

ВЛИЯНИЕ ПЕРФТОРАНА НА МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМИ ИМПУЛЬСАМИ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ

В. В. Мороз, Е. К. Козлова, М. С. Богусевич, П. Ю. Алексеева, А. М. Черныш

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии РАМН,
Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, физический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова

Effect of Perfluorane on Electric Pulse-Modified Red Blood Cell Membranes

V. V. Moroz, Ye. K. Kozlova, M. S. Bogushevich, P. Yu. Alekseyeva, A. M. Chernysh

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences;
I. M. Sechenov Moscow Medical Academy; Faculty of Physics, M. V. Lomonosov Moscow State University

В клинической медицине в качестве плазмозаменителя используют перфторан, как противошоковое, противоишемическое и кардиопротекторное средство с функцией переноса O_2 и CO_2 . В работе изучали взаимодействие частиц перфторана с мембранами эритроцитов крови человека. В эксперименте мембраны эритроцитов модифицировались импульсным электрическим полем. Индуцированная калиброванная электропорация мембран позволяла выделить «замаскированные» эффекты действия перфторана на клетки крови. В качестве источника импульсного электрического поля использовался клинический дефибриллятор. Электрический импульс подводился к титановым электродам, которые помещались в кварцевую кювету с суспензией эритроцитов. В кювету добавляли перфторан в концентрациях 5–100 мкл на мл суспензии. Результаты оценивали по оптической плотности суспензии до и после воздействия перфторана и импульсного электрического поля. Проведено более 450 опытов в трёх сериях. В первой изучали действие перфторана при концентрациях 10–100 мкл/мл на модифицированные мембраны эритроцитов, во второй — комбинированное действие перфторана со вторым электрическим импульсом, в третьей — действие перфторана при концентрациях 5, 25 и 100 мкл/мл на мембрану при комбинированном воздействии импульсного электрического поля положительного и отрицательного направлений. В первой и второй сериях опытов показан укрепляющий (замедляющий скорость гемолиза) эффект действия перфторана при малых его концентрациях и разрушающий эффект при больших. Воздействие электрическими полями разных направлений во второй и третьей сериях позволяло менять вектор сдвига заряженных частиц перфторана по отношению к клеткам крови и выявить ряд сложных нелинейных эффектов их взаимодействия. В работе обсуждаются возможные механизмы взаимодействия перфторана с мембранами эритроцитов, связанные со структурной, зарядовой, электрохимической асимметричностью системы «мембрана — перфторан».

As a plasma substitute clinical medicine uses perfluorane that is an antishock, antiischemic, and cardioprotective agent having a function of transferring O_2 and CO_2 . The authors have investigated the interaction of perfluorane particles with human erythrocytic membranes. The erythrocytic membranes were modified with an impulse electrical field in the experiment. The induced calibrated electroporation of the membranes permitted the detection of the masked effects of perfluorane on blood cells. A clinical defibrillator was used as a source of an impulse electrical field. An electrical impulse was applied to the titanium electrodes placed into the quartz cuvette containing a red blood suspension. Perfluorane was added at concentrations of 5–100 μ l/ml of the suspension. The results were assessed by the optical density of the suspension before and after the action of perfluorane and the impulse electrical field. More than 450 experiments were carried out in three series. The authors studied the effect of perfluorane at concentrations of 10–100 μ l/ml on the modified erythrocytic membranes in the first series, the combined effect of the agent and the second electrical impulse in the second series, and the effect of perfluorane at concentrations of 5, 25, and 100 μ l/ml on the membrane upon combined exposures to positive and negative impulse electrical field in the third series. The first and second series of experiments indicated the strengthening (decelerating the rate of hemolysis) effect of perfluorane administered at small concentrations and its damaging effect given at high concentrations. Exposure to electrical fields of different directions in the second and third series made it possible to change the shear vector of charged perfluorane particles against the blood cells and to reveal a number of composite nonlinear effects of their interaction. The paper discusses the possible mechanisms of interaction of perfluorane with erythrocytic membranes, which are associated with the structural, charge, and electrochemical asymmetry of the membrane-perfluorane system.

В конце XX века практическая медицина получила новый отечественный полифункциональный препарат на основе перфторуглеродов — перфторан, который создавался как кровезаменитель с газотранспортной функцией. Перфторан, обладает цитопротекторными, иммуномодуляторными

свойствами. Это позволяет улучшать реологию крови, гемодинамику, тканевой метаболизм, диффузию газов, транспорт кислорода, уменьшать отёк эндотелия сосудов, повышать эластичность эритроцитов [1, 2, 3, 4].

Изучение механизмов взаимодействия мембран эритроцитов и частиц перфторана в эксперименте является актуальной научной и практической задачей. Однако, решение этой задачи затруднено тем, что ряд эффектов взаимодействия этих структур проявляются не сразу после введения перфторана в суспензию крови, а лишь спустя сутки и более [5, 6, 7]. Изучаемый эффект оказывается «замаскированным». За это время исходная суспензия крови может изменить собственные параметры. Выделить результат прямого действия перфторана на мембраны эритроцитов на фоне изменившихся параметров системы весьма затруднительно, а зачастую невозможно. Вместе с тем, у больного могут быть и скрытые повреждения эритроцитов, вызванные химическими веществами, ионизирующими излучениями, которые могут проявляться при действии импульсного электрического поля. В литературе нет пока данных о влиянии перфторана на клетки в этих случаях.

Однако, в клинической практике встречаются ситуации, когда (на фоне введенного в кровь пациента перфторана) возникает необходимость проведения электрической дефибрилляции сердца [8, 9, 10–12, 13] и используются дефибрилляторы, генерирующие импульсы моно- и биполярной формы.

Цель работы. Изучение в эксперименте действия перфторана в различных концентрациях на мембраны эритроцитов крови человека, модифицированные электрическими импульсами разной полярности.

Материалы и методы

В экспериментах использовали суспензию эритроцитов человека с концентрацией 0,05 мл крови в 1 мл физиологического раствора, что соответствовало 230 млн эритроцитов в 1 мл суспензии. В суспензию добавляли перфторан в концентрации 5–100 мкл на 1 мл суспензии. Использовали перфторан научно-производственной фирмы «Перфторан», г. Пущино. При концентрации 10 мкл/мл на эритроцит приходилось около 10^5 частиц перфторана.

Для регистрации влияния перфторана эритроциты подвергались действию импульсного электрического поля (ИЭП), которое вызывало электропорацию их мембран. Электропорация — нарушение структуры мембран (образование пор) в результате воздействия электрического поля. Когда напряженность электрического поля превышает критическую величину, возникает электрический пробой мембран, в результате чего и происходит электропорация. Электропорация позволяла выделить «замаскированные» эффекты взаимодействия системы мембрана — перфторан. Известно, что характеристики суспензии, а так же действие физических факторов на неё, зависят от температуры раствора. Поэтому была проведена серия (140 опытов) для определения оптимальной методики эксперимента. В результате опыты проводили через 1 час после приготовления суспензии при температуре 20° С. Перфторан добавляли в суспензию за 15 минут до электропорации. Во всех опытах суспензию термостатировали. Перед электропорацией и перед измерением оптической плотности суспензию перемешивали.

За время эксперимента контрольная суспензия не меняла исходные характеристики.

В качестве источника ИЭП использовали клинический дефибриллятор Lifepak-7 (USA). Электрический импульс подводили к титановым электродам, которые помещались в кварцевую кювету. В неё наливали 3 мл суспензии. Расстояние между силовыми электродами 1,7 см, ширина кюветы 3 см, высота суспензии 0,4 см. Electroды полностью покрывали боковые стенки кюветы, что обеспечивало однородность создаваемого электрического поля в растворе. Во всех сериях опытов контролировали величину напряженности внешнего поля с помощью измерительных иглоок. Измерительные иглоки также использовали для оценки однородности поля в объеме суспензии. Для этого подавали контрольное переменное поле на силовые электроды и измеряли разность потенциалов между иглоками, устанавливая их в разных секторах кюветы. По объему кюветы неоднородность электрического поля не превышала 0,1 в/м. Напряженность поля в растворе определялась энергией импульса, задаваемой дефибриллятором и сопротивлением раствора 100 Ом. Добавление перфторана не меняло сопротивление раствора. Для энергии импульса 230 Дж амплитуда напряжения импульса составила 2900 В, что соответствовало напряженности ИЭП в растворе 1700 В/см. Длительность импульса 9–10 мс.

Результаты воздействия оценивали по оптической плотности суспензии, которую измеряли с помощью стандартного фотоэлектрического колориметра. Величина оптической плотности суспензии эритроцитов на длине волны 760 нм определяется числом рассеивающих центров. При малых концентрациях эритроцитов оптическая плотность прямо пропорциональна их концентрации в суспензии. Добавление перфторана не меняло оптическую плотность исходного раствора. График зависимости изменения числа эритроцитов от времени, в дальнейшем, будем называть кинетической кривой.

Всего проведено 465 опытов, разделённых на три серии. Во всех опытах изучали действие перфторана различных концентраций на мембраны эритроцитов, модифицированных различными сочетаниями электрических импульсов. Результаты всех опытов обработаны с помощью методов математической статистики.

В первой серии изучали действие перфторана при концентрациях 10 и 100 мкл/мл на мембраны эритроцитов, модифицированные одним электрическим импульсом. В качестве контрольных использовали кинетические кривые для системы «исходная мембрана (без воздействия электрического импульса) — перфторан» и системы «модифицированная мембрана электрическим импульсом без перфторана».

Во второй серии проведено исследование действия перфторана на мембрану, модифицированную двумя однополярными электрическими импульсами.

В третьей серии исследовали действие перфторана при концентрациях 10, 25 и 100 мкл/мл на мембрану, модифицированную двумя разнополярными электрическими импульсами.

В первой и второй сериях опытов показан укрепляющий (замедляющий скорость гемолиза) эффект действия перфторана при малых его концентрациях и разрушающий эффект при больших. Воздействие ИЭП разных полярностей в комбинации с различными концентрациями перфторана во второй и третьей сериях позволяло менять вектор сдвига заряженных частиц по отношению к клеткам крови, что дало возможность получить дополнительную информацию о механизмах взаимодействия перфторана с мембраной.

Результаты и обсуждение

I. Действие перфторана на исходные и модифицированные мембраны эритроцитов одним импульсом.

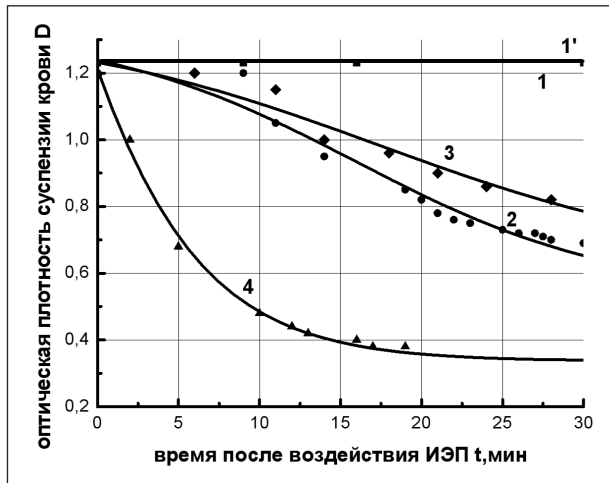


Рис. 1. Зависимость оптической плотности D от времени (кинетические кривые уменьшения числа эритроцитов).

1 — перфторана в концентрации 10 мкл/мл, 1' — перфторана в концентрации 100 мкл/мл, 2 — импульсного электрического поля (энергия импульса 230 Дж), 3 — перфторана 10 мкл/мл суспензии и импульсного электрического поля (энергия импульса 230 Дж), 4 — перфторана 100 мкл/мл суспензии и импульсного электрического поля (энергия импульса 230 Дж).

На рис. 1 показан эффект «маскировки» действия перфторана на мембрану эритроцита. Оптическая плотность суспензии с перфтораном (кривая 1) не менялась, то есть действие перфторана на мембраны не наблюдалось. На рисунке представлены первые 30 минут, в дальнейшем эта прямая сохранялась в течение нескольких суток. Гемолиз эритроцитов, модифицированных только электрическим импульсом, идёт по кривой 2. Следовательно, при модификации мембраны электрическим импульсом кинетические кривые для суспензии с перфтораном должны были бы идти так же по кривой 2. Однако процесс идёт иным образом — по кривым 3 и 4. Добавление перфторана в суспензию крови вызывало его скрытое действие на мембраны эритроцитов: кривая 3 — укрепляющее, кривая 4 — разрушающее, которые на кривой 1 не регистрировались в течение длительного времени. Такие же эффекты «маскировки» можно увидеть во всех сериях опытов, представленных в работе, а так же в работах [5, 6, 7].

Из приведённых данных следует, что в первые 10–15 минут $V_{\Pi} = 0$ и выполняется неравенство: $V_{\Pi+E} > V_E$ для большой концентрации перфторана (кривая 4) и $V_{\Pi+E} < V_E$ для малой концентрации (кривая 3), где V_{Π} — скорость уменьшения числа эритроцитов в суспензии с перфтораном, V_E — средняя скорость уменьшения числа эритроцитов в результате действия одного модифицирующего электрического импульса на суспензию без перфторана, $V_{\Pi+E}$ — средняя скорость уменьшения числа эритроцитов в результате действия перфторана на модифицированную мембрану одним импульсом. Усреднение производилось в промежутке вре-

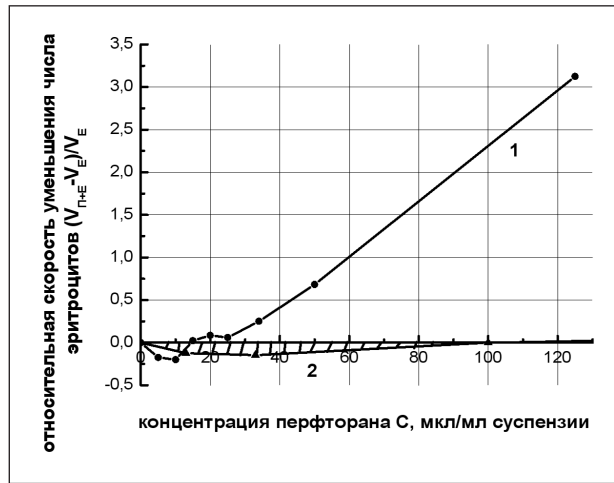


Рис. 2. Зависимость относительной скорости уменьшения числа эритроцитов от концентрации добавленного перфторана до (кривая 1) и после (заштрихованная область 2) воздействия импульсным электрическим полем (энергия импульса 230 Дж).

мени 0–15 минут. После 15 минут число эритроцитов (кривая 4) уменьшалось до стационарного уровня ($D < 0,38$). Кривые 2 и 3 также выходили на стационарный уровень, но за значительно большее время. В опытах замедляющий эффект составлял 12–25%, а ускоряющий более 400%.

Если перфторан добавляли в суспензию после импульсного электрического воздействия, то наблюдали замедляющее действие перфторана вплоть до его концентрации 500 мкл/мл суспензии. На рис. 2 представлены зависимости относительной скорости уменьшения числа эритроцитов от концентрации перфторана добавленного до электропорации (кривая 1) и после (заштрихованная область 2). По оси ординат отложена нормированная по V_E разность скоростей $V_{\Pi+E} - V_E$: $(V_{\Pi+E} - V_E)/V_E$. Эти два способа не эквивалентны. Введение перфторана после подачи электрического поля не приводило к ускорению гемолиза.

II. Действие перфторана на мембраны, модифицированные одним и двумя электрическими импульсами.

Эффективность действия физико-химического фактора на суспензию крови определяется скоростью уменьшения числа эритроцитов в результате гемолиза, вызванного этим фактором. Эффективность действия перфторана при модификации мембран двумя импульсами была выше, чем для одного. Как и в случае с одним импульсом, эффективность действия перфторана зависела от его концентрации. При малых концентрациях перфторана ($C = 10$ мкл/мл суспензии) наблюдался укрепляющий эффект: $V_{\Pi+E} < V_E$. При больших концентрациях — разрушающий: $V_{\Pi+E} > V_E$.

На рис. 3 представлены относительные скорости $(V_{\Pi+E} - V_E)/V_E$ для одного (кривая 1), для двух монополярных (кривая 2) и для двух разно-



Рис. 3. Зависимость относительной скорости от концентрации добавленного перфторана для одного (кривая 1), двух монополярных (кривая 2) и для двух разнополярных (кривая 3) импульсов электрического поля.

полярных (кривая 3) модифицирующих импульсов. Замедляющий эффект при малых концентрациях перфторана был сильнее выражен для двух электрических импульсов, чем для одного:

$$(V_{\text{п+е}} - V_E)/V_E|_2 > (V_{\text{п+е}} - V_E)/V_E|_1.$$

Замедляющее действие перфторана составило 12–25% при действии одиночного модифицирующего импульса (рис. 3, кривая 1) и увеличивалось до 40% при действии двух импульсов (рис. 3, кривые 2 и 3). При действии разнополярных импульсов перфторан вызывал больший замедляющий эффект на 10% по сравнению с действием двух монополярных импульсов. Зная скорость процесса в результате действия двух импульсов V и скорость в результате действия первого импульса V_1 , можно рассчитать скорость процесса в результате действия второго импульса V_2 : $V_2 = V - V_1$.

При действии двух импульсов на систему «кровь-перфторан» эффективность первого и второго импульсов определялась концентрацией перфторана (рис. 4, а). При концентрации перфторана $C = 0$ эффективность второго импульса в данных опытах была всегда больше эффективности первого импульса. Для второго импульса другой полярности эффективность воздействия была еще выше [9]. При малой концентрации $C = 10$ мкл/мл эффективность второго монополярного импульса выше, чем эффективность первого. Эффективность второго импульса другой полярности практически равна эффективности первого импульса.

При больших концентрациях перфторана $C = 100$ мкл/мл во всех опытах эффективность воздействия второго импульса была меньше, чем первого. При действии второго импульса в 30% опытов сохранялся ускоряющий эффект перфторана, хотя для второго импульса он составлял лишь 1,5 в отличие от 6 для первого импульса

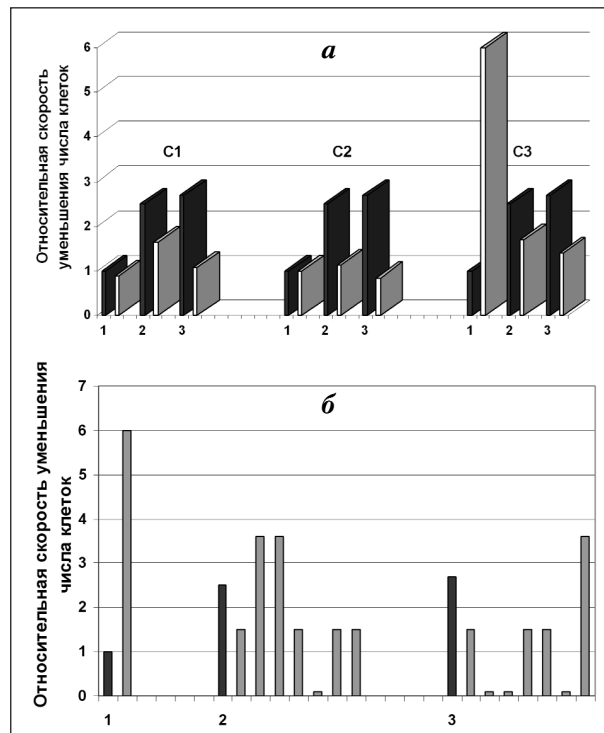


Рис. 4. Относительная скорость изменения числа клеток при воздействии.

1 — первого модифицирующего, 2 — второго монополярного и 3 — второго разнополярного импульсов электрического поля. Эритроциты в суспензии крови (столбцы черного цвета) и в суспензии крови с добавлением перфторана (серые столбцы).

а — характерные значения для $C_1 = 10$ мкл/мл, $C_2 = 25$ мкл/мл, $C_3 = 100$ мкл/мл. За единицу принята эффективность воздействия одним импульсом на суспензию крови без добавления перфторана.

б — статистический ансамбль данных семи опытов для концентрации перфторана 100 мкл/мл суспензии.

(рис. 4, б). В остальных опытах наблюдался замедляющий эффект перфторана для второго импульса. В ряде случаев эффективность действия второго импульса близка к 0. Это связано с предысторией процессов в результате воздействия первого импульса, изменившего свойства мембраны.

На мембраны эритроцитов, находящихся в суспензии крови действовали два первичных фактора: перфторан и модифицирующее импульсное электрическое поле. Модификация мембран позволяла проявить эффекты скрытого действия перфторана на мембраны эритроцитов, которые в обычных условиях наблюдаются лишь через 2–4 суток. Но за столь длительное время изменяются собственные свойства суспензии, и поэтому идентифицировать специфическое действие перфторана невозможно. Для более полного представления о протекании исследуемых процессов модифицированные мембраны подвергались последующему комбинированному воздействию перфторана и второго импульса электрического поля. Направление второго импульса в ряде опытов меняли на противоположное.

При трансмембранных потенциалах, превышающих некоторое пороговое значение $\phi_{пор}$, происходит электрический пробой мембран, то есть образование в них сквозных микропор [13, 14]. Наведенный потенциал на клетке ϕ определяется напряженностью создаваемого внешнего электрического поля E в растворе и размером клетки R . Для сферической клетки [14]:

$$\phi = 1,5ER \cos \theta,$$

где θ — угол между вектором напряженности электрического поля и радиус-вектором точки рассмотрения на поверхности клетки. В случае неповрежденной клетки и при отсутствии потенциала покоя на её мембраны с обеих сторон будет прикладываться напряжение, равное половине ϕ , наведённого на клетку. Количество образовавшихся пор N в мембране определяется некоторой функцией f соотношения $\phi/\phi_{пор}$:

$$N = f(\phi/\phi_{пор}).$$

В зависимости от условий опытов соотношение $\phi/\phi_{пор}$ изменялось. В наших опытах при действии ИЭП на мембрану, напряжённость поля E в суспензии сохранялась постоянной, а, следовательно, была постоянна и величина ϕ . При нормальных условиях количество пор, приходящихся на клетку в большом статистическом ансамбле можно считать величиной постоянной. Поэтому модификация мембран первичным электрическим импульсом была калиброванной, что подтверждается контрольными кинетическими кривыми каждого опыта. Во всех опытах в результате электропорации возникновение пор было необратимым.

Под действием физико-химических факторов величина порогового напряжения $\phi_{пор}$ изменяется [5]. Добавление в суспензию поверхностно-активных веществ, эфира и ряда других химических соединений уменьшает величину потенциала пробоя [6]. Добавление в суспензию перфторана изменяло свойства мембраны, и как следствие, изменялась величина $\phi_{пор}$ и количество образовавшихся при этом пор. Этот процесс имел высокую чувствительность к концентрации перфторана в суспензии (рис. 2 и 3). При малых концентрациях частицы перфторана встраиваются в липидный матрикс [4, 15], залечивая образовавшиеся при электрической модификации поры. При концентрациях 100 мкм/мл и более перфторан охватывал большую поверхность клетки, взаимодействуя с клеточными белками и липидным матриксом мембран (рис. 4). Это являлось причиной увеличения скорости гемолиза, наблюдаемой в эксперименте.

Величины наведенного трансмембранного потенциала ϕ и порога пробоя $\phi_{пор}$ зависят от со-

противления мембраны. Образование в ней пор после действия первого электрического импульса приводит к уменьшению сопротивления мембраны, а, следовательно, к уменьшению наведенного трансмембранного потенциала и порога пробоя. Эффект изменения скорости гемолиза будет определяться нелинейностью соотношений:

$$N(\phi/\phi_{пор}), \phi(N), \phi_{пор}(N).$$

Поэтому в зависимости от различных комбинаций физико-химических воздействий можно получать как эффекты ускорения, так и эффекты замедления повреждения клеток.

В опытах наблюдалась неэквивалентность воздействия электрическими полями разных направлений по отношению к модифицирующему электрическому импульсу в комбинации с различными концентрациями перфторана. Так, эффективность воздействия второго импульса обратной полярности на кровь была выше, чем второго той же полярности. Однако, при добавлении в суспензию крови перфторана наблюдался обратный эффект, а именно, эффективность воздействия второго импульса обратной полярности была меньше, чем второго той же полярности. Такие эффекты наблюдались при добавлении в суспензию поверхностно-активных веществ или эфира. Асимметрию электропорации наблюдали при действии на клетки растений, на кардиомиоциты, на эритроциты [16, 17].

Исходно на мембране имеются трансмембранный, дипольный и поверхностный потенциалы [18]. ИЭП, приложенное к клетке, влияет на эти потенциалы асимметрично со стороны анода и катода [10]. Добавление перфторана в суспензию вносит дополнительные факторы асимметричности электрического воздействия. Для анализа этих явлений необходимо учитывать дзета-потенциалы эритроцита и перфторана [19]. Относительное перемещение частиц перфторана к клеткам крови приводит к тому, что поверхность мембраны со стороны катода «покрывается» слоем перфторана толщиной до 70 нм. В результате эффективная толщина мембраны, и, следовательно, градиент электрического поля в ней, со стороны катода и анода будет различаться примерно в 70–100 раз. Это является одной из причин уменьшения эффективности воздействия второго импульса.

Использованный в работе метод калиброванной электропорации мембран, позволил регистрировать прямое действие перфторана на эритроциты. Малые концентрации перфторана при электропорации укрепляли мембраны, снижая скорость гемолиза, а большие концентрации этого препарата вызывали обратный эффект: способствовали разрушению мембран.

Литература

1. Бакулин М. К., Кучеренко А. С., Золотарев А. Г., Кривошеина Н. А. Нужна ли «голубая кровь» микроорганизмам? Медицина 2003; 2: 7–11.
2. Григорьев Е. В., Чурляев Ю. А. Использование перфторана с целью интенсивной коррекции повреждения гематоперитонеального барьера при распространенном перитоните. В кн.: Материалы конф. Основные общепатологические и клинические закономерности развития критических, терминальных и постреанимационных состояний. Принципы их коррекции. М.; 2003: 21–23.
3. Кожура В. Л., Басараб Д. А., Голубев А. М. и др. Реперфузионный синдром при критической кишечной ишемии и его коррекция перфтораном. В кн.: Материалы конф. Основные общепатологические и клинические закономерности развития критических, терминальных и постреанимационных состояний. Принципы их коррекции. М.; 2003: 71–75.
4. Плясунова С. А., Айвазова Д. Х., Сметанина Н. С. и др. Мембрано-протективное действие перфторана на эритроциты здоровых и больных наследственными мембранопатиями. В кн.: Материалы 12 междунар. конф. Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. Пушино; 2003: 188–189.
5. Козлова Е. К., Черняев А. П., Черныш А. М. и др. Действие пучка ускоренных электронов на динамику электропорации биологических мембран. Медицинская физика 2003; 17 (1): 50–56.
6. Козлова Е. К., Шаракианэ А. С., Богушевич М. С. и др. Экспериментальное исследование действия дефибриллирующих импульсов различной формы в совокупности с повреждающими физическими факторами на мембраны клеток. В кн.: Материалы конф. Основные общепатологические и клинические закономерности развития критических, терминальных и постреанимационных состояний. Принципы их коррекции. М.; 2003: 76–77.
7. Мороз В. В., Богушевич М. С., Козлова Е. К., и др. Комбинированное действие импульсного электрического поля и перфторана на мембраны биологических клеток. Там же: 106–107.
8. Богушевич М. С., Востриков В. А., Черныш А. М. Экспериментальные и теоретические проблемы электрической дефибрилляции сердца. Вестн. РАМН 1997; 10: 36–44.
9. Мороз В. В., Богушевич М. С., Черныш А. М. и др. Экспериментальное исследование действия дефибриллирующих импульсов разной формы на биологические мембраны. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2004; 137 (2): 140–144.
10. Черныш А. М. Биомеханика неоднородностей сердечной мышцы. М.: Наука; 1993.
11. A. De Bruin K., Krassowska W. Modeling electroporation in a single cell. Effects of field strength and rest potential. Biophys. J. 1999; 77 (3): 1213–1224.
12. Cansell A. Efficacite et securite des nouvelles formes d. ondes de defibrillation cardiaque transthoracique impulsions biphasiques. La revue des SAMU 2000; 22 (6): 280–294.
13. Walcott G. P., Killingsworth C. R., Ideker R. E. Do clinically relevant transthoracic defibrillation energies myocardial damage and dysfunction? Resuscitation 2003; 59 (1): 59–70.
14. Рубин А. Б. Биофизика. 2-е изд. М.: Книжный дом «Университет»; 1999.
15. Кармен Н. Б., Милютин Н. П., Орлов А. А. и др. Влияние плеторического введения перфторана на параметры структурно-функционального состояния мембран эритроцитов. В кн.: Материалы 12 междунар. конф. Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. Пушино; 2003: 122–125.
16. Teruel M. N., Meyer N. Electroporation-induced formation of individual calcium entry sites in the cell body and processes of adherent cells. Biophys. J. 1997; 73 (4): 1785–1796.
17. Tekle E., Astumian R. D., Friauf W. A., Chock P. B. Asymmetric Pore Distribution and Loss of Membrane Lipid in Electroporated DOPC Vesicles. Biophys. J. 2001; 81 (2): 960–968.
18. Геннис Р. Биомембраны. М.: Мир; 1997.
19. Капцов В. В. Дисперсность и электрическая проводимость перфторуглеродных эмульсий. Там же: 203–218.

Поступила 02.02.05