089-1094. (In Russ.)].
 17. Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черний Т.В. Роль и место препарата Цитофлавин в комплексном лечении тяжелой черепно-мозговой травмы в остром периоде. *Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского*. 2015;3(3):21-33. [Chernij VI, Andronova IA, Gorodnik GA, Nazarenko KV, Chernij TV. Role and place of the drug Cytoflavin in the complex treatment of severe craniocerebral trauma in an acute period. *Zhurnal neurologii im. B.M. Man'kovskogo*. 2015;3(3):21-33. (In Ukr.)].
 18. Blanco G, Mercer RW. Isozymes of the Na,K-ATPase: heterogeneity in structure, diversity in function. *The American journal of physiology*. 1998;275(5):633-650.
 19. Jensen FB. Red blood cell pH, the Bohr effect and other oxygenation-linked phenomena in blood O₂ and CO₂ transport. *Acta Physiologica Scandinavica*. 2004;182:215-227. <https://doi.org/10.1111/j.1365-201x.2004.01361.x>
 20. Крылов В.Н., Дерюгина А.В., Симулис И.С., Бояринов Г.А., Сеньюрина А.И. Содержание АТФ и 2,3 ДФГ в эритроцитах при консервации и воздействии озона. *Биомедицина*. 2014;2:37-42. [Krylov VN, Derugina AV, Simutis IS, Boyarinov GA, Senyurina AI. Contents of ATP and 2,3-DPG in erythrocytes for preservation and ozone exposure. *Biomedicina*. 2014;2:37-42. (In Russ.)].