

МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ КАК ОСНОВНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО СУБСТРАТА ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ РАЗНЫХ МЕТОДАХ КОНСЕРВАЦИИ ПЕЧЕНИ

Д. А. Федорук, Л. В. Кирковский, Д. Н. Садовский, К. И. Петренко,
О. А. Лебедь, А. М. Федорук, О. О. Руммо

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
Минск, Беларусь

Введение. Поддержание энергетического баланса в гепатоцитах – важный аспект консервации трансплантатов печени.

Цель исследования – провести сравнительное изучение влияния статической холодной консервации и гипотермической оксигенированной машинной перфузии трансплантатов печени на метаболизм глюкозы как основного энергетического субстрата гепатоцитов.

Материал и методы. В проспективном случай-контроль исследовании, реализованном через операцию полного разделения маргинальных трансплантатов печени на две части, проведено сравнительное изучение влияния статической холодной консервации и гипотермической оксигенированной машинной перфузии трансплантатов печени на метаболизм глюкозы как основного энергетического субстрата клеток печени с использованием биохимических, морфологических и иммуногистохимических методов.

Результаты. Показано, что применение гипотермической оксигенированной машинной перфузии характеризуется достоверно меньшими значениями отношения лактата к глюкозе в эфлюенте через 2 и 4 часа перфузии и достоверно меньшими значениями экспрессии молекул транспортера глюкозы GLUT1 на мембранах гепатоцитов в сравнении со статической холодной консервацией.

Выводы. Применение гипотермической оксигенированной машинной перфузии даже в маргинальных трансплантатах позволяет восстановить работу дыхательной цепи в митохондриях и ферментов аэробного гликолиза клеток печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, гипотермическая оксигенированная машинная перфузия, глюкоза, гликолиз, лактат, молекулы транспортера глюкозы.

THE METABOLISM OF GLUCOSE AS THE MAIN ENERGY SUBSTRATE OF HEPATOCYTES IN DIFFERENT METHODS OF LIVER PRESERVATION

D. A. Fedaruk, L.V. Kirkovsky, D. N. Sadousky, K. I. Petrenko,
O. A. Lebedz, A. M. Fedaruk, O. O. Rummo

Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk,
Belarus

Background. Maintaining energy balance in hepatocytes is an important aspect of liver graft preservation.

Objective – to conduct a comparative study of the effects of static cold storage and hypothermic oxygenated machine perfusion of liver grafts on the metabolism of glucose as the main energy substrate of hepatocytes.

Material and methods. In this prospective case-control study (with marginal liver grafts splitting into two halves) we conducted a comparative analysis of the effects of static cold preservation and hypothermic oxygenated machine perfusion of liver transplants on the metabolism of glucose as the main energy substrate of liver cells using biochemical, morphological and immunohistochemical methods.

Results. It has been shown that the use of hypothermic oxygenated machine perfusion is characterized by significantly lower values of the ratio of lactate to glucose in the effluent after 2 and 4 hours of perfusion and significantly lower values of the expression of glucose transporter molecules GLUT1 on hepatocyte membranes in comparison with static cold preservation.

Conclusions. The use of hypothermic oxygenated machine perfusion even in marginal grafts allows to restore the respiratory chain in mitochondria and aerobic glycolysis enzymes of liver cells.

Keywords: liver transplantation, hypothermic oxygenated machine perfusion, glucose, glycolysis, lactate, glucose transporter molecules.

Автор, ответственный за переписку:

Федорук Дмитрий Алексеевич; ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»; e-mail: tetrafed@yandex.ru

Corresponding author:

Fedaruk Dzmitry; Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology; e-mail: tetrafed@yandex.ru

Для цитирования:

Метаболизм глюкозы как основного энергетического субстрата гепатоцитов при различных методах консервации печени / Д. А. Федорук, Л. В. Кирковский, Д. Н. Садовский, К. И. Петренко, О. А. Лебедь, А. М. Федорук, О. О. Руммо // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. Т. 4, № 1. С. 28-33. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-28-33>

For citation:

Fedaruk DA, Kirkovsky LV, Sadosky DN, Petrenko KI, Lebedz OA, Fedaruk AM, Rummo OO. Metabolism of glucose as the main energy substrate of hepatocytes in different methods of liver preservation Hepatology and Gastroenterology. 2020;4(1):28-33. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-28-33>

Введение

Один из наиболее важных аспектов кондиционирования трансплантатов печени – создание условий, в которых гепатоциты способны сохранять гомеостаз в условиях ишемии и генерировать энергетические субстраты после реперфузии. Общеизвестно, что печень занимает центральное место в метаболизме глюкозы, синтезируя субстраты, участвующие в нескольких метаболических путях [1, 2].

В условиях ишемии происходит переключение аэробного пути метаболизма глюкозы на анаэробный и накопление метаболитов с токсическими свойствами, таких как молочная кислота. При этом восстановление гомеостаза в клетках печени невозможно без избыточного потребления АТФ [3].

Консервация трансплантатов печени, не позволяющая реализовывать защиту клеток печени, направленную на сохранение их гомеостаза, может привести к нарушению функции трансплантата [4, 5].

Таким образом, понимание механизмов и возможностей коррекции метаболизма глюкозы как основного энергетического субстрата клеток печени в условиях ишемии остается весьма актуальным.

Цель исследования – провести сравнительное изучение влияния статической холодной консервации и гипотермической оксигенированной машинной перфузии трансплантатов печени на метаболизм глюкозы как основного энергетического субстрата гепатоцитов.

Материал и методы

Дизайн носил характер случай-контроль исследования. Критерием включения органов в исследование было наличие стеатоза более 30% от массы органа при макроскопической оценке в ходе операции мультиорганного забора у доноров с расширенными критериями. Эксплантация органов, признанных непригодными к трансплантации и включенных в исследование, выполнялась по классической методике артериального флешинга с использованием 10 литров раствора Кустодиол (Dr. F. Koehler Chemie GmbH, Германия). На период транспортировки органы подвергались статической холодной консервации (СХК).

После доставки донорского органа в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в опера-

ционной в стерильных условиях выполнялась операция подготовки и разделения печени на две равные части по линии Кантле. По окончании операции измерялась масса и температура обеих долей печени, выполнялась пункционная биопсия паренхимы иглой G-14 (Magnum, Bard, США) с получением столбика ткани для анализа 20×2,1 мм. После рандомизации методом случайных чисел одна из долей подвергалась СХК при температуре 40°C (группа контроля, n=10). Из возможных вариантов перфузионного кондиционирования печени был использован вариант гипотермической оксигенированной машинной перфузии (ГМПО) конца статической холодной консервации. Перфузия проводилась через воротную вену 2 литрами раствора Belzer UW MPS (Bridge to life, США) при температуре 9,5 [8,5; 11,6] °C, перфузионном давлении 3 [3; 5] мм рт. ст., скорости потока 90 [75; 105] мл/мин, потоке 100% O₂ – 1 л/мин, PO₂=503 [183; 700] мм рт. ст. в течение 4 часов (группа исследования, n=10). Забор образцов эффлюента и участков паренхимы для биохимической и морфологической оценки выполнялся в начале исследования, через 120 и 240 минут от начала эксперимента в обеих группах. Определение уровней глюкозы в эффлюенте проводилось с использованием биохимических анализаторов «Architect c8000» и «Architect c4000» (Abbott Laboratories Co., США), а уровней молочной кислоты (лактата) при помощи анализатора КОС «ABL-800 Flex» (Radiometr Medical, Дания). Морфологическое исследование биоптатов печени проводили с использованием стандартной окраски гематоксилин-эозином. Для выполнения иммуногистохимического исследования уровня экспрессии антигенов GLUT 1 в гистологическом материале печени исследуемый материал фиксировался в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов. Гистологическая проводка материала осуществлялась в автоматическом режиме с использованием гистопроцессора карусельного типа Leica TP 1020 по стандартной (спирты-ксилол-парафиновая среда) методике. Окрашенные препараты исследовались в проходящем свете с помощью микроскопа Leica DM 2500, микрофото съемка проводилась с увеличением ×400 микрофотокамерой Leica DFC425. Морфометрический анализ проводился с использованием программного морфометрического пакета Image Pro Plus. Обработка и статистический анализ результатов осуществлялись с помощью программы

Таблица 1. – Сравнительная характеристика основных параметров доноров печени в группах исследования, Me [25; 75]

Table 1. – Comparative characteristics of the main parameters of liver donors in the study groups, Me [25; 75]

Показатель	Группа	
	СХК, n=10	ГМПО, n=10
Пол (муж/жен.)	6/4	6/4
Возраст (лет)	53[53; 54]	53[53; 54]
Масса органа (г):		
исходная	598 [420; 812]	906 [866; 1040]
в конце исследования	606 [500; 854]	959 [882; 1130]
Время холодовой ишемии (мин)	480 [360; 540]	480 [360; 540]
Температура (°C):		
В начале исследования	4,5 [2,9; 5,9]	4,5 [2,9; 6,0]
В конце исследования	8,55 [5,4; 11]	7,65 [6,8; 8,8]

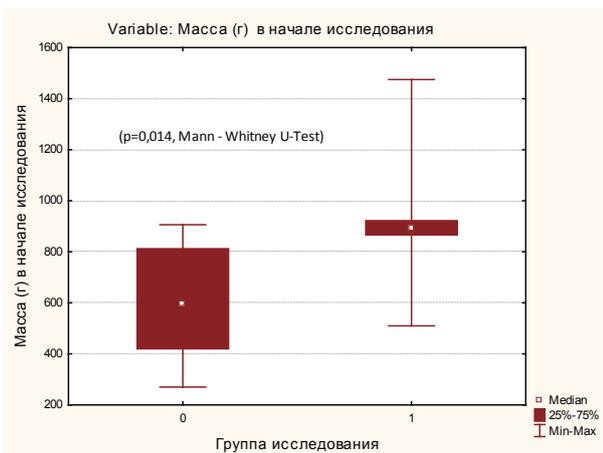


Рисунок 1. – Структура распределения массы долей печени в группах исследования, Mann-Whitney U-Test. 0 – СХК – статическая холодовая консервация; 1 – ГМПО – гипотермическая оксигенированная машинная перфузия

Figure 1. – Structure of the liver lobes weight of the distribution in the study groups, Mann-Whitney U-Test. 0 – SCS – static cold storage; 1 – HOPE – hypothermic oxygenated machine perfusion

Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Tulsa, USA) и программы Excel из пакета Microsoft Office 2010 (Microsoft Corporation, California, USA).

Результаты и обсуждение

Сравнение основных параметров доноров печени в группах с применением СХК и ГМПО не выявило статистически значимых различий. Не обнаружено достоверных различий в методике эксплантации и транспортировки донорских ор-

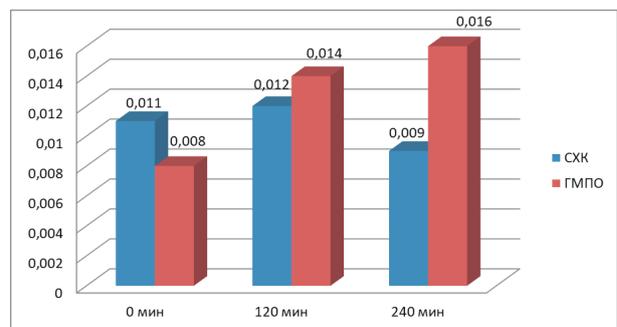


Рисунок 2. – Уровни концентрации глюкозы в эффлюенте в группе исследования в начале, через 120 и 240 минут эксперимента. СХК – статическая холодовая консервация. ГМПО – гипотермическая оксигенированная машинная перфузия

Figure 2. – Glucose concentration levels in the effluent in the study group at the beginning, after 120 and 240 minutes of the experiment. 0 – SCS – static cold storage; 1 – HOPE – hypothermic oxygenated machine perfusion

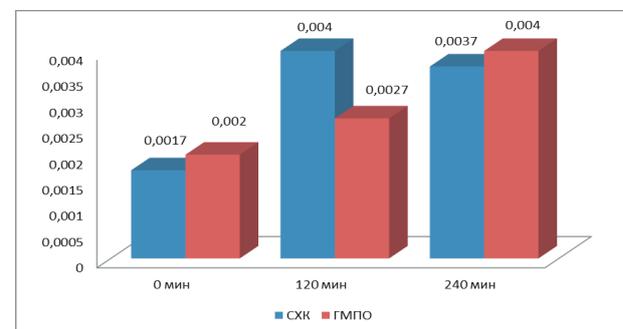


Рисунок 3. – Уровни концентрации лактата в эффлюенте в группе исследования в начале, через 120 и 240 минут эксперимента. СХК – статическая холодовая консервация. ГМПО – гипотермическая оксигенированная машинная перфузия

Figure 3. – Concentration levels of lactate in the effluent in the study group at the beginning, after 120 and 240 minutes of the experiment. 0 – SCS – static cold storage; 1 – HOPE – hypothermic oxygenated machine perfusion

ганов (табл. 1).

Исходная масса долей органов достоверно различалась в группах исследования ($p=0,014$, Mann-Whitney U-Test). В связи с этим расчет исследуемых биохимических показателей осуществлялся на 1 грамм паренхимы печени.

Гипотермическая оксигенированная машинная перфузия проводилась раствором Belzer UW MPS (Bridge to life, США), содержащим 10 ммоль/л глюкозы. Для исключения влияния данного фактора на результаты исследования получение образцов эффлюента в группе контроля проводилось с использованием того же раствора, что и в группе исследования. При этом концентрации глюкозы в образцах эффлюента обеих групп на всех этапах исследования достоверно не различались ($p_{0\text{мин}}=0,46$; $p_{120\text{мин}}=0,57$; $p_{240\text{мин}}=0,1$) (рис. 2, табл. 2).

При оценке концентрации лактата в эффлюенте в ходе эксперимента также не выявлено достоверной разницы в уровне данного метаболита в группах исследования ($p_{0\text{мин}}=0,57$; $p_{120\text{мин}}=0,41$; $p_{240\text{мин}}=0,37$) (табл. 2, рис. 3).

Таблица 2. – Сравнительная характеристика концентрации глюкозы в эффлюенте в группах исследования, Ме [25; 75]
Table 2. – Comparative characteristics of the concentration of glucose in the effluent in the study groups, Me [25; 75]

Показатель	Группа	
	СХК, n=10	ГМПО, n=10
Концентрация глюкозы в эффлюенте, ммоль/л·г		
В начале исследования	0,011 [0,007; 0,021]	0,008[0,004; 0,012]
Через 120 минут	0,012 [0,008; 0,024]	0,014 [0,012; 0,019]
Через 240 минут	0,009 [0,006; 0,017]	0,016 [0,012; 0,021]
Концентрация лактата в эффлюенте, ммоль/л·г		
В начале исследования	0,0017 [0,0003; 0,0043]	0,0021 [0,0007; 0,0045]
Через 120 минут	0,0040 [0,0026; 0,0050]	0,0027 [0,0024; 0,0035]
Через 240 минут	0,0037 [0,0030; 0,0040]	0,0030 [0,0027; 0,0052]

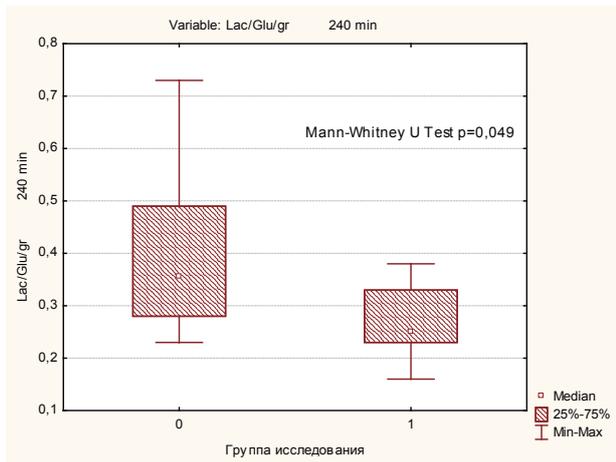


Рисунок 4. – Отношение уровня лактата к глюкозе на 1 г массы печени в группах исследования, Mann-Whitney U-Test. 0 – СХК – статическая холодная консервация; 1 – ГМПО – гипотермическая оксигенированная машинная перфузия
Figure 4. – Lactate to glucose ratio per 1 g of liver mass in the study groups, Mann-Whitney U-Test. 0 – SCS – static cold storage; 1– HOPE – hypothermic oxygenated machine perfusion

Для оценки эффективности метаболизма молекул глюкозы гепатоцитами как в условиях гипотермической оксигенированной машинной перфузии, так и статической холодной консервации проведен расчет соотношения уровня лактата к уровню глюкозы в эффлюенте. Установлено, что через 4 часа в той доле печени, которая подвергалась гипотермической оксигенированной машинной перфузии, соотношение молекул молочной кислоты к молекулам глюкозы было достоверно меньшим ($p=0,049$) (рис. 4).

При проведении сравнительной морфологической оценки паренхимы печени в группах исследования выявлено, что через 120 и 240 ми-

нут от начала исследования в группе, где проводилась гипотермическая оксигенированная машинная перфузия, наблюдался достоверно меньший уровень экспрессии транспортера глюкозы GLUT 1 ($p_{120\text{мин}}=0,041$; $p_{240\text{мин}}=0,037$) (рис. 5, 6, 7).

На сегодняшний день статическая холодная консервация является «золотым стандартом» сохранения донорских органов путем снижения уровня метаболизма в условиях ишемии [6]. Как известно, при отсутствии кислорода в качестве акцептора электронов для дыхательной цепи НАДН+Н⁺ и QH₂ не могут быть переокислены. Следовательно, не только митохондриальный синтез АТФ останавливается, но и почти весь метаболизм в митохондриальном матриксе. Основная причина этого – высокий уровень НАДН+Н⁺ и отсутствие НАД⁺, которые ингибируют работу цикла трикарбоновых кислот и реакцию пируватдегидрогеназы. β-окисление и малат-аспартатовый челнок, работа которых зависит от уровня свободного НАД⁺, также не функционируют. Поскольку расщепление аминокислот больше не может вносить вклад в синтез энергии, клетка становится полностью зависимой от АТФ, синтезируемого посредством расщепления глюкозы путем гликолиза. Чтобы этот процесс продолжался непрерывно, НАДН+Н⁺, образующийся в цитоплазме, должен постоянно подвергаться повторному окислению. Поскольку данный процесс больше не может происходить

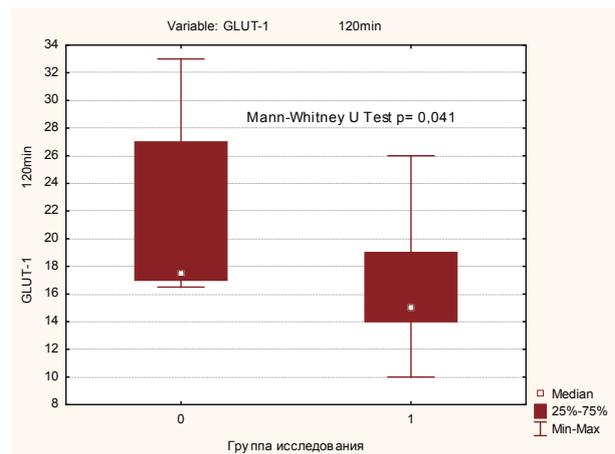


Рисунок 5. – Распределение экспрессии молекул транспортера глюкозы GLUT 1 в группах исследования через 120 минут от начала эксперимента, Mann-Whitney U-Test. 0 – СХК – статическая холодная консервация; 1 – ГМПО – гипотермическая оксигенированная машинная перфузия
Figure 5. – Distribution of the expression of GLUT 1 glucose transporter molecules in the study groups 120 minutes after of the experiment, Mann-Whitney U-Test. 0 – SCS – static cold storage; 1– HOPE – hypothermic oxygenated machine perfusion

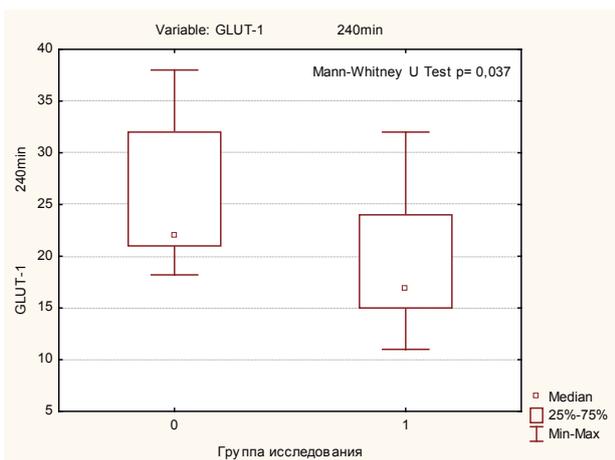


Рисунок 6. – Распределение экспрессии молекул транспортера глюкозы GLUT 1 в группах исследования через 240 минут от начала эксперимента, Mann-Whitney U-Test. 0 – СХК – статическая холодная консервация; 1 – ГМПО – гипотермическая оксигенированная машинная перфузия

Figure 6. – Distribution of expression of GLUT 1 glucose transporter molecules in study groups after 240 minutes of the experiment, Mann-Whitney U-Test. 0 – SCS – static cold storage; 1 – HOPE – hypothermic oxygenated machine perfusion

в митохондриях, в анаэробных условиях клетки превращают пируват в лактат [7]. Указанные выше процессы объясняют постепенное увеличение концентрации лактата в эффлюенте в ходе исследования. Однако накопление лактата приводит к окислению цитоплазмы клеток, что в комбинации с дисфункцией $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+} - \text{ATФазы}$ и $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATФазы}$ приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} . Все эти изменения являются ключевыми факторами активации апоптоза [8, 9].

В условиях гипотермической оксигенированной машинной перфузии в митохондриях клеток печени происходит восстановление работы дыхательной цепи и ферментов аэробного гликолиза. Об этом свидетельствуют достоверно меньшие значения соотношения лактата к глюкозе в эффлюенте через 2 и 4 часа перфузии в сравнении со статической холодной консервацией.

Гликолиз может компенсировать снижение митохондриального потенциала быстрым увеличением его собственной активности по выработке АТФ, что объясняет существенное потребление глюкозы, наблюдаемое в условиях ишемии [9, 10, 11, 12]. Данный факт объясняет более высокую экспрессию молекул транспортера глюкозы GLUT1 на мембранах гепатоцитов в группе статической холодной консервации через 120 и 240 минут эксперимента в сравнении с трансплантатами печени, которые подвергались гипотермической оксигенированной

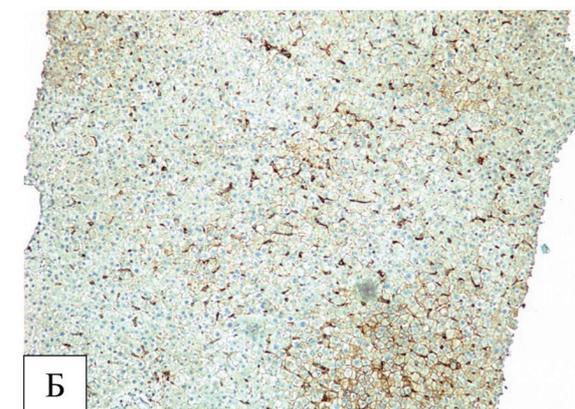
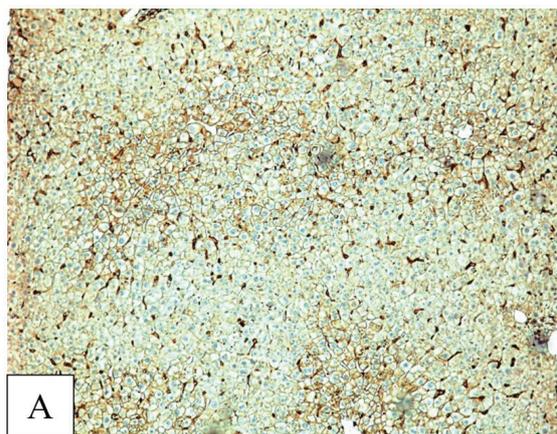


Рисунок 7. – Экспрессия молекул транспортера глюкозы GLUT 1 в группах исследования через 120 минут от начала эксперимента, $\times 40$. А – статическая холодная консервация. Б – ГМПО – гипотермическая оксигенированная машинная перфузия

Figure 7. – Expression of GLUT 1 glucose transporter molecules in study groups 120 minutes after the start of the experiment, $\times 40$. А – static cold storage. В – HOPE – hypothermic oxygenated machine perfusion

машинной перфузии, а также более низкую концентрацию глюкозы в эффлюенте через 4 часа исследования.

Выводы

Применение четырехчасовой гипотермической оксигенированной машинной перфузии приводило к стабилизации энергетического статуса гепатоцитов, что проявлялось достоверно меньшими значениями отношения молекул молочной кислоты к молекулам глюкозы в сравнении со статической холодной консервацией.

При проведении гипотермической оксигенированной машинной перфузии трансплантатов печени наблюдался достоверно меньший уровень экспрессии транспортера глюкозы GLUT 1. Применение гипотермической оксигенированной машинной перфузии трансплантатов печени позволяет стабилизировать метаболизм глюкозы в гепатоцитах в условиях ишемии.

References

1. Van den Berghe G. The role of the liver in metabolic homeostasis: implications for inborn errors of metabolism. *JIMD*. 1991;14(4):407-420. doi: 10.1007/BF01797914.
2. Gomez-Lechon MJ, Donato MT, Castell JV, Jover R. Human hepatocytes as a tool for studying toxicity and drug metabolism. *Curr. Drug Metab.* 2003;4(4):292-312. doi: 10.2174/1389200033489424.
3. Kamiyama Y, Takeda H, Ohshita M, Nambu H, Yamaoka Y. Hepatic metabolic changes following energy deprivation by ammonia in patients and rabbits with jaundice. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1977;145(1):33-40.
4. Watanabe F, Kamiike W, Nishimura T, Hashimoto T, Tagawa K. Decrease in mitochondrial levels of adenine nucleotides and concomitant mitochondrial dysfunction in ischemic rat liver. *J. Biochem.* 1983;94(2):493-499. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a134380.
5. Harvey PR, Lu S, McKeown CM, Petrunka CN, Ilson RG, Strasberg SM. Adenine nucleotide tissue concentrations and liver allograft viability after cold preservation and warm ischemia. *Transplantation.* 1988;45(6):1016-1020. doi: 10.1097/00007890-198806000-00004.
6. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation.* 1988;45(4):673-676. doi: 10.1097/00007890-198804000-00001.
7. Koolman J, Roehm KH. *Color Atlas of Biochemistry*. 2nd ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2005. 476 p.
8. Taylor MJ. Biology of cell survival in the cold: The basis for biopreservation of tissues and organs. In: Baust JG, Baust JM, editors. *Advances in biopreservation*. Boca Raton: Taylor Francis Group; 2006. p. 15-62. doi: 10.1201/9781420004229.ch2.
9. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* 2012;298:229-317. doi: 10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7.
10. Nowak G, Ungerstedt J, Wernerman J, Ungerstedt U, Ericzon BG. Metabolic changes in the liver graft monitored continuously with microdialysis during liver transplantation in a pig model. *Liver Transpl.* 2002;8(5):424-432. doi: 10.1053/jlts.2002.32943.
11. Cave AC, Ingwall JS, Friedrich J, Liao R, Saupe KW, Apstein CS, Eberli FR. ATP synthesis during low-flow ischemia: influence of increased glycolytic substrate. *Circulation.* 2000;101(17):2090-2096.
12. Eberli FR, Weinberg EO, Grice WN, Horowitz GL, Apstein CS. Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic dysfunction and increased coronary resistance from prolonged global underperfusion and reperfusion in isolated rabbit hearts perfused with erythrocyte suspensions. *Circ Res.* 1991;68(2):466-481.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Федорук Дмитрий Алексеевич; ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»; e-mail: tetrafed@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9686-1950

Кирковский Леонид Валерьевич; ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»; ORCID: 0000-0002-7852-4555

Садовский Денис Николаевич; ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»; ORCID: 0000-0002-6351-3588

Лебедь Ольга Александровна; ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»; ORCID: 0000-0002-6972-9903

Петренко Кристина Игоревна; ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»; ORCID: 0000-0002-4127-3588

Федорук Алексей Михайлович, д-р мед. наук, проф.; ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»; ORCID: 0000-0001-9211-8396

Руммо Олег Олегович, д-р мед. наук, проф., член-корреспондент НАН Беларуси; ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»; ORCID ID: 0000-0001-7023-4767

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Fedaruk Dzmitry; Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology; e-mail: tetrafed@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9686-1950

Kirkovsky Leanid; Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology; ORCID: 0000-0002-7852-4555

Sadousky Denis; Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology; ORCID: 0000-0002-6351-3588

Petrenko Kristina; Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology; ORCID: 0000-0002-4127-3588

Fedaruk Aliaksei, PhD, MD (Medicine), Professor; Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology; ORCID: 0000-0001-9211-8396

Rummo Oleg, PhD, MD (Medicine), Professor; Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology; ORCID: 0000-0001-7023-4767

Поступила: 04.11.2019

Принята к печати: 12.11.2019

Received: 04.11.2019

Accepted: 12.11.2019