



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

S.D. Novychenko, L.O. Zub

doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.06

Relationship between red blood cell membrane disorders and Doppler ultrasound indices of renal blood flow in patients with chronic kidney disease

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine

Citation:

Novychenko SD, Zub LO. Relationship between red blood cell membrane disorders and Doppler ultrasound indices of renal blood flow in patients with chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2020;4(68):38-44. doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.06

Abstract: *the study aimed to investigate the relationship between red blood cell membrane disorders and Doppler ultrasound indices of renal blood flow in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 1-2.*

Methods. *The complex clinical, laboratory and instrumental (color duplex Doppler scanning of renal parenchyma vessels) examination was conducted in 131 CKD stage 1-2 patients. Among them, there were 47 patients with pyelonephritis, 48 patients with diabetic nephropathy, and 36 patients with primary glomerulonephritis. Each patients' group was divided into 2 subgroups: with and without arterial hypertension. Twenty healthy volunteers were also included for the study control.*

Results. *A significant correlation between indices of the erythrocytes morphology and basic Doppler ultrasonography parameters of the kidney vessels circulation, namely a.interlobaris was demonstrated in CKD patients with arterial hypertension. The most significant changes were observed in diabetic patients.*

Conclusion. *The results of our study indicated a high informative value of renal Doppler ultrasonography as a non-invasive technique to diagnose the CKD progression in patients with comorbid hypertension.*

Key words: *chronic kidney disease, Doppler ultrasonography, renal circulation, red blood cells morphology.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Novychenko S.D., Zub L.O., 2020. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Svitlana Novychenko: switlananovy70@gmail.com

Article history:

Received June 10, 2020

Received in revised form

July 26, 2020

Accepted August 09, 2020



© Новиченко С. Д., Зуб Л. О., 2020.

УДК: 616.61-005-008.64-02:616.12-008.331.1

С.Д. Новиченко, Л.О. Зуб

Взаємозв'язок між морфо-функціональним станом еритроцитів та доплерографічними показниками ниркового кровообігу у хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Резюме. Метою роботи було дослідити взаємозв'язок між показниками морфофункціонального стану еритроцитів та доплерографічними показниками у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) I та II стадії (пієлонефрит, гломерулонефрит, діабетична нефропатія) з артеріальною гіпертензією (АГ) II ступеня.

Методи. Проведено 131 комплексне ультразвукове дослідження із застосуванням кольорового дуплексного сканування судин паренхіми нирок. У дослідженні приймали участь 47 хворих на пієлонефрит, 48 хворих на діабетичну нефропатію IV ст (ДН) та 36 пацієнтів з гломерулонефритом. Кожну групу розділили на 2 підгрупи – з та без АГ. Обстежено також 20 практично здорових осіб для контролю.

Результати. Визначено чисельні кореляційні зв'язки між показниками морфо-функціональних властивостей еритроцитів та основними доплерографічними показниками ниркового кровотоку на рівні дрібних судин нирок, а саме *a.interlobaris*.

Висновки. Зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на ХХН I і II стадії з АГ II ступеня впливають на погіршення кровотоку в паренхімі нирок. Результати нашого дослідження демонструють високу інформативну цінність доплерографії нирок як неінвазивної методики діагностики прогресування ХХН у пацієнтів із коморбідною гіпертензією.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, кольорова дуплексна доплерографія, нирковий кровообіг, морфо-функціональні властивості еритроцитів.

Вступ. З прогресуванням хронічної хвороби нирок (ХХН) підвищується проникливість судинної стінки капілярів та дрібних судин нирок, відбувається сповільнення швидкості кровотоку, погіршуються реологічні властивості крові, що погіршує проникливість судинної стінки, посилює агрегацію та пригнічує властивості еритроцитів крові [1-3]. А за наявності цукрового діабету (ЦД) усі вищеперераховані процеси зростають максимально за рахунок порушення обмінних процесів в організмі хворих [4-6].

В то й же час, активовані вільно радикальні процеси призводять до порушення морфофункціональних властивостей мембран еритроцитів, що може сприяти порушенню мікроциркуляторних процесів у хворих на ХХН. Зміни морфофункціонального стану еритроцитів у значній мірі забезпечують нормальні процеси життєдіяльності, що відбуваються в нирках, вони впливають не тільки на реологічні властивості крові, а й приймають участь у регуляторних процесах, що забезпечують гемімікроциркуляцію нирок [7, 8]. Патологічні зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів

впливають на мембрано-рецепторний апарат клітин нирок, та спричиняють негативні розлади їх життєдіяльності та функціонування [9, 10].

Наявність у хворих на ХХН артеріальної гіпертензії погіршує кровоток у дрібних судинах нирок, знижуючи його швидкість [11-16]. Тим не менш, взаємозв'язок між морфо-функціональним станом еритроцитів та доплерографічними показниками ниркового кровотоку у хворих на ХХН залишається не визначеним.

Мета роботи: дослідити взаємозв'язок між показниками морфо-функціонального стану еритроцитів та доплерографічними показниками у хворих на ХХН I-II стадії з артеріальною гіпертензією (АГ).

Матеріали та методи дослідження. Проведено 131 комплексне ультразвукове дослідження із застосуванням кольорового дуплексного сканування судин нирок у хворих на ХХН з АГ, які перебували на стаціонарному лікуванні у нефрологічному відділенні ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» м. Чернівці. Тривалість ХХН з моменту встановлення діагнозу становила від 5 до 10 років. Вік хворих коливався від 29 до 65 років, в середньому $46,50 \pm 2,25$ років. Кількість обстежених чоловіків 41,98% (55 осіб), жінок – 58,02% (76 осіб). Сформовано групи дослідження: I група (n = 47) – хворі на ХХН I-II ст: пієлонефрит (ПН), II група (n = 48) – хворі на ХХН I-II ст: діабетична нефропатія (ДН) IV ст., III група (n = 36) – хворі на ХХН I-II ст: гломеру-

Новиченко Світлана Дмитрівна
switlananovy70@gmail.com

лонефрит (ГН). У якості контролю обстежено 20 практично здорових осіб відповідної вікової категорії. Кожна група хворих розподілена на 2 підгрупи – з та без АГ (рис. 1).

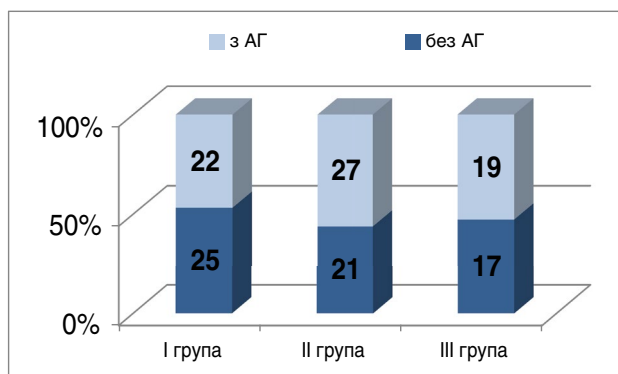


Рис. 1. Розподіл хворих на групи дослідження.

Основні критерії включення у дослідження: ХХН I-II стадії без нефротичного синдрому (НС), АГ II ступеня, вік понад 18 років, інформована згода пацієнта прийняти участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження були: ШКФ < 60 мл/хв./1,73м², НС, ЦД I типу, системні захворювання сполучної тканини, порушення серцевого ритму, стенокардія, гострі порушення кровообігу, гематологічні захворювання, вагітність, лактація, алко- та наркозалежність, відмова пацієнта приймати участь у дослідженні, амілоїдоз нирок.

Усім пацієнтам проводили кольорове дуплексне сканування нирок. Дослідження проводилось в триплексному режимі (В - режим, кольорове дуплексне дослідження, картування, спектральний аналіз доплерівського зсуву частот), вимірювали пікову систолічну швидкість (Vs), кінцеву діастолічну (Vd) та усереднену за часом максимальну швидкість кровотоку (TAMX) та розраховували об'ємну швидкість кровотоку (Vvol) та індекс резистентності (RI). Запис доплерівської кривої проводили за умов затримки дихання пацієнта. Всі величини розраховувалися автоматично за допомогою 3D-системи ультразвукового апарату. Всім пацієнтам лабораторно визначали показники відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС), перекисного окислення ліпідів (ПГЕ), індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ).

Статистична обробка результатів дослідження проводилась в наступному порядку. Первинні дані обстеження хворих заносились у розроблену нами базу даних. Етапи подальшої обробки даних включали їх формалізацію, стандартизацію та статистичний аналіз. Застосовували попередню перевірку даних на нормальність розподілу за допомогою критерію Уїлкі-Шапіро, згідно з яким гіпотеза на нормальність розподілу не відхиляється ($p = 0,05$), у таких випадках користувалися параметричними методами статистичного аналізу – критерій

Стьюдента (перевіряли відповідно до критеріїв Левене та Фішера). Непараметричні методи статистики використовували при відхиленні гіпотези про нормальність у вибірках: критерій Манна-Уїтні. Результати вважали вірогідними за $p < 0,05$. Критерій Крускала-Уолліса (критерій Н) був застосований для оцінки відмінностей між вибірками за рівнем ознаки, що вивчалася. При проведенні кореляційного аналізу використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Також використано метод відношення шансів. Статистична обробка даних виконана з використанням програм Statistica 10, Microsoft Excel та «BioStat». Графіки оформлювали за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми Excel [Microsoft Access-2000 (© Microsoft Corp., 1992-1999)].

Створений протокол дослідження хворих та формуляр інформованої згоди пацієнта, в якому відображаються базисні етичні принципи, такі як: анонімність участі в дослідженні та результатів дослідження, повага особистості людини, оцінка ризику та користі, розроблені і затверджені на засіданні співробітників кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб та комісії з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових норм проведення медичних наукових досліджень ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Проведені дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.) Ковенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009р., в яких людина виступає їх об'єктом.

Результати дослідження. У результаті обстеження визначено зміни у всіх групах хворих у порівнянні з нормою. Але найбільш виражене зниження ІДЕ констатовано у пацієнтів з ДН з АГ та ГН з АГ відповідно ($p < 0,05$). Необхідно відмітити, що всередині групи хворих на ДН різниця показників між підгрупами дослідження була найвиразнішою порівняно з іншими групами ($p < 0,001$). Найвираженіше підвищення рівнів відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС) та перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) виявлено також у даній категорії хворих ($p < 0,05$). Показники були змінені незалежно від наявності чи відсутності АГ, але майже в усіх групах дослідження показники морфофункціональних властивостей еритроцитів вірогідно відрізнялися у підгрупах пацієнтів, тобто у хворих без наявності АГ II ст. показники ВВЕС та ПГЕ були вірогідно нижчими, ніж у хворих з АГ II ступеня відповідно ($p < 0,05$), а показник ІДЕ був вірогідно нижчим у хворих з АГ, ніж у підгрупі без наявності АГ II ступеня ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика морфофункціонального стану еритроцитів у хворих на ХХН I та II стадії з АГ (М ± SD)

| Групи | ІДЕ, ум.од | ВВЕС, ум.од | ПГЕ, % |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| Практично здорові (n=20) | 2.00 ± 0.02 | 1.40 ± 0.05 | 4.67 ± 0.30 |
| Група I-A (ХПН) (n=25) | 1.79 ± 0.02*, ^ | 2.01 ± 0.01*, ^ | 6.33 ± 0.31*, ^ |
| Група I-B (ХПН з АГ) (n=24) | 1.73 ± 0.01*, ^, " | 2.36 ± 0.02*, ^, " | 7.92 ± 0.22*, " |
| Група II-A (ДН) (n=21) | 1.48 ± 0.02*, ^ | 2.38 ± 0.02* | 7.99 ± 0.30* |
| Група II-B (ДН з АГ) (n=29) | 1.19 ± 0.03*, 3 | 2.59 ± 0.07*, " | 9.19 ± 0.14*, " |
| Група III-A (ХГН) (n=17) | 1.22 ± 0.03*, ^ | 2.40 ± 0.03* | 8.12 ± 0.22* |
| Група III-B (ХГН з АГ) (n=21) | 1.19 ± 0.02* | 2.49 ± 0.05* | 8.89 ± 0.13*, " |

Примітка.: * - достовірність відмінностей (p<0,05) в порівнянні з нормою у практично здорових осіб;
 ^ - достовірність відмінностей (p<0,05) порівняно з однаковими підгрупами різних груп;
 " - достовірність відмінностей (p<0,05) при порівнянні між з АГ та без АГ всередині групи

Таким чином, у хворих на ХХН I-II стадії та АГ визначено порушення морфофункціональних властивостей еритроцитів, що найбільше виражене у пацієнтів з ДН. Виявлені порушення ВВЕС та ПГЕ у хворих на ГН з АГ не відрізняються від відповідних даних у групі ДН та АГ. Так, за наявності ГН з АГ, величина ВВЕС складала 2,49 ± 0,05 Од., що статистично не відрізнялось від даних ВВЕС у групі ДН з АГ (2,59 ± 0,07 Од.). ПГЕ у хворих на ГН з АГ складав 8,89 ± 0,14 %, також, статистично значущо не відрізнявся від такого у хворих на ДН та АГ (9,19 ± 0,15 %). То ж, у пацієнтів з ДН та АГ, а також з ГН з АГ II ст. морфофункціональні властивості еритроцитів страждають майже в однаковій мірі, що спричиняє швидке прогресування ХХН у даної категорії хворих.

Нами також досліджено наявність кореляційних зв'язків між показниками морфофункціональних властивостей еритроцитів крові, добовою протеїнурією та ШКФ обстежених пацієнтів (рис. 2.).

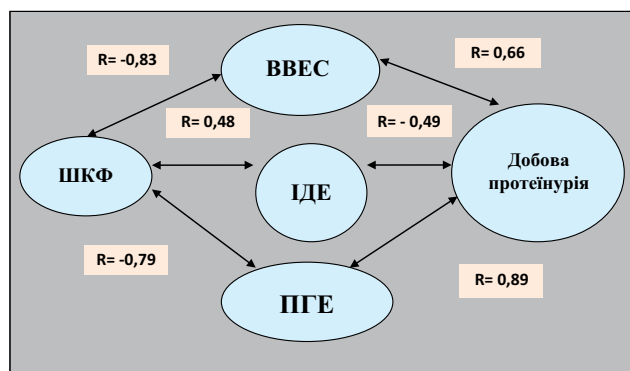


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між показниками морфофункціональних властивостей еритроцитів крові та маркерами прогресування ХХН.

Як продемонстровано на рис. 1, нами виявлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ШКФ та показниками ВВЕС (r= -0,83)

(p<0,05) і ПГЕ (r= -0,79) (p<0,05), а також прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ШКФ та показником ІДЕ (r = 0,48) (p < 0,05).

Крім того, визначено сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем добової протеїнурії, ПГЕ (r = 0,89) при (p < 0,05) та ВВЕС (r= 0,66) (p<0,05). Визначався також зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем добової протеїнурії та ІДЕ (r= -0,49; p < 0,05).

Наступним етапом нашої роботи був аналіз взаємозв'язку ВВЕС та ПГЕ з основними показниками ниркового кровотоку (Vs, Vd та індексу резистентності (RI) у хворих на ХХН I-II ст. з АГ II ст. (рис. 3).

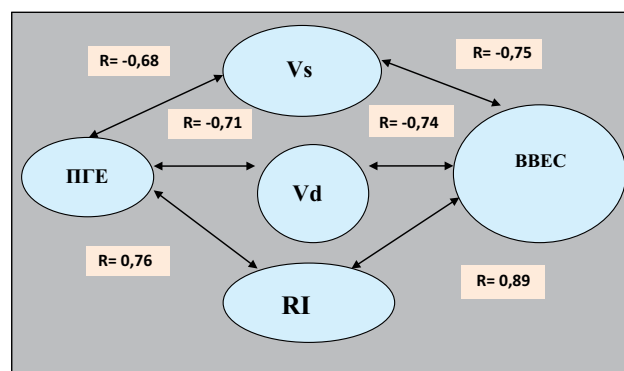


Рис. 3. Кореляційні зв'язки між показниками морфофункціональних властивостей еритроцитів та основними показниками ниркового кровотоку на рівні a.interlobaris.

Прямий кореляційний зв'язок показнику ВВЕС спостерігався з RI (r = 0,89) (p < 0,05), Vs (r = -0,75) (p < 0,05) та Vd (r = -0,74) (p < 0,05).

Відмічено сильний прямий кореляційний зв'язок між ПГЕ та IR (r= 0,76) (p < 0,05), а також зворотний сильний зв'язок між ПГЕ та максимальною систолічною та мінімальною діастолічною швидкостями кровотоку на рівні a.interlobaris (r= -0,68; p<0,05 та r = -0,71; p<0,05 відповідно).

На рисунках 4 та 5 показано взаємозалежність між показниками ВВЕС і ПГЕ та усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку на рівні a.interlobaris.

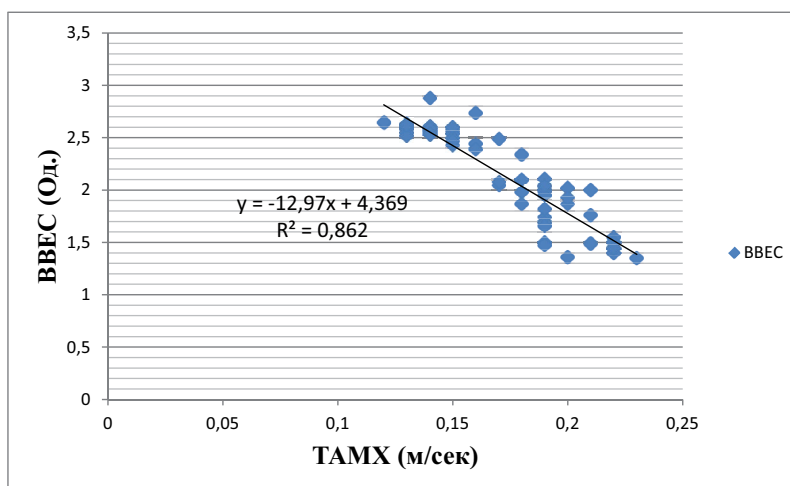


Рис. 4. Кореляційна залежність між показниками TAMX крові на рівні a.interlobaris та рівнем ВВЕС у хворих на ХХН I -II ст. з АГ.

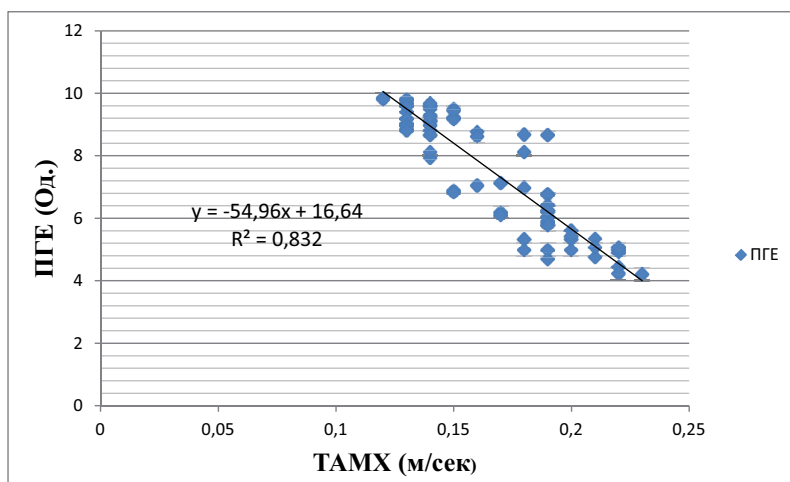


Рис. 5. Кореляційна залежність між показниками TAMX крові на рівні a.interlobaris та рівнем ПГЕ у хворих на ХХН I -II ст. з АГ.

Обговорення. Порушення морфофункціональних властивостей еритроцитів має вирішальне значення у створенні умов для порушення ниркового мікрокровотоку та, у подальшому, для прогресування ХХН з АГ. Еритроцити в нормі забезпечують оптимальну мікросудинну перфузію та оксигенацію тканин та в'язкість крові. Незважаючи на це, деформація еритроцитів сприяє погіршенню кровотоку, переважно у дрібних судинах нирок [17], що не тільки погіршує доставку кисню до тканин, але й призводить до зменшення кількості еритроцитів в кров'яному руслі та сприяє розвитку анемії [18]. Існують численні патофізіологічні фактори, які здатні впливати на морфофункціональні властивості еритроцитів. Оксидативний стрес та запалення є основними патогенетичними механізмами розвитку захворювань та відіграють значну роль в порушенні цілісності клітинної мембрани, що призводить до деформабельності та агрегації еритроцитів, а також підвищує їх ламкість [19, 20].

Результати нашого дослідження продемонстрували порушення основних морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на ХХН та показали, що супутня гіпертензія посилює порушення мікроциркуляції нирок, збільшує ризик ускладнень кровообігу, сприяє швидкому прогресуванню захворювання нирок та погіршує прогноз.

Для підтвердження цього висновку та оцінки значущості і цінності методів діагностики та біомаркерів, ми вивчили та проаналізували співвідношення показників морфофункціонального стану еритроцитів та показників функціонального стану нирок у пацієнтів з груп порівняння. Виявлена сильна зворотня кореляція між ШКФ та ВВЕС, а також між ШКФ та ПГЕ. Встановлено помірну пряму кореляцію між ШКФ та ІДЕ та помірну пряму кореляцію між протеїнурією та ВВЕС, помірну непряму кореляцію між протеїнурією та ІДЕ.

Ми також вивчили та проаналізували кореляцію між показниками морфофункціонального ста-

ну еритроцитів крові та основними показниками ниркового кровотоку, а саме піковою систолічною (Vs), кінцевою діастолічною швидкістю (Vd) та індексом резистентності (RI). Виявлено найсильнішу пряму кореляцію між ВВЕС та RI, сильну непряму кореляцію між ВВЕС та Vs, Vd. Також спостерігається сильна пряма кореляція між ПГЕ та RI, сильна непряма кореляція між ПГЕ та Vs, Vd на рівні *a.interlobaris*.

Ці зміни супроводжуються поступовим зниженням ниркового кровотоку, особливо на рівні дрібних судин нирок, що свідчить про прогресування ХХН у пацієнтів з рено - паренхімними захворюваннями та супутньою артеріальною гіпертензією. Сильна пряма кореляція між показниками підтверджує значну роль морфофункціональних змін в еритроцитах у зниженні ниркового кровообігу в паренхімі нирок та в подальшому прогресуванні ХНН.

Аналізуючи отримані результати, ХХН різної етіології супроводжується прогресуючим погіршенням властивостей еритроцитів. У всіх групах клінічного спостереження ми виявили зниження ІДЕ та збільшення ПГЕ. Найбільш виражені зміни спостерігались у хворих на ДН та ГН з супутньою гіпертензією. Крім того, кореляція між ВВЕС та з показниками доплерографії судин нирок на рівні *a.interlobaris* підтверджують інформативну цінність цього неінвазивного методу в діагностиці прогресування ХХН.

Висновки. Зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на ХХН I-II стадії

з АГ ступеня впливають на погіршення кровотоку у паренхімі нирок. Найбільш виражене зниження ІДЕ констатовано у пацієнтів з ДН з АГ та ГН з АГ. У хворих без наявності АГ показники ВВЕС та ПГЕ були вірогідно нижчими, ніж у хворих з АГ.

Підвищення ВВЕС супроводжується поступовим зниженням ТАМХ, що на нашу думку взаємно підтверджує визначну роль даних маркерів у прогресуванні ХХН. Отже, на нашу думку, порушення морфо-функціональних властивостей еритроцитів має суттєве значення у створенні умов для порушення ниркового мікрокровоотоку та, у подальшому, прогресування ХХН.

Виявлені нами чисельні сильні кореляційні зв'язки між показниками морфо-функціональних властивостей еритроцитів та доплерографічними показниками ниркового кровотоку на рівні дрібних судин нирок, а саме *a.interlobaris*, доводять надзвичайну важливість та інформативність неінвазивного методу діагностики прогресування ХХН.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

С.Д. Новиченко: дизайн дослідження, аналіз отриманих результатів, статистичний аналіз даних, спостереження та лікування хворих.

Л.О. Зуб: концепція та дизайн дослідження, формулювання висновків.

Література(References)

1. Chmiel B, Karkoszka H, Cierpka L, Wiecek A. Rheological properties of red blood cells in kidney transplant recipients: The role of lipid profile and type of immunosuppression. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 1885-1888. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.03.075.
2. Konstantinova E, Ivanova L, Tolstaya T, Mironova E. Rheological properties of blood and parameters of platelets aggregation in arterial hypertension. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2006; 35: 135-138. Available from: <https://europepmc.org/article/med/16899917>.
3. Saldanha C. Instrumental analysis applied to erythrocyte properties. *Journal of Cellular Biotechnology* 2015; 1:81-93. doi: 10.3233/jcb-15008.
4. Kung CM, Tseng ZL, Wang HL. Erythrocyte fragility increases with level of glycosylated hemoglobin in type 2 diabetic patients. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2009; 43: 345-351. doi: 10.3233/CH-2009-1245.
5. Agrawal R, Smart T, Nobre-Cardoso J. et al. Assessment of red blood cell deformability in type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy by dual optical tweezers stretching technique. *Scientific Reports* 2016; 6: 15873. doi: 10.1038/srep15873.
6. Brown C, Ghali H, Zhao Z, Thomas L, Friedman E. Association of reduced red blood cell deformability and diabetic nephropathy. *Kidney International* 2005; 67: 295-300. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00082>.
7. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *British Journal of Haematology* 2008; 141: 367-75. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07091.x.
8. Orbach A, Zelig O, Yedgar S, Barshtein G. Biophysical and biochemical markers of red blood cell fragility. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2017; 44: 183-7. doi: 10.1159/000452106.
9. Tannert C, Lux W. Spreading of red blood cell suspensions on paper as simple test of cell deformability. *Acta biologica et medica Germanica* 1981; 40(6): 739-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7324704/>.
10. Bonomini M, Pandolfi A, Sirrolli V, Arduini A, Liberato L, Pietro N. Erythrocyte alterations and increased cardiovascular risk in chronic renal failure. *Nephro-Urology Monthly* 2017; 9: e45866. doi: 10.2174/1874303X01811010028.
11. Botdorf J, Chaudhary K, Whaley-Connell A. Hypertension in cardiovascular and kidney disease.

- CardioRenal Medicine 2011; 1 (3): 183-192. doi: 10.1159/000329927.
12. *Boddi M.* Renal ultrasound (and Doppler sonography) in hypertension: an update. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2016; 956: 191-208. doi: 10.1007/5584_2016_170.
 13. *Buffet L, Ricchetti C.* Chronic kidney disease and hypertension: A destructive combination. *US Pharmacist* 2012; 37: 26-9. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/chronic-kidney-disease-and-hypertension-a-destructive-combination-35118>.
 14. *Segura J, Ruilope L.* Hypertension in moderate-to-severe nondiabetic CKD patients. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2011; 18: 23-27. *International Journal of Hypertension* 2011. doi: 10.1053/j.ackd.2010.11.001.
 15. *Tedla FM, Brar A, Browne R, Brown C.* Hypertension in chronic kidney disease: navigating the evidence. *International Journal of Hypertension* 2011. doi: 10.4061/2011/132405.
 16. *Lee S, Oh H, Lee E. et al.* Blood pressure control during chronic kidney disease progression. *American Journal of Hypertension* 2017; 30: 610-616. doi: 10.1093/ajh/hpx017.
 17. *Mohanty JG, Nagababu E, Rifkind JM.* Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. *Frontiers in Physiology* 2014; 5: 84. doi: 10.3389/fphys.2014.00084.
 18. *Brzeszczynska J, Luciak M, Gwozdziński K.* Alterations of erythrocyte structure and cellular susceptibility in patients with chronic renal failure: Effect of haemodialysis and oxidative stress. *Free Radical Research* 2008; 42: 40-8. doi: 10.1080/10715760701787693.
 19. *Kolesnyk M, Korol L, Migal L, Burdeyna O, Novakivskyy V.* Indicators of oxidative stress and resistance of erythrocytes in patients with chronic kidney disease stage depending on modality of renal replacement therapy. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis* 2015; 3: 57-64. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(47\).2015.10](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(47).2015.10). [In Ukrainian].
 20. *Senchenkova EY, Skvertchinskaya E, Dobrylko I. et al.* Experimental oxidative stress-induced death of erythrocytes. *FASEB Journal* 2017; 31: 1b761. https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1_supplement.1b761.