

© Д.Н.Паскалев, П.И.Чанкова, Б.Ц.Галунска, Т.М.Янкова, М.Е.Щайнер, 2002  
УДК [616.61-008.64-036.12-085.38:612.11]:546.621+546.47+546.56

*Д.Н.Паскалев, П.И.Чанкова, Б.Ц.Галунска, Т.М.Янкова, М.Е.Щайнер*

## ВЛИЯНИЕ АЛЮМИНИЯ, ЦИНКА И МЕДИ НА АКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ ЭРИТРОЦИТОВ БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

*D.N.Paskalev, P.I.Chankova, B.Ts.Galunska, T.M.Yankova, M.E.Steiner*

## ALUMINIUM OVERLOAD, ZINC AND COPPER, AND THEIR EFFECTS ON ERYTHROCYTE SUPEROXIDE DISMUTASE IN HAEMODIALYSIS PATIENTS

Клиника гемодиализа университетской больницы «Святая Марина», кафедра биохимии медицинского университета им. проф. П.Стоянова Варна, Болгария; Институт клинической химии и патобиохимии медицинского факультета университета Росток, Германия

### РЕФЕРАТ

*Цель исследования.* Снижение активности основного антиоксидантного фермента эритроцитов супероксиддисмутазы (СОД) имеет патогенетическое значение в развитии анемии на терминальном этапе заболеваний почек. Так как в условиях *in vitro* было показано, что алюминий способен ингибировать активность СОД, мы изучили влияние перегрузки алюминием на активность СОД эритроцитов у больных на регулярном гемодиализе (ГД). Кроме того, мы исследовали влияние меди и цинка на активность СОД эритроцитов у больных на ГД.

*Пациенты и методы.* Образцы венозной крови были получены у 25 больных на ГД и у 55 здоровых людей. Активность СОД определяли в гемолизате. Концентрацию меди и цинка в гемолизате и плазме и концентрацию алюминия в сыворотке анализировали с помощью метода атомной абсорбционной спектрофотометрии. Для изучения величины окислительного гемолиза красных кровяных клеток проводили тест с перекисью водорода ( $H_2O_2$ ) в условиях *in vitro*. *Результаты.* У больных на ГД (при сравнении со здоровыми людьми) отмечено увеличение скорости окислительного гемолиза ( $13,3 \pm 2,29$  против  $1,47 \pm 0,77\%$  у доноров), уменьшение активности СОД ( $61,8 \pm 15,5$  против  $117 \pm 37,7$  килоЕД/л эритроцитов у здоровых лиц) и увеличение концентрации алюминия в сыворотке ( $98 \pm 30,12$  против  $12,2 \pm 7,87$  мкг/л у доноров). Между величинами активности СОД эритроцитов и концентрацией алюминия в сыворотке выявлена отрицательная корреляция ( $r = -0,85$ ). Концентрация меди в эритроцитах больных на ГД была такой же, как и у здоровых людей, в то время как уровень меди в плазме больных на ГД был значительно выше, чем в норме. У больных на ГД концентрация цинка, как в эритроцитах, так и в плазме крови, была ниже по сравнению с образцами крови здоровых людей. Между величинами активности СОД и концентрацией цинка в эритроцитах была обнаружена положительная корреляция ( $r = +0,54$ ).

*Заключение.* Снижение активности СОД в эритроцитах больных на ГД возможно в какой-то мере является результатом перегрузки алюминием. Кроме того, в уменьшение активности СОД может вносить вклад снижение содержания в эритроцитах цинка. Низкая активность СОД связана с увеличением скорости окислительного гемолиза, что, в свою очередь, способствует сокращению времени жизни эритроцитов и развитию анемии у больных на ГД.

**Ключевые слова:** супероксиддисмутазы эритроцитов, алюминий, медь, цинк, гемодиализ.

### ABSTRACT

*Background.* Decreased activity of the main erythrocyte antioxidant enzyme, superoxide dismutase (SOD), plays a pathogenic role in the development of anemia of end-stage renal disease. Since aluminium has been demonstrated to inhibit SOD activity *in vitro*, we investigated the effect of aluminium overload on erythrocyte SOD activity in patients on maintenance haemodialysis (HD). In addition, we assessed the influence of copper and zinc on erythrocyte SOD activity in HD-patients.

*Methods.* Venous blood was obtained from 25 HD-patients and 55 healthy controls. SOD activity was determined by a functional assay in haemodialysate. Copper and zinc concentrations in haemolysate and plasma and aluminium in serum were analyzed using atomic absorption spectrophotometry. The *in vitro* hydrogen peroxide test was performed to investigate oxidative haemolysis of red blood cells.

*Results.* Compared to healthy controls, HD-patients demonstrated an increased oxidative haemolysis rate ( $13.3 \pm 2.29$  vs  $1.47 \pm 0.77\%$ ), decreased erythrocyte SOD activity ( $61.8 \pm 15.1$  vs  $117 \pm 37.7$  kU/l erythrocytes) and increased serum aluminium concentration ( $98 \pm 30.12$  vs  $12.2 \pm 7.87$  mg/l). Erythrocyte SOD activity inversely correlated to serum aluminium concentration ( $r = -0.85$ ). The erythrocyte copper concentrations were not significantly different in HD-patients as compared to controls whereas the plasma copper levels were significantly increased in HD-patients. A positive correlation ( $r = 0.54$ ) was established between SOD activity and zinc in erythrocytes.

*Conclusions.* Decreased erythrocyte SOD activity in HD-patients might in part be the results of aluminium overload. In addition, decreased erythrocyte zinc could have an important contribution to diminished SOD activity. Decreased erythrocyte SOD activity is associated with the enhanced oxidative haemodialysis rate which in turn contributes to shortened red blood cell survival and anemia in HD-patients.

**Key words:** erythrocyte superoxide dismutase, aluminium, copper, zinc, haemodialysis.



## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая почечная недостаточность у пациентов, получающих лечение с помощью регулярного гемодиализа, обычно сочетается с анемией, которую называют анемией терминального этапа развития заболеваний почек. Не вызывает никаких сомнений тот факт, что в развитии почечной анемии исключительно важное значение имеет недостаточная выработка эндогенного эритропоэтина. Успешное лечение анемии у больных на гемодиализе (ГД) с помощью рекомбинантного человеческого эритропоэтина подтверждает данное утверждение. Однако патогенез анемии связан с множеством причин, в том числе, с повышенной кровоточивостью, увеличением скорости гемолиза, нарушениями транспорта железа и действием различных токсических веществ [12].

Накопление алюминия у больных на ГД [11] связано с развитием микроцитарной, гипохромной анемии. Несмотря на то, что патогенез анемии, связанной с накоплением алюминия, до конца неясен, наиболее важными механизмами могут являться ингибирование биосинтеза гема и гемоглобина, а также нарушения метаболизма железа, как результат токсического действия алюминия [2, 8, 27].

Другим важным патогенетическим механизмом развития поздних осложнений у больных на ГД может быть выраженный оксидативный стресс, развивающийся в результате усиления образования свободных радикалов кислорода и/или истощения систем антиоксидантной защиты [1, 21, 24]. R. Shaikin-Kestenbaum и соавт. [24] сообщили о снижении активности супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов у больных на ГД и выдвинули предположение, что это может быть одной из причин усиления гемолиза в данной группе пациентов. Кроме того, было показано, что в условиях *in vitro* активность СОД уменьшается в присутствии алюминия в концентрациях, которые отмечены у пациентов на ГД [23]. В одном сообщении представлены доказательства взаимосвязи между содержанием алюминия и активностью СОД эритроцитов у больных на ГД [15].

В работах по изучению активности СОД эритроцитов главным образом идет речь о медь/цинксодержащей изоформе фермента [1, 14]. Следовательно, дефицит меди и/или цинка может оказывать влияние на активность СОД. Фермент эритроцитов содержит 60% меди красных кровяных клеток, и активность СОД является надежным функциональным индикатором содержания меди в эритроцитах [5, 6]. Насколько информативна величина активности СОД для оп-

ределения уровня цинка, однако, до конца не ясно [4]. Кроме того, концентрация меди и цинка в плазме не всегда точно отражает их концентрацию в красных кровяных клетках [3, 16].

Задачей настоящего исследования было определение величины скорости окислительного гемолиза, активности СОД эритроцитов, концентрации меди и цинка как в плазме, так и в эритроцитах больных на ГД, а также – сравнение полученных результатов с уровнем алюминия в сыворотке с использованием методов корреляционного анализа.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование были включены 25 пациентов (11 женщин и 14 мужчин в возрасте от 21 года до 60 лет). Все больные получали лечение с помощью гемодиализа в течение от 1 года до 12 лет. На момент исследования все пациенты получали лекарственную терапию с помощью алюминийсодержащих препаратов, связывающих фосфаты. Заболеваниями, приведшими к уремии, были гломерулонефрит (13 пациентов) и хронический пиелонефрит (12 больных). Процедуру ацетатного гемодиализа проводили трижды в неделю по 4 часа. В диализирующем растворе концентрация меди была менее  $0,01 \text{ мкмоль/л}$ , цинка  $0,75 \pm 0,12 \text{ мкмоль/л}$  и алюминия  $7,6 \pm 0,48 \text{ мкг/мл}$ . Венозную кровь получали до процедуры гемодиализа. Активность СОД определяли по методике P. Misra и I. Fridovich [19] по способности СОД ингибировать самоокисление адреналина при щелочных значениях pH. Определение содержания меди и цинка проводили в гемолизате, приготовленном из эритроцитов, в соответствии с методикой C. Agenet и соавт. [3], а в плазме концентрацию меди и цинка определяли методом атомной абсорбционной спектrophотометрии с использованием AAS 3030 B (Perkin Elmer). С помощью этой же методики определяли концентрацию алюминия в сыворотке [11, 22]. Величину скорости окислительного гемолиза эритроцитов устанавливали в ходе теста с перекисью водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) в условиях *in vitro*. В ходе анализа определяли, какой процент эритроцитов гемолизируется с помощью  $\text{H}_2\text{O}_2$  по сравнению с полным гемолизом, вызванным дистиллированной водой [13]. В качестве контрольной группы были выбраны 55 практически здоровых добровольцев (25 женщин и 30 мужчин, возраст которых был от 20 до 60 лет). Для оценки результатов представлены средние величины показателей и величины стандартных отклонений ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ ). Для сравнения средних ве-



**Скорость окислительного гемолиза, активность супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов и концентрация алюминия в сыворотке крови больных на ГД по сравнению со здоровыми лицами ( $\bar{X} \pm SD$ )**

Обследуемые	Скорость окислительного гемолиза, %	Активность СОД, килоЕД/л эритроцитов	Концентрация алюминия в сыворотке, мкг/л
Здоровые лица	1,47 ± 0,77 n=32	117,00 ± 37,70 n=32	12,20 ± 7,87 n=55
Больные на ГД	13,30 ± 2,29 * n=25	61,80 ± 15,10 * n=25	98,20 ± 30,12 * n=22

Примечания: n - число обследованных; \* - данные достоверно отличаются от данных доноров (p<0,001)

личин использовали t-критерий Стьюдента. Величины коэффициентов корреляции определяли в ходе регрессионного анализа.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены величины скорости окислительного гемолиза, активности СОД эритроцитов и концентрации алюминия в контрольной группе и у пациентов на ГД. По сравнению со здоровыми людьми у больных на ГД отмечено значительное увеличение скорости окислительного гемолиза и концентрации алюминия в сыворотке, в то время как активность СОД эритроцитов была значительно снижена. Найдена отрицательная корреляция между активностью СОД эритроцитов и концентрацией алюминия в сыворотке ( $r = -0,85$ ;  $p < 0,0001$ ; рис.1). В табл. 2 показаны величины концентрации меди и цинка в группах доноров и больных на ГД. Содержание меди в эритроцитах пациентов на ГД незначительно отличалось от величин у здоровых лиц, в то время как концентрация меди в плазме была достоверно увеличена у больных на ГД. У паци-

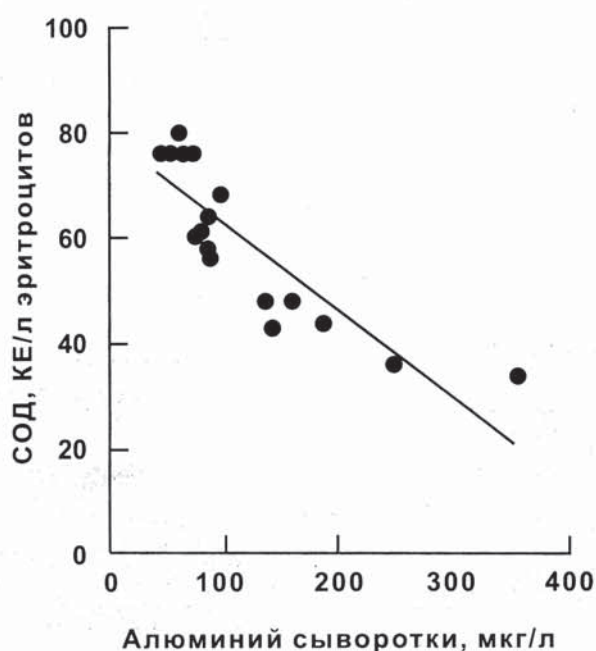


Рис. 1. Корреляция между активностью СОД эритроцитов и концентрацией алюминия сыворотки у пациентов на ГД (n=22,  $r = -0,85$ ,  $p < 0,0001$ ).

ентов на ГД была снижена концентрация цинка как в плазме, так и в эритроцитах.

Между активностью СОД эритроцитов и концентрацией цинка в красных кровяных клетках найдена положительная корреляция ( $r = +0,54$ ,  $p < 0,001$ ) (рис.2).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании мы показали уменьшение активности СОД эритроцитов у больных на ГД, что подтверждает данные более ранних работ [21, 24-26]. Снижение активности СОД может быть результатом ингибирования фермента, усиления образования свободных радикалов кислорода или сочетанием обеих причин.

Снижение активности СОД в красных кровяных клетках сдвигает равновесие между антиоксидантами и оксидантами в сторону последних, что приводит к усилению перекисного окисления липидов, вызванного радикалами кислорода. В результате увеличивается проницаемость эритроцитарной мембраны. Не так давно мы выдвинули гипотезу о том, что оксидативный стресс и усиленная липидная перекисная окисление в сочетании с недостаточной мощностью местной антиокислительной активности (за счет снижения содержания в эритроцитах витамина Е) может быть в какой-то мере причиной снижения концентрации калия в эритроцитах больных на ГД [20]. У эритроцитов,

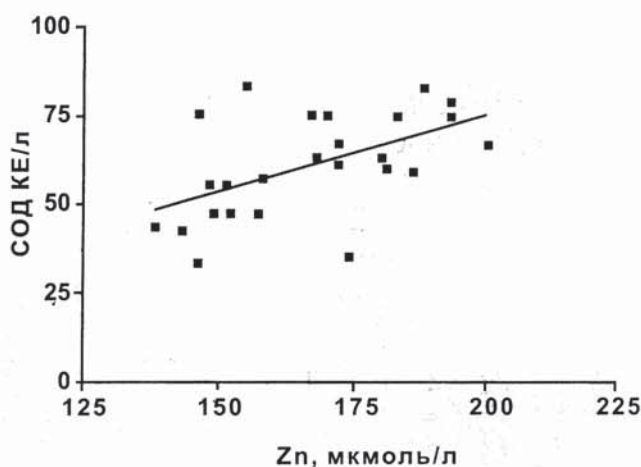


Рис. 2. Корреляция между активностью СОД эритроцитов и содержанием в них цинка (n=25,  $r = +0,54$ ,  $p < 0,0001$ ).



**Концентрации меди и цинка в эритроцитах и плазме больных на ГД по сравнению со здоровыми лицами ( $\bar{X} \pm SD$ )**

Обследуемые	Концентрация меди в эритроцитах, мкмоль/л эритроцитов	Концентрация меди в плазме, мкмоль/л	Концентрация цинка в эритроцитах, мкмоль/л эритроцитов	Концентрация цинка в плазме, мкмоль/л
Здоровые лица	16,80 $\pm$ 5,60 n=32	15,30 $\pm$ 3,12 n=55	231,00 $\pm$ 51,40 n=32	14,60 $\pm$ 2,54 n=55
Больные на ГД	16,300 $\pm$ 3,55 n=25	18,20 $\pm$ 2,20 *n=25	167,20 $\pm$ 18,21 *n=25	9,64 $\pm$ 2,31 *n=25

Примечания: n - число обследованных; \* - данные достоверно отличаются от данных доноров (p<0,001)

более подверженных оксидативному стрессу, отмечается снижение проницаемости для воды и в последующем они подвергаются гемолизу [9, 26]. Определив скорость окислительного гемолиза в условиях *in vitro*, нам удалось показать, что в случае больных на ГД он увеличен почти на порядок. Таким образом, постоянный окислительный гемолиз, развивающийся в результате ряда биохимических дефектов, следует рассматривать как основной патогенетический механизм сокращения времени жизни эритроцитов у пациентов на ГД.

У больных, длительно получающих лечение с помощью регулярного гемодиализа, обычно отмечается увеличение концентрации алюминия в крови, которое развивается из-за приема алюминийсодержащих препаратов для связывания фосфатов [11, 28]. В результате развивается целый ряд осложнений, в том числе анемия, энцефалопатия и остео дистрофия [8, 27, 28]. В основе механизма развития токсических эффектов, появляющихся в результате увеличения концентрации алюминия в крови, лежат прооксидантные свойства последнего [2]. В опытах *in vitro* было показано, что алюминий образует комплексы с супероксидным радикалом, тем самым увеличивая его активность [17]. Кроме того, алюминий способен инактивировать СОД и сила этого воздействия зависит от количества металла [23]. Учитывая данные результаты, можно предположить, что подобные процессы происходят и в организме больных на ГД. В настоящем исследовании нам удалось выявить увеличение концентрации алюминия у пациентов на ГД. Величина концентрации алюминия обратно пропорциональна активности СОД эритроцитов. В одном исследовании сделана попытка установить взаимосвязь между активностью СОД эритроцитов и уровнем алюминия в плазме и эритроцитах больных на ГД. Выраженная отрицательная корреляция была найдена между концентрацией алюминия в эритроцитах и активностью СОД, в то время как уровень алюминия в плазме коррелировал с активностью СОД эритроцитов положительно [15]. Несмотря на то, что эти данные кажутся несколько противоречивыми,

их можно объяснить перераспределением алюминия между различными компартментами (плазма, красные кровяные клетки). Обычно по концентрации алюминия в плазме или сыворотке судят о суммарном накоплении алюминия в организме больных на ГД [10, 11]. Ингибиторные свойства алюминия различных компартментов в отношении активности СОД эритроцитов, возможно, связаны с метаболическими нарушениями и заслуживают дальнейшего изучения.

Имеются данные о взаимосвязи между стадией хронической почечной недостаточности и активностью СОД эритроцитов. У больных, не леченых гемодиализом, активность СОД эритроцитов увеличена, при лечении пациентов с помощью регулярного ГД активность фермента уменьшается [18]. С другой стороны, было показано, что снижение активности СОД происходило по мере прогрессирования почечной недостаточности и самая низкая активность фермента отмечена у больных на ГД [7]. Таким образом, перегрузка алюминием, обычная для пациентов на фоне лечения ГД, может быть причиной снижения активности СОД. Полученные нами данные подтверждают это предположение.

В более ранних исследованиях показана связь между снижением активности СОД эритроцитов и дефицитом меди и цинка в плазме крови больных на ГД. Однако при этом не были определены уровни меди и цинка в эритроцитах [21]. Такой подход представляется необходимым, так как у больных на ГД концентрации меди и цинка в плазме не обязательно отражают количество их в красных кровяных клетках [3, 16]. Данная точка зрения получила дальнейшее подтверждение в настоящей работе (см. табл. 2), в которой мы показали, что уровень меди в эритроцитах не выходит за пределы нормальных значений, в то время как концентрация меди в плазме значительно увеличена, что подтверждает ранее полученные данные [3]. Избирательное накопление меди происходит в плазме больных на ГД, в результате чего концентрация меди в плазме и эритроцитах различна, а это не наблюдается в физиологических условиях [5].



В настоящем исследовании было показано, что уровень цинка снижен как в плазме, так и в эритроцитах, что может быть проявлением дефицита цинка у больных на ГД [16] и влиять на активность СОД эритроцитов. Медь и цинк весьма важны для поддержания структуры и активности СОД. Медь участвует в формировании активного центра фермента, а цинк стабилизирует СОД [14]. Поэтому дефицит цинка в эритроцитах может быть одним из факторов нестабильности фермента, что усиливает ингибирование активности СОД, вызванное увеличением концентрации алюминия. Данное утверждение подкреплено полученными нами данными о том, что между активностью СОД эритроцитов и концентрацией цинка в красных кровяных клетках больных на ГД имеется положительная связь (рис. 1). Требуется провести дальнейшие исследования, чтобы установить связь между показателями, характеризующими метаболизм меди и цинка, и активностью СОД у больных на ГД.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что у больных на ГД низкая активность СОД эритроцитов отрицательно коррелирует с концентрацией алюминия в сыворотке. Снижение содержания цинка в эритроцитах может вносить вклад в нестабильность фермента и/или усиливать ингибирование СОД, вызванное повышением концентрации алюминия в крови. Снижение активности СОД в эритроцитах, возможно, в какой-то мере отвечает за увеличение скорости окислительного гемолиза, который, в свою очередь, способствует уменьшению времени жизни эритроцитов в кровяном русле и развитию анемии у больных на ГД.

*Авторы благодарят Dr. K. Andrassy (Heidelberg) и Dr. G.P. Tuszyński (Philadelphia) за критическое обсуждение и предложения в ходе подготовки настоящей рукописи.*

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Цветков Н., Бочев П. Свободно-радикални увреждания. Перспективи на антиоксидантна профилактика и терапия. - София: ЦИМ, 1996.
2. Abreo K., Glass J. Cellular, biochemical, and molecular mechanisms of aluminium toxicity // Nephrol. Dial. Transplant. - 1993. - Vol. 8, Suppl. 1. - P. 5-11.
3. Agenes C., Brugere C.C., Reynier J.P. Concentrations de cuivre et de zinc plasmatiques et intra-erythrocytaires chez les sujets uremiques traites par hemodialyse periodique // Ann. Biol. Clin. - 1989. Vol. 47. - P. 493-496.
4. Aggett P.J., Favier A. Zinc // Int. J. Vit. Nutr. Res. - 1993. - Vol. 63. - P. 301-307.
5. Arnaud J. Copper // Int. J. Vit. Nutr. Res. - 1993. - Vol. 63. - P. 308-311.
6. Bennett F.I., Golden M. H. N., Golden B. E., Ramdath D.D.

Red cell superoxide dismutase as a measure of copper status in man // Trace elements in man and animals /Ed. C.F. Mills, I. Bremner, I.K. Chesters. - London: CAB, 1985; Vol.5. -P. 578-581.

7. Bochev P., Tzvetkov N., Alexandrova M. et al. Development of oxidative stress in chronic kidney insufficiency following the progression of disease // Nephron. - 1997. - Vol. 77. -P. 244-245.

8. Cannata- Andia J., Fernandez-Martin The clinical impact of aluminium overload in renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. - 2002. - Vol. 17, Suppl. 2. - P. 9-12.

9. Chiu D., Kuypers F., Lubin B. Lipid peroxidation in human red cells // Semin Hematol. - 1989. - Vol. 26. - P. 257-276.

10. De Broe M.E., D'Haese P.C., Couttenye M.M. et al. New insights and strategies in the diagnosis and treatment of aluminium overload in dialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. - 1993. - Vol. 8, Suppl 1. -P. 47-50.

11. D' Haese P. Aluminium accumulation in patients with chronic renal failure: Monitoring, diagnosis and therapy. - EED studio, Amsterdam/ Antwerpen, 1988.

12. Eckardt K.-U. Pathophysiology of renal anemia // Clin. Nephrol. - 2000. -Vol. 53, Suppl. 1. -P. 2-8.

13. Farrel P.M., Bieri J.G., Fratantoni J.F. et al. The occurrence and effects of human vitamin E deficiency // J. Clin. Invest. - 1977. - Vol. 60. -P. 233-241.

14. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine. - Oxford: Clarendon Press, 1989. -P. 106-112.

15. Hasanoglu E., Altan N., Sindel S. et al. The relationship between erythrocyte superoxide dismutase activity and plasma levels of some trace elements (Al, Cu, Zn) of dialysis patients // Gen. Pharmac. - 1994. - Vol. 25. -P. 107-110.

16. Kerr D.N.S. Zinc in renal failure // Proceedings 8<sup>th</sup> International Congress of Nephrology. - Basel: Karger, 1981. -P. 1014-1021.

17. Kong S., Liochev S., Fridovich I. Aluminium (III) facilitates the oxidation of NADH by the superoxide anion // Free Rad. Biol. Med. - 1992. - Vol. 13. -P. 79-81.

18. Mimic-Oka J., Simic T., Ekmescic V., Dragicevic P.. Erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities in different stages of chronic renal failure // Clin. Nephrol. - 1995. - Vol. 44. -P. 44-48.

19. Misra P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase // J. Biol. Chem. - 1972. -Vol. 247. -P. 3170-3175.

20. Paskalev D., Tchankova P., Jankova T. et al. Alteration in red blood cell sodium and potassium concentrations and increased lipid peroxidation in patients with chronic renal failure in maintenance hemodialysis: a hypothesis // Am. J. Nephrol. - 1994. - Vol. 14. -P. 246-248.

21. Richard M.J., Arnaud J., Jurkovic C. et al. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure // Nephron. - 1991. -Vol. 57. - P. 10-15.

22. Savory J., Wills M.R. Analytical methods for aluminium measurement // Kidney Int. - 1986. -Vol. 29, Suppl. 18. -P. 24-27.

23. Shaikin-Kestenbaum R., Adler A.J., Berlyne G.M., Caruso C. Effect of aluminium on superoxide dismutase // Clin. Sci. - 1989. -Vol. 77. -P. 463-466.

24. Shaikin-Kestenbaum R., Caruso C., Berlyne G.M. Reduced superoxide dismutase activity in erythrocytes of dialysis patients: a possible factor in the etiology of uremic anemia // Nephron. - 1990. - Vol.55. -P. 251-253.

25. Steiner M., von Appen K., Klinkmann H., Ernst B. Superoxide dismutase activity and lipid peroxidation products in patients with chronic renal failure on maintenance haemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant. - 1992. - Vol. 7. - P. 368-369.

26. Turi S., Nemeth I., Vargha I. et al. Erythrocyte defense mechanisms against free oxygen radicals in haemodialysed uraemic children // Pediatr. Nephrol. - 1991. - Vol. 5. - P. 179-183.

27. Wills M.R., Savory J. Aluminium and chronic renal failure: sources, absorption, transport, and toxicity // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. - 1989. -Vol. 27. -P. 59-107.

28. Zumkley H: Aluminium in der Nephrologie. - Munchen-Deisenhofen: Dustri-Verlag Dr Karl Feistle, 1982.

Поступила в редакцию 16.09.2002 г.