

Механизмы повреждения эритроцитов при токсическом действии метгемоглобинообразователей

*Филиппова О.Н.¹, Шперлинг И.А.², Рогов О.А.², Сапрыкина Э.В.¹,
Рязанцева Н.В.¹, Новицкий В.В.¹*

Mechanisms of erythrocytes' damage after toxic effects of methemoglobin poisons

*Filippova O.N., Shperling I.A., Rogov O.A., Saprykina E.V.,
Ryazantseva N.V., Novitsky V.V.*

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Томский военно-медицинский институт, г. Томск

© Филиппова О.Н., Шперлинг И.А., Рогов О.А. и др.

Исследованы структурные свойства липидного компонента эритроцитарной мембраны у крыс линии Wistar при метгемоглобинемиях, индуцированных однократным введением нитрита натрия и солянокислого фенилгидразина в дозах DL₅₀. Показано, что при метгемоглобинемиях увеличивается содержание холестерина, лизофосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилсерина, снижается уровень фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, в мембране эритроцитов возрастает микровязкость липидного матрикса. Степень выявленных изменений зависит от вида ксенобиотика и продолжительности периода метгемоглобинемии.

Ключевые слова: метгемоглобинемия, эритроцит, мембрана, липиды, микровязкость.

Structural properties of lipid component of erythrocyte membrane of Wistar rats with methemoglobinemia were investigated after one injection of sodium nitrite and phenylhydrazin chloride in DL₅₀ dose. It was shown that in methemoglobinemia cholesterol, lysophosphatidylcholine, sphingomyelin, phosphatidylserine levels are increased and phosphatidylcholine and phosphatidyletanolamine levels are decreased, and an increase of microviscosity of erythrocyte membrane lipid matrix was elevated. The degree of the elucidated changes depends on a xenobiotic and a time of methemoglobinemia period.

Key words: methemoglobiemia, erythrocyte, membrane, lipid, microviscosity.

УДК 616.155.1–099:616.153.663.43

Введение

Большая распространенность метгемоглобинообразователей в среде обитания человека определяет высокую частоту отравлений данными веществами и неблагоприятные исходы. Расширяющееся с каждым годом внедрение химических соединений в различные виды промышленности, быта и науки создает условия для повышенного образования метгемоглобина (МтНб) в крови при действии окислителей, амидо- и нитропроизводных бензола, анилина, гидразина и его производных, окислов азота, нитритов натрия и калия [10]. Отравления метгемоглобинообразующими ксенобиотиками приводят к развитию в постинтоксикационном периоде полиорганных осложнений. Значи-

тельную роль в генезе данных расстройств имеют изменения в системе красной крови [9].

Интерес к всестороннему изучению патологических процессов, протекающих в эритроцитах при воздействии на организм метгемоглобинообразователей, остается весьма значимым, поскольку гипоксия является ведущим синдромом данной патологии, а эритроцит представляет собой клетку, во многом определяющую кислородный статус организма [11]. Ранее проведенные исследования позволили установить, что реакция циркулирующих эритроцитарных клеток при токсических метгемоглобинемиях характеризуется нарастанием их полиморфизма, а также нарушением функциональных свойств красных кровяных клеток [9]. Между тем остаются неясными основные патогенетические пути

развития нарушений периферического звена эритрона при остром воздействии метгемоглобинообразователей. Учитывая важную роль липидного компонента мембраны эритроцита в обеспечении метаболической и функциональной полноценности красных кровяных клеток, целью настоящего исследования явилось определение особенностей фракционного состава и микровязкостных свойств липидного матрикса мембраны эритроцитов (МЭ) при токсическом действии метгемоглобинообразователей.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 134 крысах-самцах линии Wistar массой 190—250 г. Метгемоглобинемии моделировали однократным внутрибрюшинным введением 0,6%-го раствора нитрита натрия (НН) в дозе 90 мг на 1 кг массы животного (DL_{50}) (64 крысы) и 2%-го раствора солянокислого фенилгидразина (ФГ) в дозе 150 мг на 1 кг массы животного (DL_{50}) (55 крыс). Контрольную группу составили 15 интактных животных. Количество животных в каждой группе — не менее 6.

Забор крови у экспериментальных животных осуществляли под эфирным наркозом из хвостовой вены через 1,5 ч, 1, 3, 5, 7, 13 и 21 сут после введения НН и ФГ. Кровь стабилизировали гепарином (50 ЕД/мл). Все вмешательства проводили с соблюдением принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными.

Уровень МтНб в крови определяли по методу М.С. Кушаковского [7]. МЭ выделяли методом, основанным на феномене гипоосмотического гемолиза клеток. Для этого эритроцитарную взвесь трижды отмывали 10 ммоль раствором трис-НСI-буфера (рН = 7,4) и 145 ммоль NaCl, центрифугируя в течение 10 мин при 3000 об./мин. Клеточную взвесь гемолизировали в течение 30 мин при 0—4 °С, добавляя 20-кратный объем гемолизирующей среды (10 ммоль трис-НСI-буфера (рН = 7,4) и 40 ммоль ЭДТА). Гемолизат центрифугировали при 15000 об./мин в течение 20 мин, надосадок удаляли. Затем мембранную взвесь трижды отмывали 10 ммоль раствором трис-НСI-буфера (рН = 7,4) путем центрифугирования при 15000 об./мин в течение 20 мин. В мембранной суспензии микробиуретовым методом определяли содержание белка.

Получали липидный экстракт, определяли содержание общих липидов и фосфолипидов. Препаративное

разделение нейтральных липидов и фосфолипидов МЭ проводили методом тонкослойной хроматографии [2] в системах гептан — диэтиловый эфир — этилацетат (80:20:1,5 соответственно) и хлороформ — метанол — вода (32:12,5:2 соответственно) соответственно на пластинках «Sorbfil». Идентификацию фракций липидов осуществляли с использованием стандартов «Sigma».

Измерение собственной флуоресценции теней эритроцитов, а также определение спектральных характеристик взаимодействия МЭ с флуорофором пиреном проводили на спектрофлуориметре MPF-4 («Hitachi», Япония). Измерения проводили в среде следующего состава: NaCl — 145 ммоль, трис-НСI-буфер — 10 ммоль (рН = 7,4). Раствор пирена (растворитель — этанол) добавляли в кювету с тенями эритроцитов (содержание белка — 0,3 мг/мл) до конечной концентрации 10 мкмоль, инкубировали в течение 10 мин при постоянном помешивании. Для оценки микровязкостных свойств липидной фазы и гидрофобного объема МЭ рассчитывали коэффициент эксимеризации пирена I_{470}/I_{370} , равный отношению максимумов интенсивностей флуоресценции эксимерной формы зонда к мономерной при длине волны возбуждающего света $\lambda_{\text{в}} = 340$ нм [5].

Анализ данных проводили методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента и *U*-критерия Манна—Уитни. Числовые значения полученных результатов представлены в виде $X \pm m$, где X — среднее значение, m — ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

После введения НН у экспериментальных животных уровень МтНб в крови был повышен в течение первых суток. При этом максимальные его значения были зарегистрированы через 1,5 ч наблюдения — $(51,95 \pm 1,59)\%$ при $(1,19 \pm 0,24)\%$ в контроле ($p < 0,001$). В последующие сроки исследования (с 1-х по 21-е сут) уровень МтНб в крови у крыс соответствовал норме. Однократное введение крысам ФГ в дозе 150 мг на 1 кг массы тела приводило через 30 мин к резкому возрастанию концентрации МтНб в крови (до $(22,31 \pm 1,10)\%$, $p < 0,001$). Через 24 ч после введения ксенобиотика уровень МтНб сохранялся достоверно повышенным ($p < 0,001$), составляя в среднем $(7,50 \pm 0,19)\%$. В последующем величина данного показателя постепенно снижалась и с 3-х по 21-е сут эксперимента уже достоверно не отличалась от нормы ($p > 0,05$).

Исследование абсолютного содержания липидов, их фракционного состава в эритроцитарной мембране у экспериментальных животных после однократного введения НН и ФГ выявило признаки существенной модификации липидной фазы в мембране красных кровяных клеток.

Так, после токсического действия НН в острый период метгемоглобинемии (через 1,5 ч после введения ксенобиотика) уровень общих липидов составлял лишь 70% от соответствующего показателя в контрольной группе, содержание общих фосфолипидов в МЭ у подопытных крыс было снижено на 34% от контрольного уровня (табл. 1). Изменение количественного содержания липидов в этот период эксперимента сопровождалось перераспределением фракционного состава липидного компонента мембраны красных клеток крови. В эритроцитарной мембране у животных опытной группы регистрировалось снижение уровня общих фосфолипидов на 24% по сравнению с их содержанием в норме на фоне достоверного ($p < 0,001$) увеличения (в 1,6 раза) содержания фракции эфиров холестерина (рис. 1,а). При оценке фракционного состава фосфолипидов в мембране красных кровяных клеток обращало на себя внимание достоверное ($p < 0,001$) увеличение содержания лизофосфатидилхолина — в 3,2 раза, сфингомиелина — на 43%

($p < 0,01$) и фосфатидилсерина — на 11% ($p < 0,05$), тогда как уровень фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина, напротив, был снижен по сравнению с их содержанием в МЭ у интактных животных на 39 и 16% соответственно ($p < 0,001$) (табл. 1).

Практически аналогичный характер модификации липидного спектра МЭ был выявлен у животных через 1 сут после введения НН. Однако через 3 сут после воздействия ксенобиотика были обнаружены существенные изменения фракционного состава нейтральных липидов мембраны эритроцитов: на долю фракции общих фосфолипидов приходилось $(28,91 \pm 1,03)\%$, что оказалось в 1,3 раза ниже их содержания у животных контрольной группы ($p < 0,001$). Обращало на себя внимание также достоверное увеличение доли фракции холестерина и его эфиров. Указанные изменения приводили к возрастанию (в 1,7 раза) средних значений величины соотношения холестерин:фосфолипиды $((1,48 \pm 0,06)\%$ при $(0,86 \pm 0,05)\%$ в контроле, $p < 0,001$). Накопление холестерина в МЭ чревато увеличением микровязкости бислоя, нарушением латеральной диффузии рецепторов, ионного транспорта, что делает МЭ менее приспособленной к выполнению своих функций [8].

Таблица 1

Содержание общих липидов, общих фосфолипидов и их фракционный состав в мембране эритроцитов у крыс после однократного внутрибрюшинного введения нитрита натрия в дозе 90 мг на 1 кг массы животного ($X \pm m$)

Группа животных		Общие липиды, мг/мг белка	Общие фосфолипиды, мг/мг белка	Фракция фосфолипида, %					
				Лизофосфатидилхолин	Фосфатидил-инозитолы	Сфинго-миелин	Фосфатидил-холин	Фосфатидил-серин	Фосфатидил-этаноламин
Контрольная		1,89 ± 0,05	0,98 ± 0,06	4,05 ± 0,53	7,80 ± 0,63	11,40 ± 0,89	39,12 ± 0,74	17,40 ± 0,52	19,80 ± 0,91
Опытная									
Срок исследования, сут	1,5 ч	1,32 ± 0,07 <i>p</i> < 0,001	0,65 ± 0,06 <i>p</i> < 0,05	12,84 ± 0,98 <i>p</i> < 0,001	7,20 ± 0,75 <i>p</i> > 0,05	16,34 ± 0,44 <i>p</i> < 0,01	32,76 ± 0,84 <i>p</i> < 0,001	19,28 ± 0,77 <i>p</i> < 0,05	11,98 ± 0,85 <i>p</i> < 0,001
	1	1,42 ± 0,05 <i>p</i> < 0,001	0,71 ± 0,06 <i>p</i> < 0,05	10,98 ± 0,73 <i>p</i> < 0,001	7,15 ± 0,68 <i>p</i> > 0,05	16,22 ± 0,89 <i>p</i> < 0,01	34,40 ± 0,92 <i>p</i> < 0,01	18,56 ± 0,63 <i>p</i> > 0,05	12,35 ± 0,77 <i>p</i> < 0,001
	3	1,54 ± 0,08 <i>p</i> < 0,05	0,77 ± 0,08 <i>p</i> < 0,05	8,80 ± 0,86 <i>p</i> < 0,001	6,89 ± 0,51 <i>p</i> > 0,05	15,67 ± 1,12 <i>p</i> < 0,01	35,08 ± 0,74 <i>p</i> < 0,01	17,85 ± 0,51 <i>p</i> > 0,05	14,84 ± 0,59 <i>p</i> < 0,01
	5	1,49 ± 0,07 <i>p</i> < 0,001	0,72 ± 0,07 <i>p</i> < 0,05	6,90 ± 0,37 <i>p</i> < 0,01	7,01 ± 0,38 <i>p</i> > 0,05	14,85 ± 0,67 <i>p</i> < 0,01	36,74 ± 0,94 <i>p</i> < 0,05	19,76 ± 0,48 <i>p</i> < 0,05	13,89 ± 0,36 <i>p</i> < 0,01
	7	1,59 ± 0,07 <i>p</i> < 0,05	0,78 ± 0,06 <i>p</i> < 0,05	6,12 ± 0,69 <i>p</i> < 0,05	7,16 ± 0,55 <i>p</i> > 0,05	15,98 ± 0,74 <i>p</i> < 0,01	35,52 ± 0,78 <i>p</i> < 0,05	20,11 ± 0,25 <i>p</i> < 0,01	15,02 ± 0,63 <i>p</i> < 0,01
	13	1,78 ± 0,08 <i>p</i> > 0,05	0,86 ± 0,04 <i>p</i> > 0,05	4,63 ± 0,48 <i>p</i> > 0,05	7,52 ± 0,33 <i>p</i> > 0,05	13,99 ± 0,60 <i>p</i> < 0,05	37,61 ± 0,82 <i>p</i> > 0,05	19,28 ± 0,47 <i>p</i> < 0,05	16,98 ± 0,54 <i>p</i> < 0,05
	21	1,84 ± 0,03 <i>p</i> > 0,05	0,92 ± 0,08 <i>p</i> > 0,05	4,25 ± 0,39 <i>p</i> > 0,05	7,66 ± 0,48 <i>p</i> > 0,05	13,42 ± 0,98 <i>p</i> > 0,05	38,23 ± 0,93 <i>p</i> > 0,05	18,41 ± 0,56 <i>p</i> > 0,05	18,82 ± 0,73 <i>p</i> > 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2: p — достоверность различий величин показателей по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе.

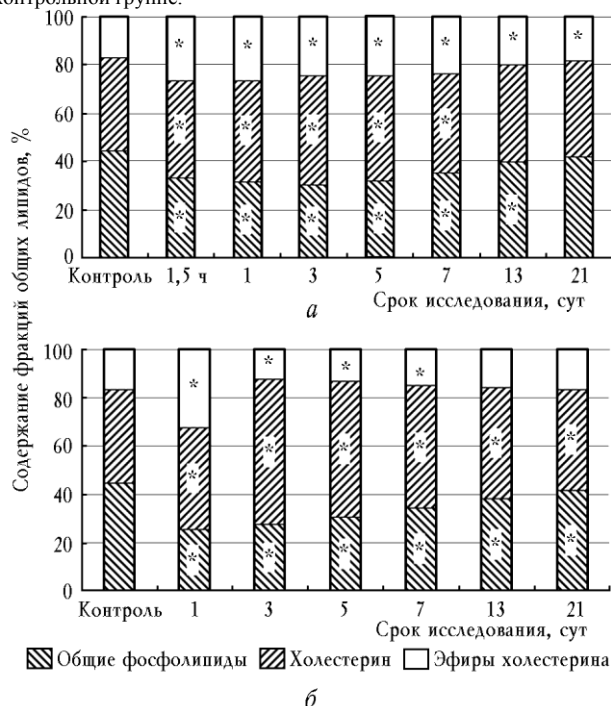


Рис. 1. Фракционный состав общих липидов эритроцитарной мембраны у крыс после однократного введения нитрита натрия в дозе 90 мг на 1 кг массы животного (а) и солянокислого фенилгидразина в дозе 150 мг на 1 кг массы животного (б): * — достоверность различий величин показателей по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе

Модификация фосфолипидного спектра мембраны красных кровяных клеток имела аналогичный характер по сравнению с предыдущими периодами эксперимента. В последующие сроки наблюдения отмечалась отчетливая тенденция к восстановлению соотношения изучаемых параметров, однако признаки дезорганизации липидного состава мембраны эритроцитов сохранялись вплоть до 13-х сут после начала эксперимента.

Аналогичный характер изменений липидного биосла МЭ был отмечен у животных после введения ФГ, наиболее выраженных в острый период метгемоглобинемии. Обращало на себя внимание снижение абсолютного количества общих липидов и фосфолипидов, относительного содержания фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и общих фосфолипидов при одновременном увеличении доли холестерина и его эфиров, лизофосфатидилхолина, сфингомиелина и фосфатидилсерина (табл. 2, рис. 1, б). Следует отметить, что нарушения липидной фазы (большей степени выраженности, чем при действии НН) сохранялись в течение всего периода наблюдения (до 21-х сут). По всей видимости, этот факт был связан со спецификой влияния солянокислого ФГ, являющегося более мощным прооксидантом в отличие от НН [1, 12].

Таблица 2

Содержание общих липидов, общих фосфолипидов и их фракционный состав в мембране эритроцитов у крыс после однократного внутрибрюшинного введения солянокислого фенилгидразина в дозе 150 мг на 1 кг массы животного ($X \pm m$)

Группа животных		Общие липиды, мг/мг белка	Общие фосфолипиды, мг/мг белка	Фракция фосфолипида, %					
				Лизофосфатидилхолин	Фосфатидилинозитолы	Сфингомиелин	Фосфатидилхолин	Фосфатидилсерин	Фосфатидилэтаноламин
Контрольная		1,89 ± 0,05	0,98 ± 0,06	4,05 ± 0,53	7,80 ± 0,63	11,40 ± 0,89	39,12 ± 0,74	17,40 ± 0,52	19,80 ± 0,91
Опытная									
Срок исследования, сут	1	1,18 ± 0,06 <i>p</i> < 0,001	0,57 ± 0,09 <i>p</i> < 0,001	12,52 ± 0,84 <i>p</i> < 0,001	6,72 ± 0,61 <i>p</i> > 0,05	17,52 ± 0,51 <i>p</i> < 0,01	31,24 ± 0,58 <i>p</i> < 0,001	22,34 ± 0,48 <i>p</i> < 0,05	10,42 ± 0,59 <i>p</i> < 0,001
	3	1,28 ± 0,07 <i>p</i> < 0,001	0,61 ± 0,06 <i>p</i> < 0,01	11,73 ± 0,91 <i>p</i> < 0,001	7,05 ± 0,48 <i>p</i> > 0,05	16,54 ± 0,66 <i>p</i> < 0,01	32,01 ± 0,43 <i>p</i> < 0,01	19,13 ± 0,65 <i>p</i> < 0,05	11,23 ± 0,41 <i>p</i> < 0,001
	5	1,41 ± 0,09 <i>p</i> < 0,01	0,69 ± 0,06 <i>p</i> < 0,05	9,34 ± 0,72 <i>p</i> < 0,001	7,21 ± 0,54 <i>p</i> > 0,05	15,23 ± 0,35 <i>p</i> < 0,01	34,62 ± 0,35 <i>p</i> < 0,01	19,45 ± 0,4 3 <i>p</i> < 0,05	13,86 ± 0,66 <i>p</i> < 0,01
	7	1,58 ± 0,09 <i>p</i> < 0,01	0,75 ± 0,07 <i>p</i> < 0,05	7,28 ± 0,69 <i>p</i> < 0,01	7,45 ± 0,63 <i>p</i> > 0,05	14,56 ± 0,46 <i>p</i> < 0,05	35,88 ± 0,67 <i>p</i> < 0,05	19,67 ± 0,74 <i>p</i> < 0,05	15,53 ± 0,58 <i>p</i> < 0,01
	13	1,69 ± 0,05 <i>p</i> < 0,05	0,84 ± 0,04 <i>p</i> > 0,05	6,37 ± 0,59 <i>p</i> < 0,05	7,63 ± 0,74 <i>p</i> > 0,05	12,65 ± 0,52 <i>p</i> > 0,05	37,15 ± 0,63 <i>p</i> < 0,05	18,79 ± 0,81 <i>p</i> > 0,05	17,38 ± 0,47 <i>p</i> < 0,05

21	1,85 ± 0,05 $p > 0,05$	0,91 ± 0,05 $p > 0,05$	5,18 ± 0,42 $p > 0,05$	7,54 ± 0,82 $p > 0,05$	11,25 ± 0,47 $p > 0,05$	38,89 ± 0,81 $p > 0,05$	18,11 ± 0,72 $p > 0,05$	18,93 ± 0,63 $p > 0,05$
----	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

Выявленные изменения липидного компонента МЭ после токсического действия метгемоглобинообразователей явились следствием, по всей видимости, многофакторного воздействия на клетки красной крови и эритроцитарную мембрану в условиях интоксикации метгемоглобинообразователями. Считается, что важным механизмом модификации липидного компартмента МЭ является усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ферментативного гидролиза [3]. Наряду с активацией ПОЛ накопление в эритроцитах ионов Ca^{2+} — вторичного мессенджера — запускает совокупность процессов, к которым относятся активация Ca^{2+} -зависимых фосфолипаз, аминофосфолипидной транслоказы, протеаз, приводящих к нарушению структуры МЭ. Увеличение содержания фракции лизофосфатидилхолина и встраивание лизофосфолипидов в мембрану приводит к изменению упаковки липидных молекул мембраны, способствуя переходу липидного бислоя в монослой, активации проницаемости мембраны для ионов Na^+ и K^+ , образованию гидрофильных каналов и солюбилизации ферментов с последующей везикуляцией мембраны эритроцита, образованием эхиноцитов [8]. Поскольку фосфатидилэтаноламин играет важную роль в регуляции активности Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы [13], уменьшение его содержания в мембране может приводить к нарушению внутриэритроцитарного ионного гомеостаза. Кроме того, закономерным результатом уменьшения уровня фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина, богатых полиненасыщенными жирными кислотами, является снижение антиокислительной активности липидов мембраны эритроцитов, что усугубляет дисбаланс свободнорадикального окисления [6].

Структурная модификация липидной фазы МЭ может быть причиной нарушения ионной проницаемости, липид-липидных и липид-белковых взаимодействий, увеличения «жесткости» мембраны [4]. Исследование МЭ неполярным зондом пиреном, диффундирующим в ее гидрофобном компартменте, у крыс при метгемоглобинемиях, индуцированных НН и ФГ, позволило получить фактические доказательства нарушения структуры мембраны красных клеток крови. Было установлено, что средние значения отношения величин интенсивностей флуоресценции эксимерных и мономерных молекул пирена достоверно

ниже средней величины аналогичного показателя у животных контрольной группы, что указывало на повышение упорядоченности липидной фазы МЭ. Признаки повышения микровязкости липидного матрикса МЭ у экспериментальных животных после введения ФГ сохранялись в течение 21 сут (рис. 2).

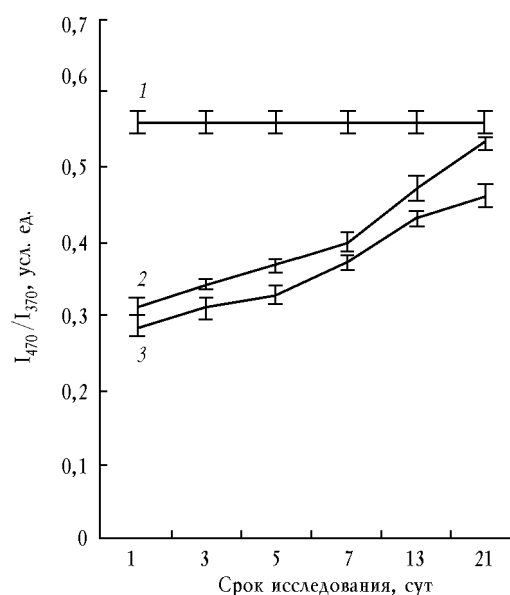


Рис. 2. Параметры эксимеризации зонда пирена при $\lambda_{\text{в}} = 340$ нм в мембране эритроцитов у крыс после острого воздействия нитрита натрия (НН) в дозе 90 мг на 1 кг массы животного и солянокислого фенилгидразина (ФГ) в дозе 150 мг 1 кг массы животного: 1 — контроль, 2 — после введения НН; 3 — после введения ФГ

Заключение

Приведенные выше результаты свидетельствуют о значительном нарушении липидного бислоя МЭ у животных при токсическом действии метгемоглобинообразователей. Изменения структуры эритроцитарной мембраны при метгемоглобинемиях, индуцированных действием нитрита натрия и солянокислого фенилгидразина в DL_{50} , носят однонаправленный характер и проявляются снижением абсолютного содержания общих липидов и фосфолипидов, нарушением липидного спектра — увеличением доли холестерина, лизофосфатидилхолина, сфингомиелина и фосфатидилсерина на фоне снижения содержания фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина, а также возрастанием микровязкости липидной фазы. Действие фенилгидразина оказывает более выраженный и продолжитель-

ный во времени мембранодестабилизирующий эффект. Важно подчеркнуть, что молекулярные нарушения МЭ, достигая своего максимального проявления в острый период метгемоглобинемии, носят стойкий характер, сохраняясь после ее ликвидации. Этот факт, на взгляд авторов настоящей статьи, следует учитывать при разработке патогенетически обоснованных стратегии и тактики коррекции развивающихся при отравлениях метгемоглобинообразователями гипоксических расстройств и связанных с ними осложнений.

Литература

1. Башарин В.А. Экспериментальная оценка состояния системы глутатиона и перекисного окисления липидов в различных органах и тканях при острых отравлениях 1,1-диметилгидразином и фенилгидразином: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2001. 24 с.
2. Биологические мембраны. Методы: Пер. с англ. / Под ред. Дж.Б. Финдлея, У.Г. Эванза. М.: Мир, 1990. 424 с.
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. 1998. № 7. С. 43—51.
4. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М.: Наука, 1980. 320 с.
5. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеидов. М.: Наука, 1989. 277 с.
6. Кальнова Н.Ю., Пальмитина Н.П. Изменение фосфолипидного состава и антиокислительной активности липи-

- дов эритроцитов при опухолях молочной железы и их радиационном лечении // Биохимия. 1980. Т. 45. № 9. С. 1646—1653.
7. Кушаковский М.С. Клинические формы повреждения гемоглобина. Л.: Медицина, 1968. 324 с.
8. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. 202 с.
9. Новицкий В.В., Шперлинг И.А., Жаткин О.А. и др. Изменения морфофункционального статуса эритроцитов при экспериментальных метгемоглобинемиях // Токсикол. вестн. 2004. № 1. С. 16—20.
10. Струков М.А. Кислородтранспортные системы при различных методах реанимации больных с тяжелым экзотоксическим шоком // Токсикол. вестн. 1999. № 2. С. 11—16.
11. Тино Г., Грини М.А. Транспорт газов к периферическим тканям и обратно. Патофизиология легких. 3-е изд., испр. М.; СПб.: БИНОМ: Невский диалект, 2001. С. 144—162.
12. Шперлинг И.А. Морфофункциональный статус эритроцитов при экспериментальных метгемоглобинемиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2002. 24 с.
13. Suju M., Davila M., Poleo G. et al. Phosphatidylethanol stimulates the plasma-membrane calcium pump from human erythrocytes // Biochem. J. 1996. V. 317. Pt. 3. P. 933—938.

Поступила в редакцию 25.08.2005 г.