

Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы

Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Федорова Т.С., Кравец Е.Б., Иванов В.В., Жаворонок Т.В., Часовских Н.Ю., Чудакова О.М., Бутусова В.Н., Яковлева Н.М.

Molecular disturbances of erythrocytes membrane during pathology of different genesis are the typical reaction of the organism: contours of the problem

Novitsky V.V., Ryazantseva N.V., Stepovaya Ye.A., Fyodorova T.S., Kravets Ye.B., Ivanov V.V., Zhavoronok T.V., Chasovskikh N.Yu., Choudakova O.M., Butusova V.N., Yakovleva N.M.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. и др.

В статье рассматриваются общие закономерности и особенности изменений структуры и функции мембраны эритроцитов при патологических процессах разного генеза. На основании данных литературы и собственных исследований делается заключение о существовании типовых молекулярных нарушений эритроцитарной мембраны при различных заболеваниях. Обсуждается вопрос о наличии генерализованного характера молекулярной модификации плазматических мембран при патологии разного генеза. Детально рассматриваются универсальные механизмы модификации структуры и функции клеточных мембран.

Ключевые слова: мембрана эритроцитов, типовые нарушения, универсальные механизмы модификации мембран.

General patterns and peculiarities of changes in structure and function of red blood cell's membrane during pathology of different genesis are considered in the article. Based on literature data and our own investigations one concludes concerning presence of typical molecular disturbances of erythrocyte's membrane in different diseases. But general character of molecular modification of plasmatic membrane during pathology of different genesis is controversial. Universal mechanisms of structural and functional modification of structure and function of cells' membrane are considered in details.

Key words: erythrocytes membrane, typical disturbances, universal mechanisms of the membrane modification.

УДК 616.155.1:577.2

Рассмотрение фундаментальных вопросов патофизиологии системы крови, составившее основу научного поиска профессора Д.И. Гольдберга, было сопряжено с изучением механизмов нарушения костномозгового компартмента эритрона и зрелых эритроцитов. Работы Д.И. Гольдберга и руководимого им коллектива ученых по выявлению закономерностей развития гемолитических анемий, механизмов радио- и химиочувствительности эритроидных клеток, изучению нормальных и патологических структур

эритроцитов сделали его одним из ведущих отечественных теоретиков-гематологов. Во многом это предопределило интерес последователей и учеников Даниила Исааковича к патологии системы красной крови.

Позднее, в конце 1990-х гг., на кафедре патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) было предпринято комплексное исследование закономерностей повреждения эритроцитов при различной патологии. Столь повы-

шенный интерес исследователей к эритроцитам обусловлен участием последних в процессах, связанных с поддержанием гомеостаза на уровне целого организма. Известно, что красные кровяные клетки помимо присущей им специфической газотранспортирующей функции наделены способностью принимать участие в регуляции кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса, микрореологического статуса крови, в иммунных реакциях, связывании и переносе инфектогенов и лекарственных веществ.

Накопленные к настоящему времени фактические данные позволяют утверждать, что эритроциты вовлекаются в патологический процесс не только при гематологических заболеваниях, но и претерпевают серьезные изменения структуры и функции при болезнях разного генеза [6, 18—23, 30, 33—39]. Предметом настоящего сообщения стало обсуждение проблемы вскрытия механизмов вовлечения в патологический процесс мембраны эритроцитов с позиции существования типовых неспецифических механизмов нарушения молекулярной организации плазматических мембран.

Универсальная реакция мембраны эритроцитов на развитие патологического процесса разного генеза

Одним из традиционных подходов патофизиологии, направленной на получение фундаментальных знаний об общих закономерностях и особенностях функционирования клеточных систем при патологии, является использование сравнительного анализа молекулярной организации и функции какой-либо клеточной структуры при болезнях разного генеза [12, 13]. Обращение к такой методологии позволило авторам настоящей статьи постулировать положение о существовании типовых нарушений мембраны эритроцитов при различных патологических процессах и состояниях. Выбор мембраны эритроцитов в качестве объекта исследования был продиктован тем, что ей присущи общие принципы молекулярной организации плазматических мембран. Поэтому закономерности изменений структуры и функции мембраны эритроцитов с определенной долей коррекции, обусловленной, прежде всего, видовой специфичностью клеток, могут быть экстраполированы на иные мембранные системы. Помимо этого, видимая простота организации эритроцита дает возможность изучать функциональные

свойства плазматической мембраны без помех, накладываемых внутриклеточными мембранными образованиями и органеллами [26].

Для аргументации вышеизложенного положения рассмотрим фактические данные, полученные ранее в лаборатории гематологии и биохимии ЦНИЛ СибГМУ. Неспецифические признаки вовлечения эритроцитарной мембраны в сложный комплекс изменений в организме, сопутствующих развитию опухолевого процесса, были обнаружены при обследовании больных со злокачественными опухолями различной локализации (рак легкого, опухоли головы и шеи, рак желудка, толстой и прямой кишки). Обращали на себя внимание выраженные нарушения липидного спектра (повышение уровня холестерина и лизофосфатидилхолина, снижение количества общих липидов и относительного содержания арахидоновой кислоты во фракциях фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина) мембраны эритроцитов, увеличение вязкости ее липидного бислоя, нарушение межмолекулярных белок-липидных и липид-липидных взаимодействий. Дезорганизация белкового состава мембраны красных кровяных клеток характеризовалась снижением содержания высокомолекулярных полипептидов, увеличением доли низкомолекулярных белков. Были установлены признаки нарушения функционирования катион-транспортирующих мембранных систем (снижение амплитуды и скорости гиперполяризации, увеличение скорости восстановления мембранного потенциала, снижение скорости Na^+/H^+ -обмена), а также дезорганизации поверхностной архитектоники эритроцитов [16, 23—25, 37—41].

Исследование структурно-метаболических свойств мембраны эритроцитов у детей, больных сахарным диабетом (СД) 1 типа, проведенное М.В. Колосовой и соавт. [7—9], выявило отчетливые молекулярные нарушения эритроцитарной мембраны. Изменения липидной фазы мембраны красных кровяных клеток характеризовались повышением содержания насыщенных жирных кислот при снижении уровня ненасыщенных компонентов во фракциях фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, увеличением микровязкости глубоких и модификацией наружных слоев мембраны, а также нарушением белок-липидных взаимодействий. Были установлены угнетение активности Ca^{2+} -АТФазы, уменьшение содержания спектрина при

увеличении доли белков полос 7, 8 в мембране эритроцитов и модификация поверхностного рельефа эритроцитарных клеток. При этом степень выраженности указанных нарушений структурно-метаболического статуса мембраны красных кровяных клеток у обследованных детей зависела от уровня метаболической компенсации СД 1 типа, длительности течения патологического процесса, а также наличия сосудистых осложнений [15, 16, 20].

Признаки дезорганизации структуры мембраны эритроцитов были выявлены у пациентов с острой пневмонией. Развитие воспалительного бронхолегочного процесса у детей сопровождалось нарушением состава липидов мембраны эритроцитов (возрастание содержания насыщенных жирных кислот при снижении уровня ненасыщенных во фракциях фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин), дезорганизацией белок-липидных контактов при увеличении упорядоченности липидных молекул и модификации поверхностных слоев мембраны клеток, изменением параметров Ca^{2+} -индуцированного гиперполяризационного ответа эритроцитов, снижением содержания спектрина, увеличением уровня низкомолекулярных белков в мембране, а также нарушением поверхностного рельефа красных клеток крови. Степень выраженности молекулярных нарушений эритроцитарной мембраны была наиболее значима у больных с осложненными формами пневмонии [6].

Кроме того, неспецифические изменения структурных и функциональных свойств мембраны эритроцитов были выявлены при хроническом бронхите, язвенной болезни желудка, атеросклеротическом поражении артерий конечностей, шизофрении, а также при невротических расстройствах и др. [16, 17, 27—29, 31, 32]. Обнаруженные однонаправленные изменения мембраны красных кровяных клеток при патологии разного генеза, вероятно, правильнее рассматривать с позиции биологической целесообразности эволюционно закрепленной универсальности реагирования плазматических мембран (на модели мембраны эритроцитов) на разнообразные патологические воздействия. Существование типовой реакции предполагает меньшую степень варьирования биологического ответа на действие патогенных факторов.

Носит ли молекулярная дезорганизация плазматических мембран при патологических процессах генерализованный характер?

При рассмотрении феномена структурной дезорганизации и функциональных нарушений плазматических мембран как универсальной реакции клеточных систем при патологических процессах разного генеза закономерен интерес к развитию синдрома генерализованной молекулярной модификации плазматических мембран различных клеточных систем, являющихся как мишенью непосредственного действия патогенных факторов, так и вовлеченных в каскад патологических изменений в условиях развития болезни.

Весьма интересные данные в рассматриваемом контексте были получены при оценке молекулярной организации и функционирования плазматических мембран разных клеточных систем при СД 1 и 2 типов. Так, молекулярные изменения плазматической мембраны лимфоцитов, эритроцитов и тромбоцитов при гипергликемии характеризовались дезорганизацией фосфолипидного спектра, изменением жирнокислотного состава фосфолипидов, увеличением содержания холестерина, нарушением взаимодействия фосфолипидного бислоя с цитоскелетом, а также трансмембранной асимметрии липидных и белковых молекул, возрастанием микровязкости липидного бислоя мембран, изменением активности ионтранспортирующих мембранных ферментных систем [47].

Рассмотрим молекулярные механизмы модификации плазматических мембран при хронической гипергликемии, характерной для сахарного диабета. Сегодня доказано, что хроническая гипергликемия инициирует возникновение изменений структуры и функций мембран клеток не только с помощью гликозилирования различных белков, но и ряда неспецифических механизмов, таких как активация свободнорадикального окисления. Гликозилирование белков при хронической гипергликемии является одним из источников активных форм кислорода, вызывающих окислительную модификацию белков и липидов мембран [1, 46]. Механизм интенсификации свободнорадикального окисления высокими концентрациями глюкозы включает активацию липоксигеназного пути, а ингибирование активности мембраносвязанных ферментов

происходит в результате нековалентного взаимодействия глюкозы с белками-ферментами [48]. Однако гипергликемия не является единственной причиной активации свободнорадикального окисления при СД. Высокий уровень малонового диальдегида в эритроцитах у больных СД 1 и 2 типов регистрируется и в условиях нормогликемии [43].

Окислительный стресс при сахарном диабете сопровождается увеличением содержания в мембране гидроперекисей фосфолипидов и уровня окисленной формы холестерина — 7-оксохолестерола, снижением содержания токоферола, изменением жирнокислотного состава фосфолипидов, активности ионотранспортирующих систем, образованием сшивков между молекулами белков и экстернализацией фосфатидилсерина на внешней стороне мембраны [54]. У больных сахарным диабетом в фосфолипидах мембраны клеток крови обнаруживается повышение содержания насыщенных и снижение уровня полиненасыщенных жирных кислот, а также увеличение микровязкости липидного бислоя и снижение активности мембраносвязанных ферментов (Na^+ , K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы) [45]. Возможным механизмом изменения жирнокислотного состава фосфолипидов мембраны эритроцитов при СД является хронически высокая активность перекисного окисления липидов (ПОЛ), субстратом для которого служат полиненасыщенные жирные кислоты. С другой стороны, высокий уровень свободнорадикального окисления в липидном бислое мембраны клеток может быть следствием увеличения содержания полиненасыщенных жирных кислот или дефицита антиоксидантов, главным образом, токоферола [1].

Снижение синтеза АТФ, наряду с возрастанием продукции активных форм кислорода и активацией пентозофосфатного шунта, при хронической гипергликемии приводит к снижению активности АТФ-зависимых аминофосфолипидтранслоказ, что может лежать в основе нарушения липидной асимметрии бислоя плазматических мембран и экстернализации фосфатидилсерина на поверхности клеток [42]. При СД в клетках отмечается нарушение ионного баланса и увеличение концентрации ионов Са, который может активировать Ca^{2+} -зависимую скрамблазу, что сопровождается повышенной экспрессией фосфатидилсерина на внешней стороне бислоя мембран [52]. Нарушение мембранной асимметрии фосфолипидов и сопровождающая ее экстернализация фосфатидилсерина

на внешней поверхности клеточной мембраны является сигналом узнавания для реализации фагоцитоза.

Важную роль в изменении белок-липидных взаимодействий при СД играет модификация белков путем образования в их молекулах поперечных сшивков, а также индуцированное окислительным стрессом неферментативное гликозилирование белков [51].

Существенное влияние на физико-химические свойства клеточных мембран при СД может оказывать инсулин. Действительно, гиперинсулинемия, развивающаяся у больных СД 2 типа, является дополнительным фактором, в результате действия которого резко активируются процессы ПОЛ, нарастает интенсивность процессов гликозилирования белков и аутоокисления моносахаров [11, 14]. При высоком уровне гормона наряду с повышением содержания кальция в клетках снижается текучесть мембраны эритроцитов [50]. Повышенная аккумуляция ионов Ca^{2+} в лимфоцитах у пациентов с СД 2 типа обусловлена снижением активности Ca^{2+} -АТФазы плазматической мембраны, модуляцией $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена и повышением входа ионов кальция через плазматическую мембрану.

Как видно из приведенных выше данных, при наличии специфичности эффекта первичных иницирующих факторов мембранодеструкции при СД очевидна значимая роль типовых механизмов повреждения плазматических мембран. Нарушения метаболизма, структуры и функции плазматических мембран клеток при действии длительной гипергликемии могут претендовать на некий «универсальный путь», определяемый неспецифическими молекулярными механизмами, вызывающими, с одной стороны, адаптацию к этому фактору, с другой — развитие осложнений при СД.

Влияние разных патогенных факторов приводит к запуску типовых механизмов модификации плазматических мембран

Интерпретации феномена дезорганизации молекулярной структуры как мембраны эритроцитов, так и плазматических мембран других клеточных систем при патологических процессах разного генеза заставляет затронуть некоторые общепатологические проблемы, традиционно возникающие при изучении повреждений клеток. Речь идет об общих закономерностях реагирования клеток на разнообразные

патогенные воздействия, а также о разворачивании типовых патологических процессов, реализуемых по единому сценарию практически независимо от первичного инициирующего фактора. По всей видимости, воздействие на клетки тканей и органов разных повреждающих факторов (токсические соединения, свободные радикалы, продукты липидной перекисидации, гипергликемия и т.д.) вызывает запуск универсального ответа вследствие действия сходных молекулярных механизмов повреждения при различных причинах, его вызвавших. К их числу относятся, прежде всего, интенсификация ПОЛ, окислительная модификация белковых молекул, активация эндогенных фосфолипаз и протеаз, снижение активности системы антиоксидантной защиты клетки. Инициация этих механизмов сопровождается неспецифическими изменениями структуры и функции клеточных мембран [18, 20, 44, 49].

Наиболее тяжелые последствия для клетки вызывает повреждение липидного бислоя мембраны вследствие активации процессов ПОЛ, действия мембранных фосфолипаз, механического (осмотического) растяжения мембраны, адсорбции на липидном слое полиэлектролитов, включая некоторые белки и пептиды. Процессу ПОЛ отводится роль механизма, обеспечивающего доступность липидных и белковых компонентов для действия фосфолипаз и протеаз. Активация ПОЛ затрагивает важнейшие физико-химические свойства мембран — проницаемость, вязкость, фазовое состояние [3]. Усиление ПОЛ клеточных мембран приводит к уплотнению либо деструкции липидного бислоя, повышению его микровязкости, сокращению площади белок-липидных контактов, нарушению функциональной активности ферментов, изменению мембранной проницаемости и поверхностного заряда, нарушению функционального состояния мембрано-рецепторного комплекса. Процесс ПОЛ играет роль механизма, обеспечивающего доступность липидно-белковых компонентов мембран клеток соответственно для фосфолипаз и протеаз. Возникает «порочный круг»: патогенный фактор (например, недостаток O_2) нарушает энергетический обмен и стимулирует свободнорадикальные процессы в клетке, а активация свободнорадикального окисления приводит к повреждению мембран и усугубляет дефицит энергии. Таким образом, отмечается уменьшение уровня макроэргов, накопление в клетках ионов Ca^{2+} ,

так как снижение уровня АТФ приводит к выключению ионных насосов и поступлению ионов кальция из межклеточной среды, а также активация мембраносвязанных фосфолипаз, гидролиз части фосфолипидов, увеличение проницаемости мембран [3, 4, 21].

Течение свободнорадикальных реакций в липидной компоненте мембраны контролируется структурным состоянием мембранных белков. Структурное же состояние мембранных липидов, напротив, определяет ход свободнорадикальных реакций в мембранных белках. В свою очередь, активация ПОЛ индуцирует изменение молекулярной структуры мембраны клеток: нарушаются липид-липидные, а также липид-белковые взаимодействия, изменяется активность мембраносвязанных энзимов, в частности, Na^+, K^+ -АТФазы [2—5, 10]. Однако исходя из положения о недоступности для активных форм кислорода в условиях сохранной структуры биомембраны составляющих ее липидов, а также о наличии мощной антиоксидантной системы клетки, способной ингибировать перекисное окисление липидов на самых ранних этапах его развития, причины избыточной перекисидации следует искать в первичности нарушений структуры биомембраны с пространственной дезориентацией их белково-липидных комплексов и вторичности развития в мембранах ПОЛ.

Дезорганизация липидного матрикса мембраны может быть обусловлена внутриклеточной аккумуляцией ионов кальция. При этом не исключается прямое взаимодействие Ca^{2+} с липидными молекулами [4]. С другой стороны, увеличение концентрации Ca^{2+} приводит к активации Ca^{2+} -зависимой фосфолипазы A_2 , результатом действия которой является накопление в мембранах лизофракций фосфолипидов и свободных жирных кислот. Все это, а также угнетение аминокислотной трансферазы и активирование фосфолипидной скрамблазы, закономерные в условиях накопления в клетке Ca^{2+} , нарушает характерную для нормы трансбиллоидную асимметрию фосфолипидов, индуцируя, в частности, Ca^{2+} -зависимый переход фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина во внешний монослой мембраны [53].

Установлено, что при активации перекисного окисления липидов и нарушении антиоксидантной защиты клеток основными мишенями гидроксильных радикалов служат липиды мембраны и нуклеиновые кисло-

ты. Однако механизм повреждающего действия свободных радикалов в ряде случаев может быть связан и с окислительной модификацией клеточных, в том числе мембранных, белков [4]. Окислительная модификация полипептидов сопровождается либо образованием белковых агрегатов за счет межмолекулярных связей, в частности дисульфидных, либо фрагментацией белков с распадом на низкомолекулярные компоненты. Измененные таким образом структуры белков становятся более подверженными протеолитической деградации. Возрастание активности протеаз происходит при участии различных регуляторных факторов, таких, например, как ионы кальция. Рассогласованность функционирования сложной системы Ca^{2+} -связывающих и Ca^{2+} -транспортирующих механизмов закономерно приводит к нарушению внутриклеточного кальциевого гомеостаза, вызывая искажение регуляторной функции Ca^{2+} с множественными патологическими изменениями и необратимыми метаболическими сдвигами, губительными для клетки. Модулирующее действие на активность Ca^{2+} -АТФазы оказывают фосфолипиды (особенно фосфатидилинозитолы), различные ионы, цАМФ-зависимая протеинкиназа и протеинкиназа С, ограниченный протеолиз [4]. Кроме того, приобретаемое клетками при дисфункции Ca^{2+} -АТФазы повышенное содержание кальция является причиной увеличения активности целого комплекса ферментных систем, активируемых Ca^{2+} , включая Ca^{2+} -зависимые протеазы, интенсификация которых способствует деградации белков. При физиологических концентрациях кальция основная роль в регуляции состояния белков клеточной мембраны отводится реакциям фосфорилирования — дефосфорилирования. Нарушение фосфорилирования чаще всего связано с изменением первичной структуры белков, сниженной активностью протеинкиназ, а также недостатком АТФ. Модификация белковых компонентов сопровождается изменениями организации мембраны, в том числе и нарушением подвижности мембранных полипептидов, повышенной чувствительностью белков к протеолизу и конформационным изменениям.

Таким образом, очевидно, что развитие различных по патогенезу патологических процессов и состояний сопровождается молекулярными изменениями плазматических мембран клеток, являющихся как непосредственной мишенью повреждающего действия па-

тогенных факторов, так и вовлеченных в патологический процесс в связи с инициацией универсальных механизмов повреждения клетки (дефицит энергопродукции, интенсификация процессов свободнорадикального окисления, активация фосфолипаз, протеаз, нарушение ионного гомеостаза и др.). Сложность установления причинно-следственных связей между различными параметрами, характеризующими состояние мембран и метаболизм клеток, а также оценки удельного веса отдельных молекулярных механизмов в реализации мембранодеструктивных процессов обусловлены тесной взаимосвязью данных факторов между собой. Однако получение обобщающих положений о базисных механизмах и общих закономерностях реагирования разнообразных клеточных систем при патологии разного генеза не только сулит успех для понимания общебиологических законов развития патологических процессов, но и позволяет по-новому взглянуть на методологию их коррекции. Конечной целью познания ключевых универсальных механизмов повреждения мембран может явиться разработка патогенетически обоснованной стратегии восстановления функциональных свойств клеток при патологии.

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета // Проблемы эндокринологии. 2000. Т. 46. № 6. С. 29—34.
2. Болдырев А.А. Биологические мембраны и транспорт ионов. М.: Изд-во МГУ, 1985. 93 с.
3. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов // Патолог. физиология и эксперим. терапия. 1989. № 4. С. 7—19.
4. Геннис Р. Биомембраны: Молекулярная структура и функция. М.: Мир, 1997. 624 с.
5. Заводник И.Б., Лапина Е.А., Брышевская М. Эффект свободных жирных кислот на состояние липидного и белкового компонентов мембран // Биолог. мембраны. 1995. № 5. С. 516—523.
6. Колосова М.В. Структурно-метаболический статус эритроцитов и механизмы нарушения периферического звена эритрона у детей с острой пневмонией и в период реконвалесценции: Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1991. 203 с.
7. Колосова М.В., Новицкий В.В., Кравец Е.Б. и др. Особенности поверхностной архитектоники и ультраструктуры эритроцитов периферической крови у детей, больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Клинич. лаб. диагностика. 1997. № 9. С. 16—18.

8. Колосова М.В., Новицкий В.В., Степовая Е.А. Состав липидов мембран эритроцитов и их биофизические характеристики у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом в процессе терапии // Клинич. лаб. диагностика. 2001. № 1. С. 10—12.
9. Колосова М.В., Новицкий В.В., Степовая Е.А., Кравец Е.Б. Белковый спектр и состояние липидного бислоя мембран эритроцитов у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом (по данным электрофореза в полиакриламидном геле и флюоресцентного зондирования) // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2000. № 3. С. 306—309.
10. Конев С.В. Структурная лабильность биологических мембран и регуляторные процессы. Минск: Наука и техника, 1987. 240 с.
11. Кратнов А.Е. Атеросклероз и ИБС: роль окислительного стресса. Ярославль, 2003. 196 с.
12. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляционная патология. М.: Медицина, 2002. 632 с.
13. Крыжановский Г.Н. Некоторые общебиологические закономерности и базовые механизмы развития патологических процессов // Арх. патологии. 2001. № 6. С. 44—49.
14. Ланкин В.З., Тихазе А.Г., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. 2000. № 7. С. 48—61.
15. Новицкий В.В., Колосова М.В., Кравец Е.Б. и др. Структурно-метаболический статус и функциональные особенности эритроцитов при инсулинзависимом сахарном диабете у детей // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1999. № 9. С. 347—351.
16. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В. Структурная дезорганизация мембраны эритроцитов как универсальная типовая реакция целостного организма при болезнях дизрегуляции // Дизрегуляционная патология / Под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002. С. 395—405.
17. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В. Структурно-метаболические особенности мембраны эритроцитов у больных параноидной шизофренией в условиях психофармакотерапии // Эксперим. и клинич. фармакология. 2002. № 6. С. 19—22.
18. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Вечерский Ю.Ю. и др. Патоморфоз эритроцита у больных с приобретенными пороками сердца и в условиях их хирургической коррекции // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2004. Т. 137. № 3. С. 336—340.
19. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Кублинская М.М. и др. Изменения белкового и липидного составов мембраны эритроцитов при нормальном старении и болезни Альцгеймера // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2002. Прил. 1. С. 92—95.
20. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. и др. Клинический патоморфоз эритроцита: Атлас. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2003. 208 с.
21. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. 202 с.
22. Новицкий В.В., Соколов А.Г., Рязанцева Н.В. Роль изменений эритроцитов при хронических окклюзионных заболеваниях артерий нижних конечностей // Клинич. медицина. 2000. № 6. С. 36—39.
23. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Баженова Н.Г. и др. Липидный спектр мембран эритроцитов у онкологических больных // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1998. № 8. С. 204—206.
24. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Батухтин А.В. Характеристика состояния мембран эритроцитов больных со злокачественными новообразованиями по данным флюоресцентного зондирования // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1999. № 8. С. 226—229.
25. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Гольдберг В.Е. и др. Эритроциты и злокачественные новообразования. Томск: СТТ, 2000. 288 с.
26. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина, 1987. 192 с.
27. Рязанцева Н.В. Структурные нарушения в мембранах эритроцитов при психических расстройствах // Нейрофизиология. 2000. № 3. С. 259—261.
28. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Структурно-метаболический статус и функциональные свойства эритроцитов при шизофрении // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. № 6. С. 36—42.
29. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Структурные нарушения и изменения активности Na^+ , K^+ -АТФазы в мембране эритроцитов у пациентов с невротическими расстройствами // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2002. № 7. С. 85—88.
30. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Агарков А.П., Степовая Е.А. Патология клеточных мембран при шизофрении. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. 126 с.
31. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Кублинская М.М. Изменения липидной фазы мембраны эритроцитов при параноидной шизофрении // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2002. № 1. С. 98—101.
32. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Прокопьева В.Д. и др. Структурные особенности мембран эритроцитов у больных шизофренией // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2001. Прил. 1. С. 81—84.
33. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Рязанцев В.П., Бычков А.В. Влияние ожоговой травмы на эритроциты // Гематология и трансфузиология. 2002. № 1. С. 25—29.
34. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Степовая Е.А., Ткаченко С.Б. Эритроцит при патологии: размышления у электронного микроскопа // Арх. патологии. 2004. № 3. С. 53—61.
35. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии // Успехи физиол. наук. 2004. № 1. С. 53—65.
36. Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Колосова М.В., Новицкий В.В. Типовая реакция периферического звена эритроцита при патологических процессах // Бюл. сиб. медицины. 2001. № 1. С. 29—35.
37. Степовая Е.А., Новицкий В.В., Гольдберг В.Е. и др. Особенности состояния мембран и метаболизма эритроцитов у больных раком легкого // Вопр. онкологии. 2004.

- Т. 50. № 1. С. 63—67.
38. Степовая Е.А., Новицкий В.В., Рязанцева Н.В. и др. Механизмы развития анемии при раке желудка // *Вопр. онкологии*. 2004. Т. 50. № 2. С. 208—213.
 39. Степовая Е.А., Новицкий В.В., Рязанцева Н.В. и др. Роль нарушений структуры мембраны и метаболизма эритроцитов в развитии анемии у больных со злокачественными новообразованиями // *Гематология и трансфузиология*. 2003. Т. 48. № 5. С. 11—17.
 40. Степовая Е.А., Новицкий В.В., Рязанцева Н.В. и др. Структура и свойства липидного бислоя мембран эритроцитов у больных со злокачественными новообразованиями // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2003. Т. 136. № 11. С. 553—557.
 41. Степовая Е.А., Часовских Н.Ю., Новицкий В.В. и др. Обратимая агрегация эритроцитов у онкологических больных // *Клинич. лаб. диагностика*. 1998. № 6. С. 21—22.
 42. Banerjee T., Kuypers F.A. Reactive oxygen species and phosphatidylserine externalization in murine sickle red cells // *Br. J. Haematol.* 2004. V. 124. № 3. P. 391—402.
 43. Griesmacher A., Kindhauser M., Andert S.E. et al. Enhanced serum levels of thiobarbituric acid reactive substances in diabetes mellitus // *Am. J. Med.* 1995. V. 98. P. 469—475.
 44. Kiefer C.R., Snyder L.M. Oxidation and erythrocyte senescence // *Curr. Opin. Hematol.* 2000. V. 7. № 2. P. 113—116.
 45. Konukoglu D., Ackay T., Dincer Y. et al. The susceptibility of red blood cells to autooxidation in type 2 diabetic patients with angiopathy // *Metabolism*. 1999. V. 48. P. 1481—1484.
 46. Mawatari S., Saito K., Murakami K. Absence of correlation between glycated hemoglobin and lipid composition of erythrocyte membrane in type 2 diabetic patients // *Metabolism*. 2004. V. 53. № 1. P. 123—127.
 47. Muzulu S.I., Bing R.F., Norman R.I., Burden A.C. Human red cell membrane fluidity and calcium pump activity in normolipidaemic type II diabetic subjects // *Diabet Med.* 1994. V. 11. № 8. P. 763—767.
 48. Pajeswari P., Natarajan R., Nadler J.L. et al. Glucose induces lipid peroxidation and inactivation of membrane-associated ion transport enzyme in human erythrocytes in vivo and in vitro // *J. Cell. Physiol.* 1991. V. 149. P. 100—109.
 49. Sushil J.K. Evidence for membrane lipid peroxidation during the in vivo aging of human erythrocytes // *Biochim. Biophys. Acta: Biomembranes*. 1988. V. 937. № 2. P. 205—210.
 50. Tsuda K. Insulin and membrane microviscosity of erythrocytes as risk factors for stroke // *Stroke*. 2003. V. 34. № 12. P. 225—226.
 51. Waczulikova I., Sikurova L., Carsky J. et al. Decreased fluidity of isolated erythrocyte membranes in type 1 and type 2 diabetes. The effect of resorcyldene aminoguanidine // *Gen Physiol Biophys.* 2000. V. 19. № 4. P. 381—392.
 52. Wahid S.T., Marshall S.M., Thomas T.H. Increased platelet and erythrocyte external cell membrane phosphatidylserine in type 1 diabetes and microalbuminuria // *Diabetes Care*. 2001. V. 24. № 11. P. 2001—2003.
 53. Woon L.A., Holland J.W., Kable E.P., Roufogalis B.D. Ca²⁺ sensitivity of phospholipid scrambling in human red cell ghosts // *Cell Calcium*. 1999. V. 5. № 4. P. 313—320.
 54. Yamagawa K., Takeda H., Egashira T. et al. Changes in antioxidative mechanisms in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Investigation of the redox dynamics of alpha-tocopherol in erythrocyte membranes // *Gerontology*. 2001. V. 47. P. 150—157.

Поступила в редакцию 12.04.2006 г.