

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИЯ ЭРИТРОЦИТА В НОРМЕ И ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

В. В. Мороз, А. М. Голубев, А. В. Афанасьев, А. Н. Кузовлев,
В. А. Сергунова, О. Е. Гудкова, А. М. Черныш

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

The Structure and Function of a Red Blood Cell in Health and Critical Conditions

V. V. Moroz, A. M. Golubev, A. V. Afanasyev, A. N. Kuzovlev,
V. A. Sergunova, O. E. Gudkova, A. M. Chernysh

V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

В обзоре описана морфология и физиология эритроцитов человека, а также изменения структуры и функции эритроцитов человека при различных критических, терминальных и постреанимационных состояниях. *Ключевые слова:* кровь, эритроцит, мембрана эритроцита, реология, критические состояния.

The review describes the morphology and physiology of human red blood cells, as well as changes in their structure and function in various critical, terminal, and postresuscitation states. *Key words:* blood, red blood cell, red blood cell membrane, rheology, critical conditions.

Гипоксия — ведущий патогенетический фактор развития критических, терминальных и постреанимационных состояний. Изменения структуры и функций эритроцита человека играют важную роль в развитии гипоксии, поэтому изучение эритроцитов человека в норме и патологии приобретает особую важность для реаниматологии.

Строение и функция эритроцита

Эритроцит (от греч. *эритрос* — красный) — двояковогнутая дискообразная клетка крови, основной функцией которой является перенос газов крови [1]. Зрелый эритроцит человека имеет диаметр 7 — 8 мкм и толщину 2,2 мкм по краям и в центре 1 мкм, объем 85—90 мкм³, площадь поверхности 145 мкм². Исследования Prankerd (1961) свидетельствовали, что дисковидная двояковогнутая форма эритроцита увеличивает общую поверхность клетки в 1,7 раз по сравнению с поверхностью шара такого же объема [2] (рис. 1).

Совокупность зрелых и незрелых эритроцитов в кровяном русле обозначается — эритроном. Впервые понятие эритрона предложил в 1913 г. А. Воускотт, а также закрепил за красными кровяными клетками привычное всем название — эритроцит [2].

Мембрана эритроцитов представляет собой пластичную молекулярную мозаику из белков, липо- и гликопротеинов и, возможно, чисто липидных участков; толщина мембраны клетки ~10 нм. Клеточную мембрану эритроцита условно разделяют на три слоя. Наружный слой образован гликопротеинами и содержит комплексы концевых отделов антигенов. Поверхность мембраны эритроцита представляет собой сложную мно-

гомерную структуру. Эта структура определяется неомогенностью мембраны, ее неоднородностью и широким спектром белкового состава. Наноструктура поверхности мембраны представлена на рис. 2.

Средний слой клеточной мембраны эритроцита образует липидный бислой; внутренний слой мембраны состоит из белков, с которыми связаны молекулы гликолитических ферментов, гемоглобина и белков, формирующих цитоскелет [5]. Молекулы липидов расположены перпендикулярно плоскости мембраны. Каждая молекула фосфолипида состоит из полярной головки (гидрофильная часть молекулы) и двух хвостов (остатков жирных кислот). Структура молекулы фосфатидилхолина представлена на рис. 3.

Изображение мембраны после процедуры замораживания, впервые полученное с помощью электронного микроскопа, представлено на рис. 4.

Показана трансмембранная и слоистая гетерогенность распределения различных структур в липидном матриксе. Трансмембранная гетерогенность выражается в том, что амнофосфолипиды расположены в цитоплазматической половине бислоя, а остальные фосфолипиды — в наружной половине бислоя. Слоистая гетерогенность выражается в том, что в биологических мембранах присутствуют белки, с которыми липиды могут устанавливать прочные нековалентные связи [8].

Липидный состав эритроцита представлен:

фосфолипиды — 36,3%;
сфингомиелины — 29,6%;
холестерин — 22,2%;
гликолипиды — 11,9%.

Фосфатидилсерин находится во внутренней части бислоя, а фосфатидилхолин — в наружной. Холестерин, примыкая гидроксильными группами к полярным головкам фосфолипидов, является фактором, влияющим на текучесть и механическую прочность мембраны [9].

Большая часть мембранных белков располагается на внутренней (цитоплазматической) стороне мембраны и образует сеть филаментов (актиновых и промежуточных), которая служит для поддержания нормальной формы эритроцита.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Кузовлев Артем Николаевич
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru



Рис. 1. Нормальные эритроциты. Изображение получено в электронном микроскопе (реконструкция) [3].

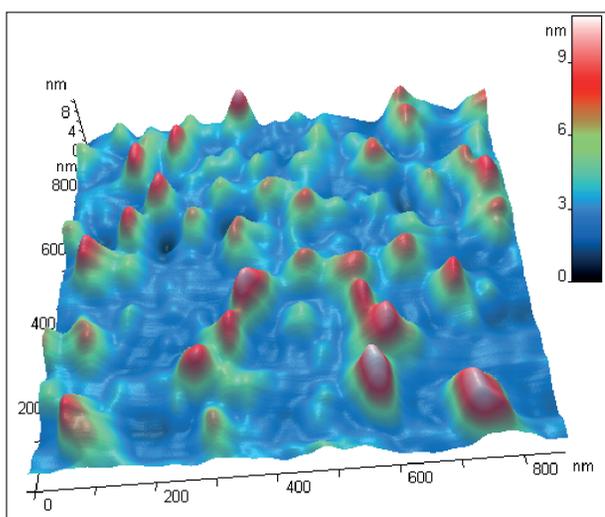


Рис. 2. Неоднородная наноповерхность структуры мембраны эритроцита в поле атомного силового микроскопа [4].

Активные филаменты (микрофиламенты) состоят из двух закрученных спиралью мономерных цепочек актина, порядка 7 нм в диаметре, сконцентрированных у клеточной стенки. Промежуточные филаменты состоят из субъединиц диаметром 8–11 нм. К таким белкам относятся: спектрин, гликофорин (рецепторный белок). Каталитические белки — «band 3-гликопротеин» и гликофорин, являются одновременно интегральными белками мембраны, образуя ионные каналы в эритроцитарной мембране [10].

Цитоскелет эритроцита состоит из элементарных ячеек, с центром в виде актинового протофиламента, соединенного со спектриновыми гетеродимерами (рис. 5). Эластичность эритроцитарной мембраны обеспечивается взаимодействием белков цитоскелета. Молекулы интегральных белков, находящихся в пределах одной актиновой ячейки, не могут ее покинуть за счет латеральной диффузии. При приближении молекул к границе ячейки ее цитоплазматическая часть вступает во взаимодействие со спектриновым филаментом, что препятствует переходу молекулы в соседнюю ячейку. Актин в виде олигомеров взаимодействует с N-концом молекулы спектрина и белками полосы 4.1 и 4.9. Активация фосфорилирования спектрина приводит к упрочнению связей в комплексе спектрин-белок 4.1–4.9 и, следовательно, к повышению стабильности мембраны [2].

Структура мембранного скелета поддерживается определенным соотношением АТФ и Ca^{2+} , т. к. протеинкиназы,

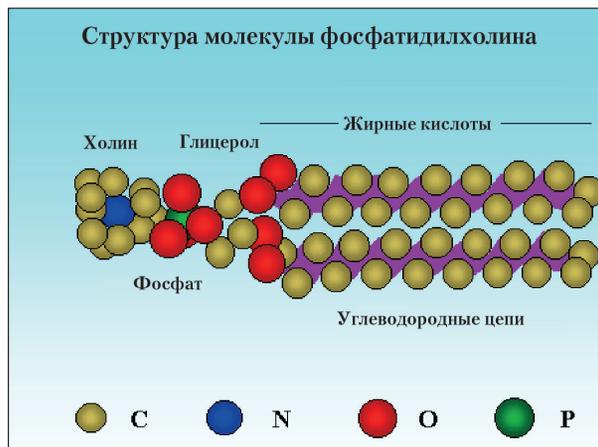


Рис. 3. Структура молекулы фосфатидилхолина [6].



Рис. 4. Мембрана клетки в электронном микроскопе [7]. Увеличение $\times 400$.

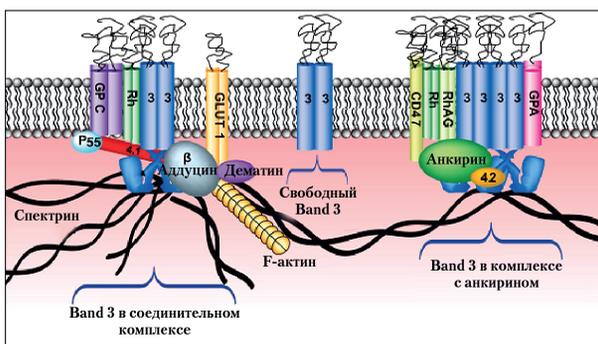


Рис. 5. Схема расположения белковых структур и спектринового матрикса в бислое мембраны эритроцита [11].

осуществляющие фосфорилирование белков, являются кальцийзависимыми ферментами. Известно также, что поверхностная вязкость мембраны понижается при уменьшении содержания спектрина, сокращении мест связывания анкирина и нарушениях, вызванных изменениями белка полосы 4.1 [8].

Поверхностный слой эритроцита включает такие белки, как синдеин, анкирин, «band-3», «band-4.1», «band-2.1» [2]. Многие мембранные белки эритроцитов являются гликопротеинами и гликолипидами, их поверхностные концевые олигосахаридные компоненты определяют групповые свойства крови [2].

Одним из основных биофизических показателей крови являются ее реологические свойства. Реология крови (от греческого слова *rhēōs* — течение, поток) — текучесть, определяемая совокупностью функционального состояния форменных элементов (подвижность, деформируемость, агрегационная активность эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов), вязкости (концентрация белков и липидов) и осмолярности крови. Микроциркуляторный отдел сосудистой системы является тем местом, где проявляется наибольшее сопротивление кро-

вотоку [12]. Всесторонне реологию крови как внутрисосудистого фактора генерализованных нарушений микроциркуляции стали глубоко и всесторонне исследовать, а также обсуждать полученные результаты еще в 70-х гг. XX в. на Европейских конференциях по микроциркуляции крови [13–15].

Ключевая роль в формировании реологических параметров крови принадлежит форменным элементам, прежде всего эритроцитам, которые составляют 98% от общего объема клеточной популяции [16] и, согласно экспериментальным данным Малышева В. Д., Плесскова А. П. (1994), определяют текучесть крови на уровне микрососудов — в зоне, где осуществляется газообмен [17].

Транспорт веществ через мембрану эритроцита осуществляется в зависимости от их химических свойств несколькими способами: диффузией через липидные участки, либо белками переносчиками, встроенными в мембрану [9]. Мембрана эритроцитов легко проницаема для газов, анионов. На поверхности мембраны адсорбируются и переносятся некоторые аминокислоты, ферменты [18]. Эритроцитарная мембрана малопроницаема для глюкозы, мочевины, катионов калия и натрия и совершенно непроницаема для белков. Ионные насосы мембран обеспечивают активный перенос ионов натрия и молекул глюкозы [18].

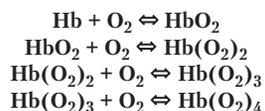
Гемоглобин: его структура и функции

Гемоглобин — основной белок эритроцитов, переносящий молекулярный кислород от легких к тканям. Внутреннее коллоидное содержимое эритроцитов на 34% (или 95% сухой массы) состоит из гемоглобина. Гемоглобин является сложным белком, представленным двумя частями: небелковая часть — гем (4% молекулы гемоглобина) и белковая — олигомерная глобула (96%) [2]. Молекула гемоглобина состоит из четырех субъединиц и включает 574 аминокислоты. Каждая субъединица гемоглобина содержит одну небелковую группу — гем. Гем — это комплекс Fe^{2+} с протопорфирином. Молекулярная структура гема представлена на рис. 6.

Гемоглобин может находиться в одной из трех форм: просто гемоглобин, оксигемоглобин и метгемоглобин. При окислении атома железа (гема) железо Fe^{2+} переходит в Fe^{3+} и образуется молекула гемина. Это процесс необратимого окисления [19].

Реакция оксигенации

Оксигенация — это обратимое присоединение кислорода, позволяющее гемоглобину выполнять функцию переносчика кислорода в организме. Одна молекула гемоглобина содержит 4 субъединицы — гема. Каждый гем может обратимо присоединять одну молекулу кислорода. Реакция оксигенации, проходящая в 4 стадии, представлена ниже:



Эритроцит участвует в энергозатратном процессе транспорта газов. Для реализации этих процессов используется энергия гидролиза молекулы АТФ. В эритроците АТФ образуется в ходе анаэробного гликолиза. При ингибировании АТФ снижается деформируемость эритроцита, меняется форма клетки и повышается проницаемость мембраны для ионов [20, 21].

В эритроците также содержатся некоторые ферменты, которые катализируют многие биохимические реакции. В первую очередь выделяют каталазу, глутатионпероксидазу. Защитная роль каталазы заключается в предотвращении окисления гемоглобина до метгемоглобина. Активность использования каталазы эритроцитами обусловлена высоким уровнем окислительной активности эритроцитов; максимальная концентрация каталазы в организме обнаружена в эритроцитах [22]. При ингибиро-

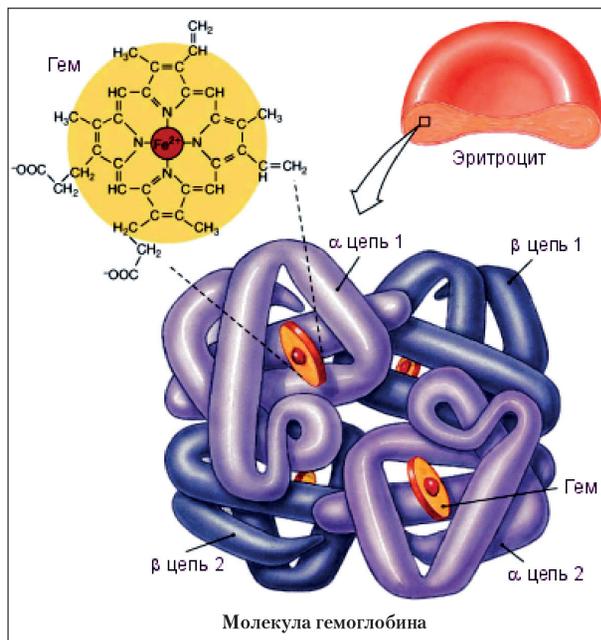


Рис. 6. Структура молекулы гемоглобина и гема [19].

нии ферментов эритроциты становятся чувствительными к действию радиации, гипоксии и токсинам [23].

В легких происходит присоединение молекул кислорода к атомам железа — образуется оксигемоглобин (HbO_2). Проходя по кровеносной системе, связи между кислородом и атомом железа гемоглобина легко разрываются, и эритроцит отдает тканям кислород и забирает углекислый газ — образуется восстановленный гемоглобин ($HbCO_2$) [24].

При отравлении угарным газом (CO) образуется прочное соединение с гемоглобином — карбоксигемоглобин ($HbCO$), при этом гемоглобин теряет свое основное свойство — осуществлять газообмен [18]. При отравлении оксидами азота, нитробензолом, нитритом натрия происходит образование метгемоглобина — патологического трехвалентного деривата гемоглобина, неспособного связывать и транспортировать кислород [25]. В здоровом организме содержится 1–2% метгемоглобина [26, 27].

Продолжительность жизни эритроцита около 120 дней. Старение эритроцитов сопровождается снижением образования в них АТФ. Нарушаются требующие энергетических затрат процессы, такие как транспорт катионов, защита компонентов клетки от окисления. Следствием этого становится потеря эластичности клетки, нарушение ее функционирования, в результате чего эритроциты фагоцитируются внутри кровеносных сосудов, в селезенке и красном костном мозге и купферовскими клетками печени [28].

Эритроциты при критических состояниях

Особый научный интерес вызывает состояние эритроцитов, ответственных, в первую очередь, за транспорт кислорода при критических состояниях организма, когда присутствует угроза возникновения или уже развивается гипоксия. Рябов Г. А. (1988) определяет критическое состояние как состояние больного, при котором расстройства физиологических функций и нарушение деятельности отдельных систем и органов не могут спонтанно корригироваться путем саморегуляции и требуют частичной или полной коррекции или замещения; режим деятельности различных систем при критическом состоянии крайне неустойчив, хотя и восстановим [29].

Исследования Vanerjee R. с соавт. (1988) свидетельствуют, что прогрессирование ряда заболеваний сопровождается морфофункциональными изменениями форменных элементов

крови. Одними из первых реагируют эритроциты [30]. От структурной организации мембран эритроцитарных клеток во многом зависит их агрегационная активность и деформируемость, эти показатели определяют способность клеток к микроциркуляции. Например, при истинной полицитемии происходит увеличение вязкости крови, увеличение абсолютного количества эритроцитов, мембрана эритроцитов теряет эластичность вследствие повреждения липидного слоя мембраны, и в крови присутствует множество незрелых клеток [31].

При критических и терминальных состояниях происходят сложные биохимические процессы, связанные с нарушением метаболизма [32]. Эти процессы затрагивают кровь, в результате чего изменяется ее химический состав и количество форменных элементов [33].

При возникновении и прогрессировании различных заболеваний, а также при критических состояниях, травмах, сопровождающихся сильным повреждением тканей, происходит нарушение водно-электролитного состава крови [34, 35] и, как следствие, нарушается функционирование форменных элементов крови. Происходит нарушение одного из важнейших биофизических показателей крови — микрореологических свойств.

В качестве заместительной терапии при критических и терминальных состояниях используют инфузию различных растворов. Однако инфузионная терапия далеко не всегда эффективна при микрореологических расстройствах. Неговский В. А. (1986) указывает, что простое разбавление приводит к снижению вязкости, но не улучшает микрореологических свойств эритроцитов [36].

Гемореологические нарушения способствуют развитию гипоксии, от выраженности и длительности которой зависит вероятность возникновения септических осложнений, полиорганной недостаточности и летальности [29].

Экспериментальные данные Dintenfass L. с соавт. (1976), Neilli W. A. с соавт. (1977), Porro E. с соавт. (1989), Roston S. (1962) свидетельствуют, что микрореологические нарушения играют значительную роль в патогенезе ишемической болезни сердца, гипертонии, тромбозов, метастазировании рака [37–40].

Под воздействием неблагоприятных факторов (заболевания, травмы, гипо-, гипертермия) с эритроцитами могут происходить различные изменения — изменяется структура, нарушается нормальное функционирование.

Рассуждая об морфологических изменениях, следует выделить две группы эритроцитов: регенеративные и дегенеративные.

Регенеративные формы эритроцитов. Это эритроциты, подвергшиеся обратимым изменениям мембраны клетки. К ним относят — ранняя стадия эхиноцитоза, а также незрелые формы эритроцитов, или ядросодержащие эритроциты (базофильные, полихроматофильные и оксифильные, полихроматофилы, эритроциты с базофильной зернистостью и ретикулоциты различной степени зрелости).

Дегенеративные (стареющие) эритроциты. Со временем снижается эластичность стенки эритроцита и происходят необратимые изменения. Изменяется диаметр, на стенке могут появляться наросты и т.п. В эту группу входят: микроциты, лептоциты, анулоциты, макроциты, серповидные, planoциты, акантоциты, дрепаноциты, кодоциты, дакриоциты, ксероциты, сфероциты, овалоциты, «укушенные клетки» и изоциты.

Существует множество классификаций дегенеративных изменений эритроцитов. В мировой практике широко используется классификация, предложенная Bessis M. (1974) [41], позднее усовершенствованная O'Conner B. H. (1984) [42]. Выделяют следующие группы патологических изменений:

1. **Анизоцитоз** — состояние, при котором наблюдаются различия в диаметре эритроцитов при исследовании мазка крови. Выделяют: микроциты — эритроциты диаметром 3–5 микрон, нормоциты — эритроциты диаметром 6–8 микрон, макроциты — эритроциты диаметром 9–10 микрон, мегалоциты — эритроциты диаметром более 12 микрон.

2. **Анизохромия** — изменение окраски эритроцита. Различают: гипохромия — состояние, при котором центральный

просвет эритроцитов больше 1/3 диаметра всей клетки; полихромазия — состояние, при котором в мазке крови встречаются эритроциты различной окраски.

3. Включения в эритроцитах:

— тельца Жолли-Хауэлла — мелкие круглые фиолетово-красные включения размером 1–2 мкм, встречаются по 1 (реже по 2–3) в эритроците, представляют собой остаток ядра после удаления его РЭС (интенсивный гемолиз, «перегрузка» РЭС после спленэктомии, мегалобластная анемия);

— Сидеросомы (железосодержащие) гранулы (тельца Паппенгейма) — представляют собой связанное с митохондриями внутриклеточное железо (гемосидерин, ферритин), не включенное в гемоглобин, которое окрашивается в фиолетовый цвет при окраске по Романовскому-Гимзе. Увеличение их количества наблюдается при гемолитической анемии, сидеробластной анемии, после спленэктомии, отравлении свинцом, пернициозной анемии и талассемии. Уменьшение их числа свидетельствует о железодефицитной анемии;

— кольца Кебота — остатки оболочки ядра эритроцита в виде восьмерки или кольца, окрашиваются в фиолетовый цвет при окраске по Романовскому-Гимзе. Обнаруживаются при мегалобластной анемии и при свинцовой интоксикации.

4. **Пойкилоцитоз** — изменение формы эритроцитов. Пойкилоцитоз, в отличие от анизоцитоза, наблюдается при выраженных анемиях и является более неблагоприятным признаком. Различают следующие основные патологические формы эритроцитов:

Сфероциты — эритроциты, утратившие свою двояковогнутую форму. Имеют шаровидную форму, большую толщину, у них отсутствует центральное просветление. Сфероциты — клетки, готовые к гемолизу. Сфероцитоз наблюдается при гемолитических анемиях, септицемии, несовместимости крови донора к крови реципиента, синдроме ДВС, и др. заболеваниях.

Стоматоциты — эритроциты, у которых центральное просветление имеет не округлую, а линейную форму, что напоминает ротовое отверстие. Встречаются при наследственном сфероцитозе, наследственном стоматоцитозе, новообразованиях, кардиоваскулярной патологии, после трансфузий.

Стадии трансформации стоматоцита при кровопотере представлены на рис. 7.

Эхиноцит (шишковидная клетка, зубчатая клетка) — клетка, напоминающая по форме морского ежа, имеет шипы одинаковых размеров, располагающиеся равномерно по поверхности эритроцита (рис. 8). Встречается в донорской крови, содержащей старые эритроциты, и является основной формой измененных эритроцитов донорской крови, *in vivo* и в свежих пробах крови они обнаруживаются редко, при некоторых заболеваниях (уремия, раке желудка, пептической язве, осложненной кровотечением, гипофосфатемии, гипомagneмией). В некоторых случаях образование эхиноцита сопровождалось выходом наружу гемоглобина и части внутреннего содержимого эритроцита через небольшие участки деструкции клеточной оболочки. Функционально-физиологическое значение эхиноцитоза пока недостаточно изучено [44]. *In vitro* эхиноцит образуется под действием изменившегося рН, поэтому одной из причин образования эхиноцита считают повышенную проницаемость мембран эритроцита для ионов K^+ и Na^+ [45]. Эхиноциты образуются при воздействии (*in vivo* и *in vitro*) токсинов (в том числе и бактериальных), радиации [46]. В некоторых случаях происходит структурирование крови, связанное с объединением клеток в конгломерат. Впервые способность клеток крови передвигаться «кластером, прилипая друг к другу», была описана Wilim Hewson в 1773. Н. Schmid-Schönbein акцентировал внимание на том, что в норме образование подобных конгломератов является скорее следствием действия сил потока крови, чем причиной его изменений и тем более нарушений [48]. Подобное явление у здоровых людей и без воздействия химических, физических и биологических факторов происходит как у стенок кровеносных сосудов под воздействием вискозиметрического течения

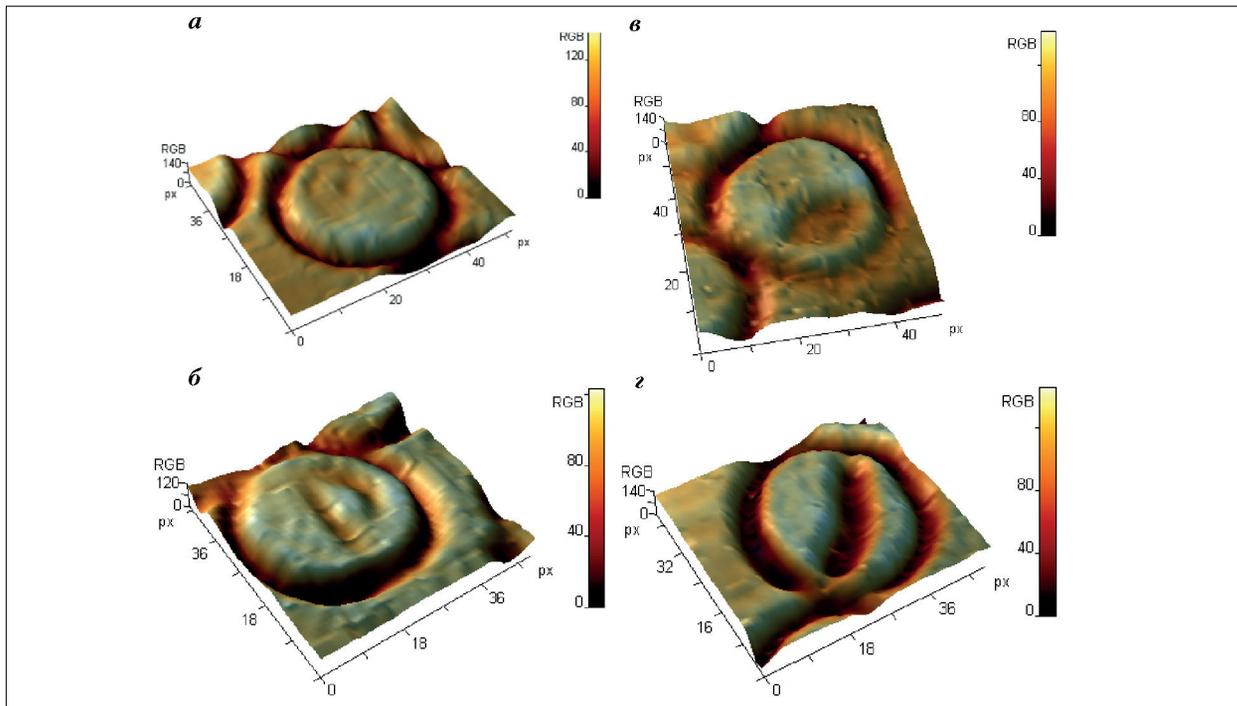


Рис. 7. Стадии трансформации стоматоцита в поле АСМ. а – I стадия; б – II стадия; в – III стадия; г – IV стадия [43].

плазмы крови [49], так и в проточной камере [50]. Различают: агглютинацию и агрегацию.

Агрегация – образование эритроцитарных комплексов (кластеров) в результате изменения физико-химических свойств мембраны.

Чаще всего в результате агрегации происходит образование «монетных столбиков» [51]. «Монетные столбики» – структуры, состоящие из эритроцитов, агрегированных друг с другом широкой поверхностью, вовлечение в процесс новых эритроцитов приводит к формированию трехмерных образований (*in vitro*), напоминающих сеть [52]. В крупных сосудах в норме эритроциты могут собираться в «монетные столбики» (рис. 9), которые нестабильны, и эритроциты, способны отделяться друг от друга, не повреждаясь. Образуются «монетные столбики» при нанесении свежей капли крови на предметное стекло и накрытии ее покровным стеклом, а также при увеличении концентрации глобулинов, катехоламинов, ацетилхолина, кининов, простагландинов, гистамина, серотонина, свободных жирных кислот и многих других веществ в крови и при медленном токе крови в ка-

пиллярах [48]. «Монетные столбики» также могут формироваться при некоторых заболеваниях: у больных в остром периоде сочетанной лицевой и черепно-мозговой травмы [53]; у больных острым панкреатитом [54], при внезапной сердечной смерти [55]. Если у здорового человека подобная структура быстро распадается, то «монетные столбики», сформировавшиеся в результате патологических процессов, более стабильны и могут стать причиной нарушения микроциркуляции крови, затрудняя ток крови в крупных сосудах и закупоривая капилляры, что может вызвать гипоксию как участков, так и целого органа [48].

Практически не агрегируют эритроциты сморщенные и уплотненные, после пребывания в гипертоническом растворе [57]; незначительна агрегация овалочитов *in vitro* [58]. Однако эхиноцитоз не только не препятствует формированию агрегатов, но сопровождается формированием агрегатов повышенной прочности [59].

Агглютинация – «склеивание» – образование конгломератов в результате иммунологических реакций. Агглютинация может привести к гемолизу крови.

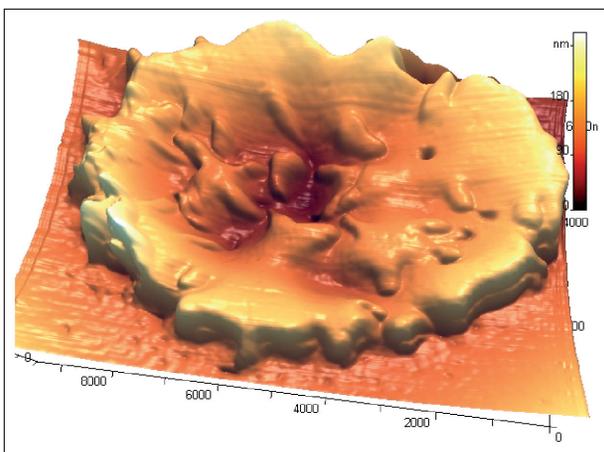


Рис. 8. Эхиноцит в поле атомного силового микроскопа [47].

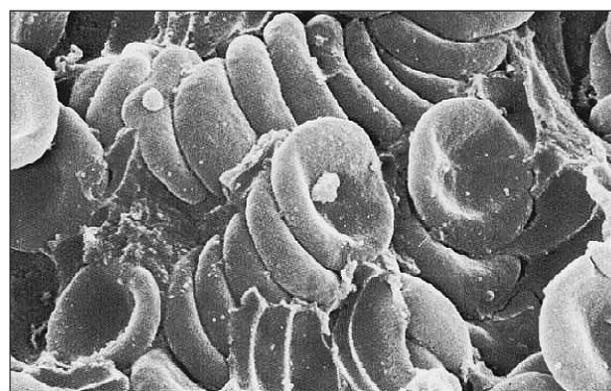


Рис. 9. «Монетные столбики» из дискоцитов в кровяном русле крупного сосуда [56].

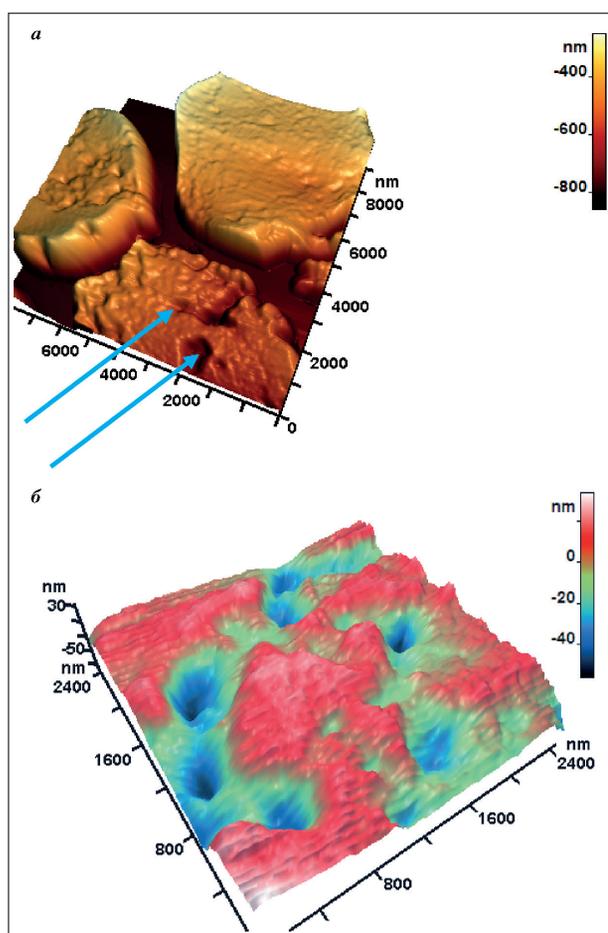


Рис. 10. Повреждения мембраны эритроцита при интоксикации ионами цинка в поле атомного силового микроскопа. *a* — в масштабе 10000×10000 нм; *b* — в масштабе 2400×2400 нм. Размеры повреждений могут достигать 800 нм.

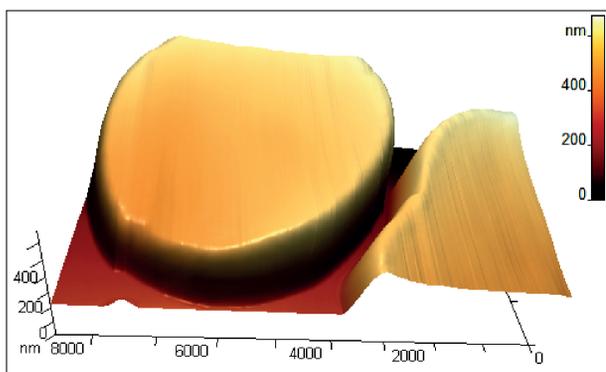


Рис. 11. Поврежденный цинком эритроцит после введения перфторана.

В крови здорового человека в незначительном количестве постоянно присутствуют дегенеративные формы морфологически измененных клеток, которые впоследствии разрушаются, их заменяют нормоциты, образующиеся в костном мозге при эритропоэзе. По соотношению регенеративных и дегенеративных морфологически измененных эритроцитов можно судить о регенераторной способности костного мозга.

Необратимые морфологические изменения эритроцита часто заканчиваются гемолизом — разрушением стенки эритроцитов с выходом содержимого клетки в окружающую среду. Это происходит при попадании клеток в гипотонический раствор. В организме часть клеток подвергается физиологическому гемо-

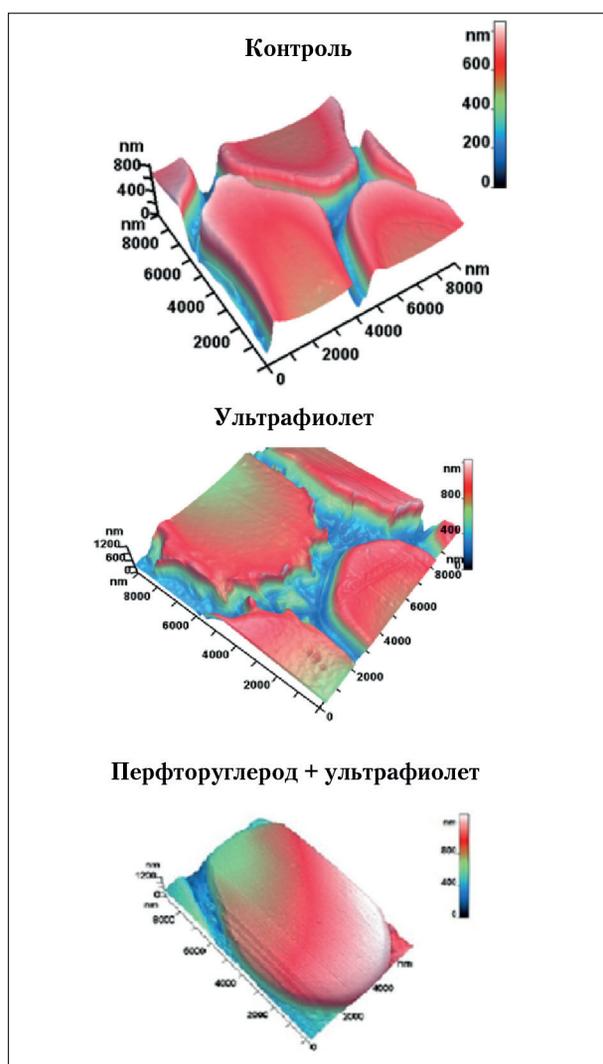


Рис. 12. Эритроцит в поле АСМ при действии ионизирующих излучений ($\lambda=300$ нм).

a — контрольная клетка; *b* — после действия ионизирующего излучения; *в* — после восстановления мембраны перфтораном [70].

лизу. Гемолиз эритроцитов происходит также и при некоторых заболеваниях — гемолитической болезни новорожденных [60]; острых и хронических отравлениях оксидами азота, нитробензолом, нитритом натрия [61] и других заболеваниях.

При критических состояниях происходит массивный гемолиз эритроцитов в кровеносных сосудах. При этом в условиях гипоксии, ацидоза и реперфузии освобождаются ионы Fe^{2+} [62]. У новорожденных детей, перенесших гипоксию в первые месяцы жизни, высокий риск гемолиза эритроцитов вследствие нарушения обмена белков в организме, что в итоге приводит к изменению белковой структуры мембраны эритроцита [63].

Исследования Чесноковой Н. П. с соавт. (2006) свидетельствуют, что в условиях окислительного стресса собственная ферментативная защита эритроцитов слабеет в связи с быстрой инактивацией конститутивного пула ферментов [64]. В связи с ингибированием ферментов нарушается процесс обмена веществ (синтез АТФ), изменяется проницаемость мембраны, снижается способность транспортировать вещества, в том числе кислород.

Воздействие высоких температур также отражается на морфологии эритроцитов. Например, при гипертермии, смоделированной на крысах, происходило изменение диаметра эритроцитов [65], уменьшилась эластичность стенок клетки и ухудшился газообмен тканей, произошло значительное увеличение показателя гематокрита [66].

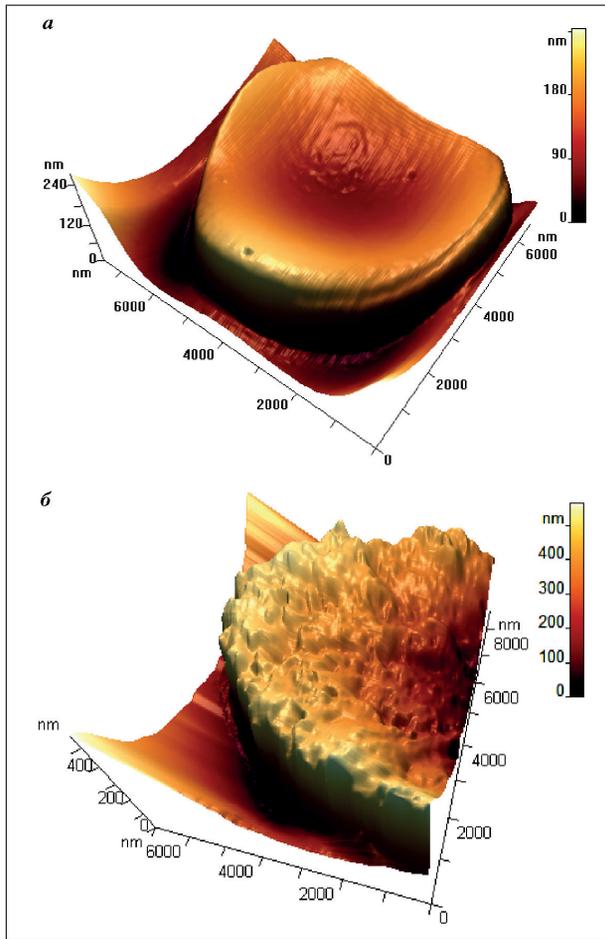


Рис. 13. Действие токсических веществ (опиаты) на мембрану эритроцита.
 а – контрольная клетка; б – эритроцит из крови пациента, употребляющего опиаты [71, 72].

При экзогенной интоксикации различными веществами на поверхности мембраны эритроцита возникают дефекты (рис. 10), которые могут нарушать газотранспортную функцию эритроцита.

Многолетние исследования, проводимые в нашей стране и за рубежом, выявили положительное влияние перфторуглеродов на микрореологические свойства крови [67, 68]. Применение перфторана в дозе 4–10 мл/кг положительно влияет на состояние клеточной мембраны и агрегацию эритроцитов, улучшается эластичность клеточной стенки. В группе крайне тяжелых реанимационных больных этого эффекта оказывалось недостаточно, чтобы вернуть показатели деформируемости клеток в область нормальных значений, что побуждает исследователей к поиску дополнительных возможностей для оптимизации реологической терапии [69]. Положительный эффект от применения перфторуглеродов свидетельствует о том, что улучшение микрореологических свойств крови улучшает состояние пациентов и расширяет возможности терапии реанимационных больных.

Перфторуглеродная эмульсия, введенная в кровь, восстанавливает мембрану и нормализует нарушенное функционирование эритроцита. Пример такого влияния представлен на рис. 11.

Ионизирующие излучения – жесткое УФЛ (ультрафиолетовые лучи), потоки элементарных частиц (протонов, нейтронов), гамма-излучение существенно повреждают мембраны эритроцитов [70].

На рис. 12 представлены эритроциты:

- а) контрольная клетка;
- б) после действия УФЛ ($\lambda = 300$ нм);
- в) после восстановления мембраны перфтораном.

Токсические вещества, этанол, опиаты, попадающие в кровь, могут вызывать дефекты в мембранах эритроцитов [71, 72]. Причем при значительных концентрациях этих веществ дефекты могут быть необратимыми. Действие опиатов показано на рисунке 13. Образцы крови представлены проф. Васильевым В. Ю. (33 городская больница им. Остроумова г. Москвы).

Асфиксия, выраженная гипоксия, кровопотеря при травмах и операционных вмешательствах нарушают структуру мембраны эритроцитов [73]. В этих случаях на поверхнос-

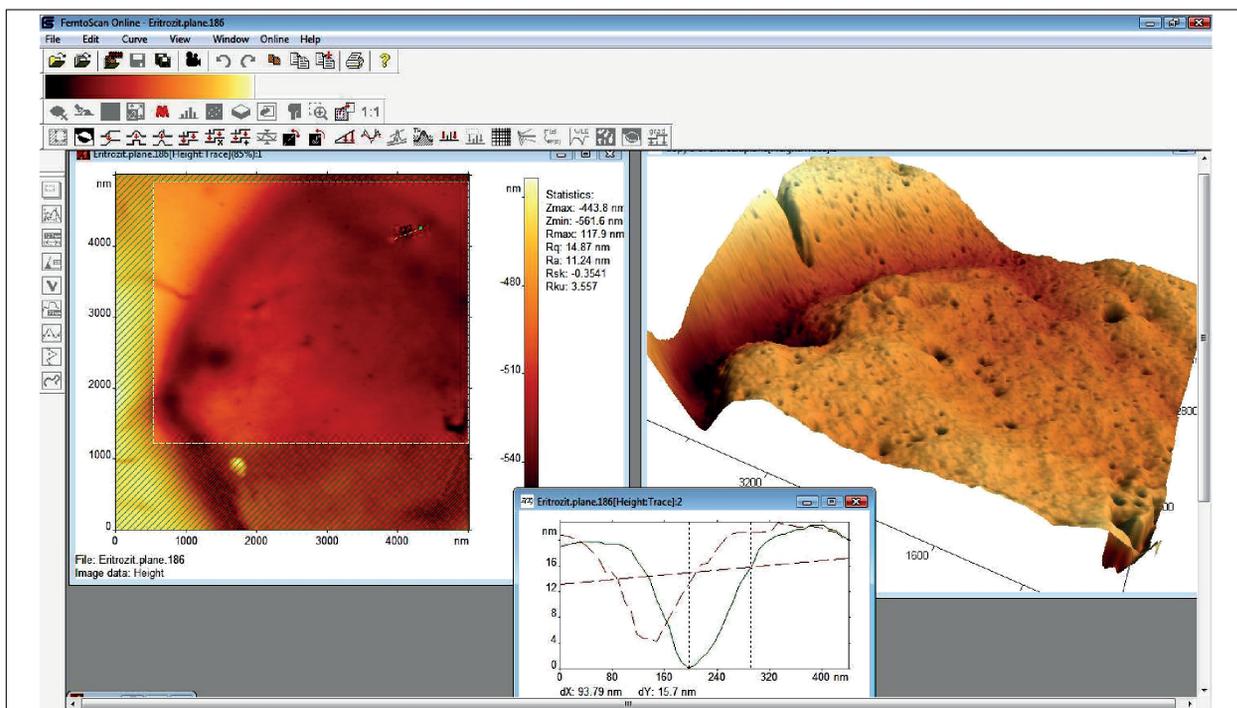


Рис. 14. Поверхность мембраны эритроцита при кровопотере после электропорации в плоском изображении (слева), в формате 3D (справа) и профиль дефекта. Размер дефекта достигает величин 200 нм, а их глубина до 20 нм [73].

ти мембраны возникают дефекты в виде несквозных пор, которые могут приводить к нарушению функционального состояния клетки. Такие дефекты при кровопотере после электропорации представлены на рис. 14. Эти изображения получены в поле АСМ.

Заключение

Изучение состояния эритроцитов при критических, терминальных и постреанимационных состояниях позволяет выявить, как реагируют клетки, ответственные в первую очередь за газообмен в организме, на сильные изменения обмена веществ, происходящие при критических состояниях, и

Литература

1. Мороз В. В., Курсанова А. К., Новодержкина И. С. и соавт. Изменения ультраструктуры поверхности мембран эритроцитов после кровопотери и их коррекция лазерным облучением. Общая реаниматология 2010; VI (2): 5–9.
2. Кленова Н. А., Кленов Р. О. Строение, метаболизм и функциональная активность эритроцитов человека в норме и патологии. Самара; изд-во Самарского университета; 2009. 116.
3. Андерсон Ш. Атлас гематологии. М.: Логосфера; 2007. 548.
4. Антонов В. Ф., Козлова Е. К., Черныш А. М. Физика и биофизика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. стр. 114.
5. Физиология человека. Шмидт Р., Тевс Г. (ред.). Т. 3. М.: Мир; 1986. 673.
6. Владимиров Ю. А. Курс лекций. М.: изд-во Московского Государственного ун-та; 2007. 431.
7. <http://www.dic.academic.ru>
8. Козлов М. Н., Маркин В. С. Мембранный скелет эритроцита: теоретическая модель. Биол. мембраны 1986; 3 (4): 404–422.
9. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и соавт. Молекулярная биология клетки. М.: Мир; 1994. 517.
10. Shih Y. L., Rothfield L. The bacterial cytoskeleton. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2006; 70 (3): 729–754.
11. Kodippili G. C., Spector J., Sullivan C. et al. Imaging of the diffusion of single band 3 molecules on normal and mutant erythrocytes. Blood 2009; 113 (24): 6237–6245.
12. Катюхин Л. Н. Реологические свойства эритроцитов. Современные методы исследования. Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова 1995; 81 (6): 122–129.
13. Schmid-Schönbein H. Erythrocyte rheology and the optimization of mass transport in the microcirculation. Blood Cells 1975; 1 (1): 285.
14. Фирсов Н. Н., Климцова Н. В., Коротаева Т. В. и соавт. Степень зависимости периферического кровотока от изменения реологических свойств крови. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2010; 9 (4): 58–62.
15. Зинчук В. В., Борисюк М. В. Роль кислородсвязывающих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма. Усп. физиол. наук 1999; 30 (3): 38–48.
16. Мальшев В. Д., Плесков А. П. Гемореологические аспекты интенсивной терапии. Вестн. интенс. терапии 1994; 1: 17–22.
17. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах. Усп. соврем. естествознания 2006; 7: 29–36.
18. Блюменфельд Л. А. Гемоглобин. М.: МГУ им. М. В. Ломоносова; Соросовский образовательный журнал 1998; 4: 33–38.
19. Виклов А. Д., Осетров И. А., Мельников А. А. Активность Na, K-АТФазы эритроцитов у физически активных лиц. Физиология человека 2001; 27 (3): 129–132.
20. Зинчук В. В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты. Усп. физиол. наук 2001; 32 (3): 66–78.
21. Маянский Д. Н., Цырендоржиев Д. Д. Активация макрофагов. Усп. соврем. биологии 1990; 109 (3): 352–369.
22. Михайлов В. Ф., Потемкин Л. А. Оценка радиационного повреждения мембраны эритроцита по изменению седиментационных свойств. Радиобиология 1985; 25 (6): 784–786.
23. Кривенцев Ю. А., Бисалиева Р. А., Носков И. А. Гемоглобины человека. Вестник АГТУ 2007; 6 (41): 34–41.
24. Шперлинг И. А. Морфофункциональный статус эритроцитов при экспериментальных метгемоглобинемиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2002. 24.
25. Курляндский Б. А., Филов В. А. Общая токсикология. М.: Медицина; 2002. 60.
26. Куценко С. А. Основы токсикологии. СПб.: Фолиант; 2004. 720.
27. как при этом изменяются их функциональные, структурные и биохимические свойства. Изменения морфофункциональных свойств эритроцитов приводят к нарушению газообмена, изменению рН крови, изменяется метаболизм — поскольку эритроциты являются переносчиками некоторых ферментов. Поэтому восстановление или сохранение популяции функциональных эритроцитов может решить не только проблемы, связанные с газообменом, но и восстановить метаболизм, нарушенный при критических состояниях. Необходимы дальнейшие исследования состояния эритроцитов при критических состояниях для поиска способов коррекции морфологических, функциональных и ультраструктурных изменений эритроцитов.
28. Тюмина О. В., Хангельман М. Д., Протьева В. Д. Влияние этанола на гемолитическую устойчивость эритроцитов. Биохимия 2000; 65 (2): 218–224.
29. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина; 1988. 288.
30. Banerjee R., Nageshwari K., Puniyani R. R. The diagnostic relevance of red cell rigidity. Clin. Hemorheol. Microcirc. 1988; 19 (1): 21–24.
31. Dabrowski Z., Dybowicz A. J., Marchewka A. et al. Elongation index of erythrocytes, study of activity of chosen erythrocyte enzymes, and the levels of glutathione, malonyldialdehyde in polycythemia vera (PV). Clin. Hemorheol. Microcirc. 2011; 47 (3): 169–176.
32. Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. М.: Медицина; 1987. 480.
33. Волкова Е. А., Шавлак Ю. С., Пелогоина Е. И. и соавт. Особенности показателей системы белой крови и фагоцитарного звена иммунитета в условиях острой гипоксии. Тез. докл. V Росс. конф. «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция», 9–11 октября 2008 г., М.: 2008. 50.
34. Мороз В. В., Герасимов Л. В., Исакова А. А. и соавт. Влияние различных инфузионных растворов на микрореологию. Общая реаниматология 2010; VI (6): 5–11.
35. Мороз В. В., Герасимов Л. В., Остапенко Д. А. и соавт. Коррекция гемореологических нарушений у больных с тяжелой травмой и кровопотерей с использованием перфторана. Тез. докл. Десятого съезда анестезиологов и реаниматологов, 19–22 сентября 2006 г., СПб.: 2006. 291–292.
36. Неговский В. А. Очерки по реаниматологии. М.: Медицина; 1986. 252.
37. Dintenfass L., Somer T. A. A hypothesis of plasma «atmosphere» around the red cells in patient Waldenström's macroglobulinemia and multiple myeloma: A deduction from viscosity study. Microvasc. Res. 1976; 11 (3): 325–334.
38. Neilli W. A., Ritzmann L. W., Selden R. The pathophysiological basis of acute coronary insufficiency. Observations favoring the hypothesis of intermittent reversible coronary obstruction. Am. Heart J. 1977; 94 (4): 439–444.
39. Porro E., Curti L., Figini G. Hemoreological changes in 33 patients with instable angina pectoris: some prognostic observations. 7th Int. Congress Bioreology. J. Biorheology 1989; 26 (3): 576.
40. Roston S. Blood pressure and the cardiovascular system. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1962; 96: 962–974.
41. Bessis M. Atlas of red blood cell shapes. N.-Y.: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1974. 21–101.
42. O'Coner B. H. A color atlas and instruction manual of peripheral blood cell morphology. Baltimore, USA; 1984. 316.
43. Мороз В. В., Курсанова А. К., Новодержкина И. С. и соавт. Мембранопротекторное действие перфторана на эритроциты при острой кровопотере. Общая реаниматология 2011; VII (1): 5–10.
44. Кидалов В. Н., Сясин Н. И., Хадарцев А. А. К вопросу о физиологической значимости изменений формы, ультраструктуры и флуоресценции эритроцитов периферической крови, трансформирующихся в эхиноциты. Вестн. новых мед. технологий 2005; XII (2): 6–9.
45. Ионов Б. В., Чернух А. М. Морфологическая характеристика эритроцитов артериальной и венозной крови крысы по данным сканирующей электронной микроскопии. Биол. эксперим. биологии и медицины 1981; 12: 749–752.
46. Кидалов В. Н. и соавт. Современные аспекты оценки влияния малых доз радиации: Мат-лы конф. — Томск: ВМФ при ТГМИ. 1966: 40–41.
47. <http://www.primamedica.ru>
48. Соколова И. А. Агрегация эритроцитов. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2010; 9 (4): 4–26.
49. Chen C., Billingsley P. F. Detection and characterization of a mannan-binding lectin from the mosquito, *Anopheles stephensi* (Liston). Eur. J. Biochem. 1999; 263 (2): 360–366.

50. *Шадрина Н. Х.* Исследование агрегации эритроцитов текущей крови методом микрофотосъемки. Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова 1974; 60 (10): 1548–1555.
51. *Lichtman M. A.* Williams Hematology. 7th ed. N.-Y.; 2006. 2159–2173.
52. *Schmid-Schönbein H., Rieger H., Gallasch G., Schachtner H.* Pathological red cell aggregation (clump aggregation). Molecular and electrochemical factors. *Bibl. Anat.* 1977; 16 (Pt 2): 484–489.
53. *Проскурин А. И., Петров В. В., Левитан Б. Н. и соавт.* Гемореология и мозговой кровотока у больных хроническими гнойными синуситами при травмах головы. Усп. соврем. естествознания 2004; 12: 24–28.
54. *Бурдули Н. М., Гутнова С. К.* Влияние различных методов низкоинтенсивной лазерной терапии на агрегационные свойства эритроцитов при хроническом панкреатите. Эксперим. клин. гастроэнтерология 2009; 7 (7): 9–13.
55. *Дунаев А. В.* Судебно-медицинская оценка гистологических изменений миокарда предсердий в случае внезапной смерти от ишемической болезни сердца. Морфология 2008; II (4): 15–19.
56. <http://www.infodoctor.ru>
57. *Korotaeva T. V., Firsov N. N., Bjelle A., Vishlova M. A.* Erythrocytes aggregation in healthy donors at native and standard hematocrit : the influence of sex, age, immunoglobulins and fibrinogen concentrations. Standardization of parameters. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2007; 36 (4): 335–343.
58. *Amin T. M., Sirs J. A.* The blood rheology of man and various animal species. *Q. J. Exp. Physiol.* 1985; 70 (1): 37–49.
59. *Berling C., Lacombe C., Lelièvre J. C. et al.* The RBC morphological dependence of the RBC disaggregability. *Biorheology* 1988; 25 (5): 791–798.
60. *Волянок Е. В., Кузнецова А. В.* Тактика педиатра при неонатальной желтухе. Практическая медицина 2009; 39: 13–15.
61. *Башарин В. А., Игонина Н. А., Тарумов Р. А.* Состояние системы красной крови при острых тяжелых отравлениях метгемоглобинообразователями. Вестн. Росс. военно-медицинской академии 2007; 4 (20): 105–108.
62. *Орлов Ю. П.* Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии органических дисфункций при критических состояниях. Общая реаниматология 2008; IV (2): 88–93.
63. *Попова И. Е.* Исследование структурных свойств эритроцитов новорожденных с постгипоксическими осложнениями. Научно-мед. вестн. Центрального Черноземья — Воронеж 2006; 26: 3–11.
64. *Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н.* Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах. Усп. соврем. естествознания 2006; 7: 29–36.
65. *Козлов Н. Б.* Термостойкость гомойотерного организма: биохимические механизмы, пути повышения. Смоленск: изд-во СГМИ; 1992. 115.
66. *Зинчук В. В., Борисюк М. В., Корнейчик В. Н. и соавт.* Анализ изменений основных параметров перекисного окисления липидов и кислородотранспортной функции крови при пирогиновой лихорадке. Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова 1995; 41 (3–4): 103–108.
67. *Басараб Д. А., Тимкина М. И., Мацевский Д. Д. и соавт.* Микроциркуляторные эффекты перфорана на модели острой интестинальной ишемии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2003; 2 (2): 67–75.
68. *Герасимов Л. В., Мороз В. В., Исакова А. А.* Микрореологические нарушения при критических состояниях. Общая реаниматология 2010; VI (1): 74–78.
69. *Герасимов Л. В., Мороз В. В., Исакова А. А.* Микрореологические нарушения при критических состояниях. Общая реаниматология 2010; VI (1): 74–78.
70. *Козлова Е. К., Черныш А. П., Черныш А. М. и соавт.* Диагностика скрытых повреждений мембран эритроцитов в результате воздействия физико-химических факторов. Технология живых систем 2007; 4 (1): 28–37.
71. *Мороз В. В., Черныш А. М., Козлова Е. К. и соавт.* Атомная силовая микроскопия структуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и реинфузии. Общая реаниматология 2009; V (5): 5–9.
72. *Moroz V. V., Chernysh A. M., Kozlova E. K. et al.* Comparison of red blood cell membrane microstructure after different physicochemical influences: atomic force microscope research. *J. Crit. Care* 2010; 25 (3): 539.e1–539.e12.
73. *Мороз В. В., Черныш А. М., Козлова Е. К. и соавт.* Нарушение наноструктуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и их коррекция перфторуглеродной эмульсией. Общая реаниматология 2011; VII (2): 5–9.

Поступила 08.07.11