

# ВЛИЯНИЕ ПЕРФТОРАНА НА МОРФОЛОГИЮ ЭРИТРОЦИТА ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ

В. В. Мороз, И. С. Новодержкина, Е. М. Антошина, А. В. Афанасьев

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

## Effect of Perfluoran on the Morphology of a Red Blood Cell in Acute Blood Loss

V. V. Moroz, I. S. Novoderzhkina, E. M. Antoshina, A. V. Afanasyev

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

**Цель исследования** — обоснование цитопротекторного эффекта перфторана при массивной кровопотере при его предварительном введении. **Материалы и метод.** Эксперименты проведены на 21 крысе под нембуталовым наркозом. Моделью терминального состояния служила острая кровопотеря из хвостовой артерии. Перфторан вводили за 45 минут до кровопотери. Морфологический и морфометрический анализ проводили на сухих, не окрашенных мазках, в монослое с помощью светового микроскопа Olimpus BX-50 при увеличении 1000 (10×100). Цитометрия проведена с помощью программы Image scope color. **Результаты.** В контрольной группе опытов, т. е. без предварительного введения перфторана, в циркулирующей крови на 5 минуте кровопотери присутствует только 20% дискоидных форм, остальные формы эритроцитов — стоматоциты 1–3 стадии трансформации. К 60 минуте гипотензии количество стоматоцитов снижается до 5,2%, и изменяется соотношение популяции циркулирующих в крови эритроцитов. Увеличивается количество более мелких, т.е. старых клеток, и уменьшается количество крупных клеток. Профилактическое введение Перфторана в небольших количествах, не играющих существенной роли в доставке кислорода и в изменении объема циркулирующей крови, существенно изменяет соотношение различных форм и размеров эритроцитов, увеличивает средний диаметр, стабилизирует мембрану эритроцита. **Заключение.** Предварительное введение малых доз перфторана перед кровопотерей предупреждает развитие деформационного стресса, увеличивает поверхность эритроцита, стабилизирует мембрану эритроцита. **Ключевые слова:** кровопотеря, перфторан, эритроцит, стоматоцит, деформационный стресс, реология.

**Objective:** to evaluate the cytoprotective effect of perfluoran when pre-administered in massive blood loss. **Material and methods.** Experiments were performed on 21 nembutal-anesthetized rats. Acute blood loss from the rat caudal artery served as a model for a terminal state. Perfluoran had been injected 45 minutes prior to blood loss. Morphological and morphometric analyses of monolayer dried unstained blood smear slides were made using an Olympus BX-50 light microscope at a magnification of 1000 (10×100). Cytometry was carried out using Image scope color software. **Results.** In the control group of experiments, i. e. without perfluoran preadministration, at 5 minutes of blood loss, the circulating blood showed only 20% of discoid forms; the other forms of the red blood cells were grades 1-to-3 transformation stomatocytes. By 60 minutes of hypotension, there was a decrease in stomatocyte counts to 5.2% and a change in the ratio of circulating red blood cell populations. The number of smaller, i.e. senescent, cells was increased and that of large cells was reduced. The preventive administration of perfluoran in small amounts playing no prominent role in the delivery of oxygen and the alteration of circulating blood volume, substantially changed the ratio of different shapes and sizes of erythrocytes, increased their average diameter, and stabilized the membrane of a red blood cell. **Conclusion.** The preadministration of low-dose perfluoran before blood loss prevents deformational stress, increases the surface of a red blood cell, and stabilizes its membrane. **Key words:** blood loss, perfluoran, red blood cell, stomatocyte, deformation stress, rheology.

Исследованию эритроцитов при критических состояниях уделяется пристальное внимание [1–4]. Массивная кровопотеря, как известно, является одной из главных причин гибели пострадавших при несчастных случаях, массовых техногенных катастрофах, оперативных вмешательствах. Одним из ведущих патологических факторов при кровопотере является изменение реологических свойств крови [5–7]. Известно, что при гипоксии любого генеза накапливается большое количество продуктов перекисного окисления липидов

(ПОЛ). Продукты перекисного окисления липидов отрицательно влияют на мембраны клеток [8–10] и, в частности, на состояние  $\text{Ca}^{2+}$  каналов, что может приводить к накоплению  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке. Имеются исследования [11], свидетельствующие о том, что первыми на увеличение ПОЛ реагируют эритроциты, которые являются посредниками между функциональными системами, и которые очень быстро исчерпывают свои компенсаторные возможности. В связи с этим, важной задачей является защита эритроцитов от ПОЛ. Экспериментальные и клинические исследования показали уникальные возможности отечественного препарата Перфторана, обладающего полифункциональным действием [12–15]. Перфторан в клинических условиях, как правило, вводится на 1–3 сутки после потери крови в комбинации с

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Новодержкина Ирина Сергеевна (Novoderzhkina I. S.)  
E-mail: novoderzhkina@yandex.ru

другими трансфузионными средствами. В литературе имеются лишь единичные работы, посвященные применению перфторана перед острой кровопотерей [16, 17].

В связи с этим, цель работы — обоснование цитопротекторного эффекта перфторана при массивной кровопотере при его предварительном введении.

## Материал и методы

Эксперименты проведены на нелинейных крысах ( $n=21$ ) массой от 260 до 300 грамм под нембуталовым наркозом (25 мг/кг) внутривенно. Моделью терминального состояния служила острая кровопотеря с последующей гипотензией в течение часа при артериальном давлении 40 мм. рт. ст., удерживаемом на этом уровне дробными реперфузиями. Эксфузию крови проводили из хвостовой артерии с предварительной гепаринизацией 500 МЕ/кг. Перфторан вводили по 60 капель в минуту за 45 мин (3 мл/кг) до кровопотери (опытная группа —  $n=16$ ). Контролем служили опыты без предварительного введения перфторана [13]. Морфологический анализ эритроцитов проводили в сухих мазках крови без окрашивания, в монослой с помощью светового микроскопа Olympus BX-50. При увеличении 1000 ( $10\times 100$ ) подсчитывали 1000 клеток и на основании классификации, предложенной Bisiss M [18], рассчитывали процентное содержание различных форм эритроцитов (дискоцитов, стоматоцитов, эхиноцитов). Цитометрия проведена с помощью программы Image Scope M. На портативном проточном анализаторе i-Stite-300 США (картридж C G 8+) определяли показатели метаболизма. Результаты, полученные при проведении исследования, обработаны с использованием программы Microsoft Excel. Степень достоверности различий определяли по критерию Стьюдента, статистически достоверным считался результат при  $p\leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В контрольной группе опытов на 5-й минуте кровопотери в циркулирующей крови остается всего 20% дискоидных форм. 79,7 $\pm$ 4,2% представляют стоматоциты 2–3 стадии трансформации (рисунок, табл. 1). Дискоидные формы по размерам составляют: до 5,5 мкм — 3,3 $\pm$ 0,8%, более 5,5–6,7 мкм — 46,1 $\pm$ 0,5%, а более 6,7 мкм — 47,1 $\pm$ 2,4%. Средний диаметр эритроцитов по сравнению с исходным достоверно не изменяется. Известно, что

стоматоциты имеют уменьшенную площадь поверхности, и что чем меньше соотношение S/V (отношение площади поверхности к объему), тем клетка жестче. Процесс перехода дискоцита в стоматоцит начинается со сглаживания контура дискоцита с одной стороны, а другая остается вогнутой. Объем стоматоцита всегда увеличен [19, 20]. В стоматоцитах гемоглобин распределен менее равномерно, что способствует развитию гемолиза [21]. Основные изменения при трансформации дискоцита в стоматоцит происходят в липидном слое [22].

Можно предположить, что быстрая трансформация дискоцита в стоматоцит (в течение 5 мин от начала кровопотери — 79,7%, в исходе — 3,5%) связана с развитием деформационного стресса — реакции клеток красной крови в ответ на сдвиговую деформацию, которая развивается при быстрой кровопотере. Показано, что существует дозозависимый эффект от величины сдвига. Деформационный стресс характеризуется изменением уровня фосфорилирования белков и метаболизма эритроцитов, увеличением проницаемости мембраны эритроцитов для ионов  $\text{Ca}^{2+}$  [5, 23]. Рост проницаемости мембраны при деформационном стрессе в настоящее время объясняют уменьшением плотности упаковки липидов и уменьшенным содержанием  $\text{Ca}^{2+}$  внутри клетки [9]. В наших экспериментах в этот период кровопотери достоверно снижается гематокрит, гемоглобин и повышается  $\text{Ca}^{2+}$  до 2,2 $\pm$ 0,4 (табл. 2), т. е. на 5-й минуте острой кровопотери уже имеются грубые нарушения реологических свойств крови, связанные с изменением формы эритроцитов.

К 60-й минуте гипотензии при кровопотере 4,5 $\pm$ 0,5 мл/кг, выраженном метаболическом ацидозе, ВЕ — (–8,3 $\pm$ 1,8), РН — (7,28 $\pm$ 0,01), самопроизвольной гемодилюции-гематокрит 39,0 $\pm$ 0,8 и 34,8 $\pm$ 1,3, и снижении гемоглобина до 11,6 $\pm$ 0,4 (табл. 2) количество стоматоцитов снижается до исходных величин. Возможно, это связано со снижением воздействия на мембрану падения скорости кровотока при гипотензии, а, следовательно, и уменьшением напряжения и скорости сдвига. Достоверно повышается по отношению к исходу коли-

Таблица 1

**Сравнительная характеристика некоторых показателей клеток красной крови при острой кровопотере на фоне предварительно введенного перфторана (ПФ) и без его введения**

|                              | Количество<br>стоматоцитов<br>в % | Средний<br>диаметр<br>дискоцита,<br>мкм | Характеристика дискоцитов<br>по количеству в % |             |           | АД,<br>мм рт. ст. | Объем<br>кровопотери |
|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|-------------|-----------|-------------------|----------------------|
|                              |                                   |                                         | до                                             | от          | более     |                   |                      |
|                              |                                   |                                         | 5,5 мкм                                        | 5,5—6,7 мкм | 6,7 мкм   |                   |                      |
| Исход                        |                                   |                                         |                                                |             |           |                   |                      |
| 45 мин после в/а введения ПФ | 5,1±0,9                           | 6,8                                     | 1,3±0,1                                        | 28,1±2,9    | 70,9±1,7  | 58,2±3            | —                    |
| Контроль, n=9                | 3,5±0,2                           | 6,74                                    | 1,49±0,3                                       | 36,85±1,4   | 62,1±0,8  | 96,6±6            | —                    |
| Гипотензия 5 мин             |                                   |                                         |                                                |             |           |                   |                      |
| На фоне ПФ                   | 5,27±0,4                          | 6,8                                     | 1,76±0,3                                       | 32,25±2,6   | 67,1±1,2  | 38,3±1,6          | 1,2±0,4              |
| Контроль                     | 79,7±4,2**                        | 6,8                                     | 3,3±0,8                                        | 46±2,5      | 47,1±2,4  | 45±3              | 3,1±0,8              |
| Гипотензия 60 мин            |                                   |                                         |                                                |             |           |                   |                      |
| На фоне ПФ                   | 7,79±1,3                          | 6,95                                    | 0,8±0,2**                                      | 28,1±3      | 66,8±3**  | 42±2              | 2,2±0,6              |
| Контроль                     | 3,6±0,5                           | 6,7                                     | 4,5±1*                                         | 35,7±2,1    | 55,2±2,5* | 42±3              | 4,5±0,5              |

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: \* —  $p\leq 0,05$ , по сравнению с данными у крыс на фоне нембуталового наркоза (исход); \*\* —  $p\leq 0,05$  между группами.

Таблица 2

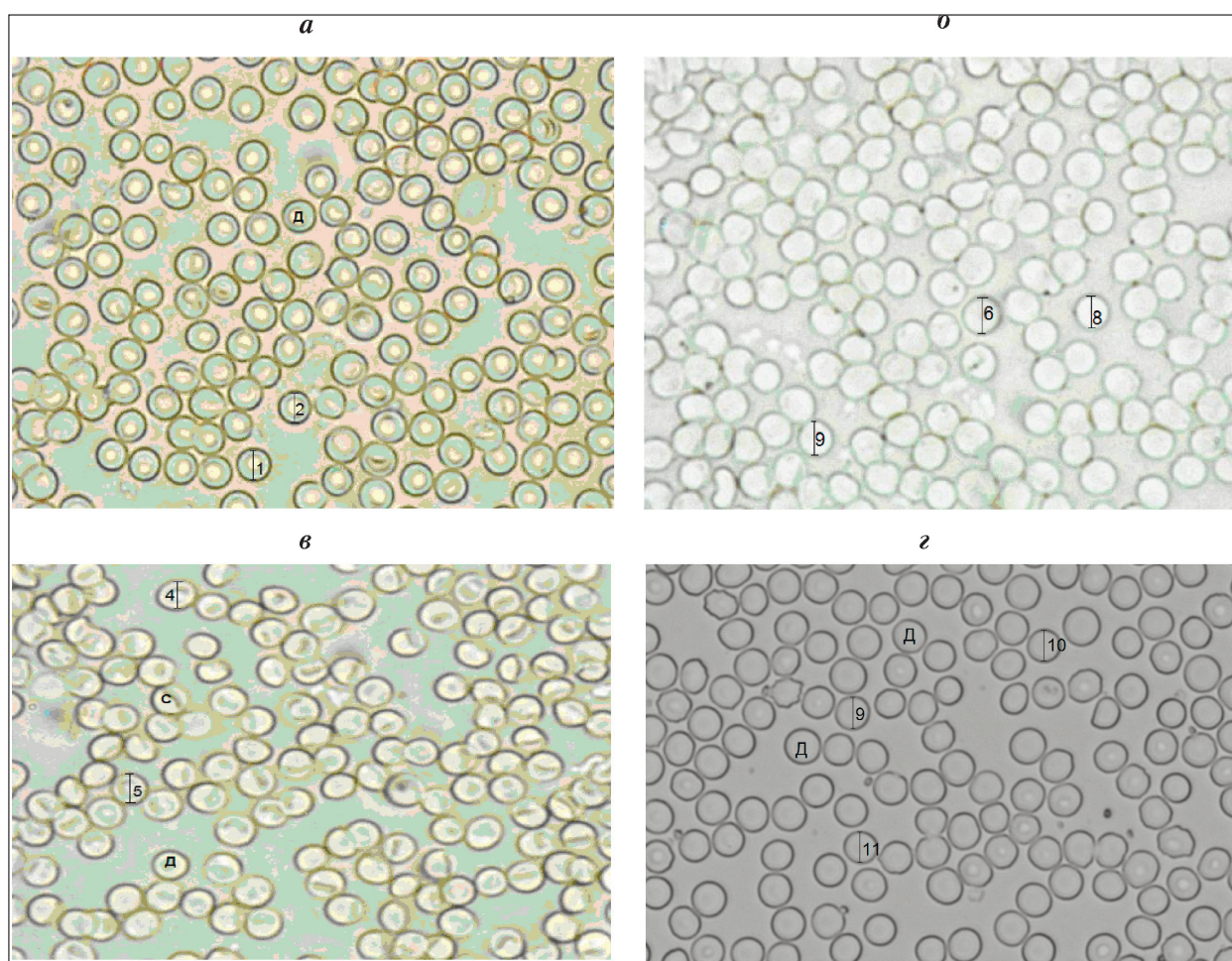
Динамика показателей состояния метаболизма во время гипотензии на фоне предварительно введенного перфторана (ПФ) и без его введения

|                              | рН         | ВЕ,<br>ммоль/л | Нт, %      | Нб,<br>г/л | Na,<br>ммоль/л | K <sup>+</sup> ,<br>ммоль/л | Ca <sup>2+</sup> ,<br>ммоль/л |
|------------------------------|------------|----------------|------------|------------|----------------|-----------------------------|-------------------------------|
| <b>Исход</b>                 |            |                |            |            |                |                             |                               |
| 45 мин после в/а введения ПФ | 7,38±0,01  | —              | 48,7±1,8** | 14,4±0,6** | 144,8±2,3      | 3,75±0,1                    | 0,90±0,1                      |
| Контроль                     | 7,39±0,01  | 3,3±0,2        | 39±0,8     | 13,1±0,1   | 144,2±1,4      | 3,4±0,1                     | 0,99±0,1                      |
| <b>Гипотензия 5 мин</b>      |            |                |            |            |                |                             |                               |
| На фоне ПФ                   | 7,4±0,05   | -4,5±3         | 46,5±2     | 15,8±0,8** | 147±1,9        | 3,5±0,1                     | 0,85±0,1**                    |
| Контроль                     | 7,45±0,01  | -0,5±0,2       | 35,3±1,0   | 11,6±0,4   | 142,2±2,8      | 3,7±0,1                     | 2,2±0,4*                      |
| <b>Гипотензия 60 мин</b>     |            |                |            |            |                |                             |                               |
| На фоне ПФ                   | 7,5±0,04   | -9±0,5         | 38,5±2,9   | 13±0,1     | 144±3,9        | 4,6±0,5                     | 0,8±0,1                       |
| Контроль                     | 7,28±0,01* | -8,3±1,8*      | 34,8±1,3*  | 11,3±0,3*  | 136,5±0,97*    | 4,1±0,16*                   | 1,1±0,07                      |

Примечание. ПФ — перфторан; в/а — внутриартериально.

чество дискоидных форм до 5,5 мкм ( $4,5 \pm 1,0\%$ ) и уменьшается количество форм размером более 6,7 ( $55,2 \pm 2,5\%$ ) мкм. Изменение соотношения популяций циркулирующих эритроцитов, т. е. процентное увеличение более мелких форм (старых) и уменьшение более молодых форм, может говорить как об ускоренном старении крови в течении часа, так и о выходе из депо (селезенки) старых клеток в ответ на изменение объема циркулиру-

ющих эритроцитов и это следует рассматривать как компенсаторную реакцию на гипоксию. У дискоидных форм эритроцитов обращает на себя внимание уменьшение пэллора, т. е. на 60 минуте кровопотери происходит набухание дискоцитов, о чем свидетельствует и достоверное снижение Na ( $136,5 \pm 0,1$  —  $144,8 \pm 2$ ), и повышение K в наших экспериментах ( $4,1 \pm 0,16$ ;  $4,6 \pm 0,5$ ) (табл. 2). Также, по данным атомной силовой микроскопии [24],



#### Морфологические изменения эритроцитов на фоне перфторана и без него.

Образцы взяты: а — перед кровопотерей; б — 5 мин кровопотери на фоне перфторана (дискоциты с сильно сглаженным пэллором); в — 5 мин кровопотери без предварительного введения перфторана (79% стоматоциты); г — 60 мин. кровопотери на фоне перфторана (дискоциты со сглаженным пэллором). Цифрами обозначены размеры дискоцитов: 1 — 6,74 мкм; 2 — 6,68 мкм; 3 — 6,70 мкм; 4 — 6,80 мкм; 5 — 6,78 мкм; 6 — 6,78 мкм; 7 — 6,76 мкм; 8 — 6,82 мкм; 9 — 6,89 мкм; 10 — 6,92 мкм; 11 — 6,95. Д — дискоцит; С — стоматоцит.



изменялись поверхности всех трех порядков: уменьшались высоты характерных максимумов на поверхностях и расстояния между ними, клетка становилась более гладкой.

Известно, что мембрана эритроцита не растяжима, но легко изгибаема, и при набухании изменение формы происходит за счет паллора. Когда объем клетки возрастает, дискоциту «не хватает» поверхности, чтобы сильно изменить свою форму при прохождении через капилляр, т. е. «втянуться» в узкие капилляры [25].

Таким образом, при острой кровопотере грубые нарушения реологических свойств крови имеются уже в первые минуты от ее начала и присутствуют в течение всех 60 минут гипотензии (время наблюдения), но причины развития реологических изменений разные. Если в первые минуты кровопотери кальций поступает в клетки (деформационный стресс), то через 60 минут гипотензии имеется отек дискоцитов и увеличение количества мелких старых клеток, которые, как известно, менее деформабельны — чем меньше размер клетки, тем она жестче [26].

В группе опытов с предварительно введенным перед кровопотерей в/а перфтораном через 5 минут от начала кровопотери при имеющемся метаболическом ацидозе (табл. 2, рисунок) не происходит снижения гематокрита, гемоглобина, не изменяется содержание  $\text{Ca}^{2+}$  (исход —  $0,9 \pm 0,08$  на 5 минуте —  $0,85 \pm 0,12$ ). Кровопотеря составила в этот период  $1,2 \pm 0,4$  мл/кг, что ниже, чем в контроле. Применение «Перфторана» перед кровопотерей даже в небольших дозах у интактных животных снижает артериальное давление с  $96 \pm 0,1$  до  $58,2 \pm 3$ . Количество дискоидных форм составляет 94% в отличие от контрольной группы, где их процент около 20% (табл. 1, рисунок), и где стоматоцитов —  $79,7 \pm 4,2\%$ , т. е. количество стоматоцитов при применении перфторана уменьшается в 8–10 раз (табл. 1). На 60-й минуте гипотензии на фоне метаболического ацидоза, при кровопотере  $2,2 \pm 0,6$  (14,6 мл/кг) по сравнению с контролем достоверно выше гематокрит ( $38,5 \pm 2,9$  и  $34,8 \pm 1,3$ ) и гемоглобин ( $13,1 \pm 0,1$  и  $11,3 \pm 0,3$ ), нет данных о повышении проницаемости и изменении в содержании Na и

K (табл. 2). Средний диаметр эритроцита 6,95 мкм. превышает исходный — 6,8 мкм. В опытной группе достоверно меньше мелких клеток и выше процент клеток с диаметром более 6,7 мкм ( $66,8 \pm 3,0\%$ ) (табл. 1). При световой микроскопии паллор дискоцитов сглажен и менее глубокий. Таким образом, профилактическое введение перфторана в небольших количествах, не играющих существенной роли в доставке кислорода и в изменении объема циркулирующей крови, существенно изменяет соотношение различных форм и размеров эритроцитов, увеличивает средний диаметр, стабилизирует мембрану. Возможно, что компонент препарата Перфторан — проксанол, являющийся стабилизатором перфторорганических соединений и обладающий адсорбционными свойствами [27], вносит вклад в стабилизацию мембран эритроцитов.

Имеются данные, что при гипоксии в плазму из мозга и эндотелия поступает большое количество оксида азота (NO), который диффундирует в эритроциты. Оксид азота способен изменять состав мембран эритроцитов и их текучесть [28, 29]. Эритроциты сами синтезируют NO [30] и могут принимать участие в регуляции физиологического поведения эритроцита. Предполагают, что действие ПФ связано с тем, что окисление NO идет быстрее в присутствии ПФ [31], а также со способностью молекул ПФ адсорбировать NO [27]. Снижение уровня NO активирует синтазу оксида азота (NOS). Для активации NOS необходимы  $\text{Ca}^{2+}$  и кальмодулин, поэтому активация NOS идет со снижением  $\text{Ca}^{2+}$ . NO активирует растворимую гуанилатциклазу. В результате этого повышение внутриклеточного уровня цГМФ способствует уменьшению Ca [30–34].

## Выводы

Предварительное введение малых доз перфторана перед кровопотерей:

1. Предупреждает развитие деформации эритроцитов.
2. Увеличивает поверхность эритроцита.
3. Стабилизирует мембрану эритроцита.

## Литература

1. Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Федорова М.С., Кирсанова А.К., Новодержкина И.С. Нарушения наноструктуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и их коррекция перфторуглеродной эмульсией. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (1): 5–10.
2. Мороз В.В., Голубев А.М., Черныш А.М., Козлова Е.К., Васильев В.Ю., Гудкова О.Е., Сергунова В.А., Федорова М.С. Изменения структуры поверхности мембран эритроцитов при длительном хранении донорской крови. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 5–12.
3. Мороз В.В., Голубев А.М., Афанасьев А.В., Кузовлев А.Н., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Черныш А.М. Строение и функция эритроцита в норме и при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 52–60.
4. Мороз В.В., Козлова Е.К., Черныш А.М., Гудкова О.Е., Бушуева А.В. Изменения структуры мембран эритроцитов при действии гемина. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 5–10.
5. Герасимов Л.В., Мороз В.В., Исакова А.А. Микрореологические нарушения при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 74–78.
6. Радаев С.М. Структурные и функциональные свойства эритроцитов у больных с тяжелой травмой и кровопотерей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001: 24.
7. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулушко Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. М.; 2003.
8. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 1989; 4: 4–7.
9. Зинчук В.В. Деформируемость эритроцитов. Физиологические аспекты. *Успехи физиол. наук*. 2001; 32 (3): 66–78.
10. Ройтман Е.В. Изменение реологических свойств крови и осмотической резистентности эритроцитов при активации свободнорадикальных процессов. *Клин. лаб. диагностика*. 2001; 3: 41–43.
11. 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 Н.В., Яковлева Н.М. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы. *Бюл. сибирской медицины*. 2006; 5 (2): 62–69.
12. Кармен Н.Б., Милотина Н.П., Орлов А.А., Асирян Э.Н., Мариничева Н.Т., Маевский Е.И. Влияние плеторического введения перфторана на параметры структурно-функционального состояния мембран эритроцитов. В кн.: *Иваницкий Г.Р., Жибурт Е.Б., Маевский Е.И. (ред.). Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии*. Пушино; 2003: 122–125.

13. Мороз В.В., Молчанова Л.В., Герасимов Л.В., Остапенко Д.А., Ершова Л.И., Лиховицкая З.М., Горбунова Н.А. Влияние перфторана на гемореологию и гемолиз с тяжелой травмой и кровопотерей. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (1): 5–11.
14. Терешина Е.В. Взаимодействие эмульсии перфторорганических соединений с дисперсной системой крови: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2003: 44.
15. Булаева Н.И. Биохимические структурно-функциональные изменения эритроцитов при остром отравлении нитратами и их коррекция перфтораном: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Махачкала, 2004: 24.
16. Лазаренко Д.Ю., Ханевич М.Д., Софронов Г.А., Андреева Н.Б., Поддубский Г.А. Влияние перфторана на микроциркуляцию и реологические свойства крови у больных с гастродуоденальными кровотечениями. В кн.: *Иваницкий Г.Р., Жибурт Е.Б., Маевский Е.И. (ред.)*. Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. Пушино; 2003: 30–35.
17. Карпун Н.А., Мороз В.В. Общая анестезия при хирургическом лечении ишемической болезни сердца. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 126–132.
18. Bessis M. Atlas of red blood cell shapes. Berlin-New-York: Springer-Verland; 1974: 21–101.
19. Джонсон П. Периферическое кровообращение. М.: Медицина; 1989.
20. Болис Л., Хоффман Д.Ф. Мембраны и болезнь. М.: Медицина; 1980.
21. Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Наумова Э.М. К вопросу о физиологической значимости изменения формы, ультраструктуры и флуоресценции эритроцитов периферической крови при их трансформации в стоматоциты. *Вестн. новых мед. технологий*. 2005; 11 (1): 8–12.
22. Рогов О.А. Механизмы повреждения эритроцитов при остром отравлении монооксидом углерода: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2006: 26.
23. Сторожок В.В., Панченко Л.Ф., Филипова Ю.Д., Глушков В.С. Изменение физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу. *Вопросы мед. химии*. 2001; 47 (2): 16–30.
24. Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К., Кирсанова А.К., Новодержкина И.С., Александрин В.В., Борщевская П.Ю., Ближнюк У.А., Рысаева Р.М. Атомная силовая микроскопия эритроцитов при острой кровопотере и реинфузии. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 5–9.
25. Атауллаханов Ф.И., Корунова Н.О., Спиридонов И.С., Пивоваров И.О., Калагина Н.В., Мартынов М.В. Как регулируется объем эритроцита или что могут и чего не могут математические модели в биологии. *Биол. мембраны*. 2009; 26 (3): 163–179.
26. Bocci X. Determinants of erythrocyte ageing: a reappraisal. *Br. J. Haematol.* 1981; 48 (4): 515–522.
27. Плясунова С.А., Айвазова Д.Х., Сметанина Н.С., Аксенова О.Г., Байдин Л.В. Мембранопротекторное действие перфторана на эритроциты здоровых и больных с наследственными мембранопатиями. В кн.: *Иваницкий Г.Р., Жибурт Е.Б., Маевский Е.И. (ред.)*. Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. Пушино; 2003: 188–189.
28. Баканов М.И., Васильева Е.М., Елагина И.А., Зубкова И.В., Лозовская Л.С., Матковская Т.А. Биохимические изменения в эритроцитах, вызванные взаимодействием с вирусом Коксаки А18. Влияние L аргинина и фосфоформината. *Вестн. новых мед. технологий*. 2005; 12 (2): 10–12.
29. Кузьмичева Л.В., Брагин В.А., Борченко Р.В., Быстрова Е.В. Влияние оксида азота на липидный состав мембран эритроцитов. *Успехи соврем. естествознания*. 2009; 11: 74–75.
30. Киселева А.В., Чурляев Ю.А., Григорьев Е.В. Роль оксида азота в повреждении нейронов при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 80–84.
31. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physical. Rev.* 2007; 87 (1): 315–424.
32. Недоспасов А.А., Беда Н.В. Биогенные оксиды азота. *Природа*. 2005; 7: 33–39.
33. Kim P.K., Kwon V.Y., Chung H.T., Kim W.M. Regulation of caspases by nitric oxide. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002; 962: 42–52.
34. Соловьева А.Н., Фаттахов Н.С. Влияние оксида азота на гемолитическую устойчивость эритроцитов крыс. 69 Междунар. науч. конф., посвященная 200–летию со дня рождения Н.И.Пирогова. Томск; 2010.
1. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Fedorova M.S., Kirsanova A.K., Novoderzhkina I.S. Narusheniya nanostrukturny membran eritrotsitov pri ostroi krovopote i ikh korrektsiya perftoruglerodnoi emulsiei. [Impairments in the nanostructure of red blood cell membranes in acute blood loss and their correction with perfluorocarbon emulsion]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (1): 5–10. [In Russ.]
2. Moroz V.V., Golubev A.M., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Vasilyev V.Yu., Gudkova O.E., Sergunova V.A., Fedorova M.S. Izmeneniya struktury poverkhnosti membran eritrotsitov pri dlitelnom khranении donorskoi krovi. [Structural changes in the surface of red blood cell membranes during long-term donor blood storage]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (1): 5–12. [In Russ.]
3. Moroz V.V., Golubev A.M., Afanasyev A.V., Kuzovlev A.N., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Chernysh A.M. Stroenie i funktsiya eritrotsita v norme i pri kriticheskikh sostoyaniyakh. [The structure and function of a red blood cell in health and critical conditions]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (1): 52–60. [In Russ.]
4. Moroz V.V., Kozlova E.K., Chernysh A.M., Gudkova O.E., Bushueva A.V. Izmeneniya struktury membran eritrotsitov pri deistvii gemina. [Hemin-induced changes in the red blood cell membrane structure]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (6): 5–10. [In Russ.]
5. Gerasimov L.V., Moroz V.V., Isakova A.A. Mikroreologicheskie narusheniya pri kriticheskikh sostoyaniyakh. [Microreological disorders in critical conditions]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2010; 6 (1): 74–78. [In Russ.]
6. Radaev S.M. Strukturnye i funktsionalnye svoystva eritrotsitov u bolnykh s tyazheloi travmoi i krovopoterei: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. [Structural and functional properties of red blood cells in patients with severe injury and blood loss: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation]. Moscow, 2001: 24. [In Russ.]
7. Vorobyev A.I., Gorodetsky V.M., Shulutko E.M., Vasilyev S.A. Ostraya massivnaya krovopoteriya. [Acute massive blood loss]. Moscow; 2003. [In Russ.]
8. Vladimirov Yu.A. Rol narusheniya svoystv lipidnogo sloya membran v razvitiy patologicheskikh protsessov. [Role of impaired properties of the lipid layer of membranes in the development of pathological processes]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 1989; 4: 4–7. [In Russ.]
9. Zinchuk V.V. Deformiruemost eritrotsitov. Fiziologicheskie aspekty. [Red blood cell deformability. Physiological aspects]. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*. 2001; 32 (3): 66–78. [In Russ.]
10. Roitman E.V. Izmenenie reologicheskikh svoystv krovi i osmoticheskoi rezistentnosti eritrotsitov pri aktivatsii svobodnoradikalnykh protsessov. [Change in the rheological properties of blood and the osmotic resistance of red blood cells in the activation of free radical processes]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2001; 3: 41–43. [In Russ.]
11. Novitsky V.V., Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A., Fedorova T.S., Kravets E.B., Ivanov V.V., Zhavoronok T.V., Chasovskikh N.Yu., Chudakova O.M., Butusova N.V., Yakovleva N.M. Molekulyarnye narusheniya membrany eritrotsitov pri patologii raznogo geneza yavlyayutsya tipovoi reaktsiei organizma: kontury problemy. [Molecular impairments in the red blood cell membrane in abnormalities of different genesis are a typical reaction of the body: contours of the problem]. *Byulleten Sibirskoi Meditsiny*. 2006; 5 (2): 62–69. [In Russ.]
12. Karmen N.B., Milyutina N.P., Orlov A.A., Asiryan E.N., Marinicheva N.T., Maevsky E.I. Vliyaniye pletoricheskogo vvedeniya perftorana na parametry strukturno-funktsionalnogo sostoyaniya membran eritrotsitov. V kn.: *Ivanitsky G.R., Zhiburt E.B., Maevsky E.I. (eds.)*. Perftoruglerodnye soedineniya v meditsine i biologii. [Impact of plethoric perfluorane on the structural and functional parameters of red blood cell membranes. In: *Ivanitsky G.R., Zhiburt E.B., Maevsky E.I. (eds.)*. Perfluorocarbon compounds in medicine and biology]. Pushchino; 2003: 122–125. [In Russ.]
13. Moroz V.V., Molchanova L.V., Gerasimov L.V., Ostapchenko D.A., Ershova L.I., Likhovetskaya Z.M., Gorbuнова N.A. Vliyaniye perftorana na gemoreologiyu i gemoliz s tyazheloi travmoi i krovopoterei. [Effect of perfluorane on hemoreology and hemolysis with severe injury and blood loss]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2006; 2 (1): 5–11. [In Russ.]
14. Tereshina E.V. Vzaimodeystvie emulsii perftororganicheskikh soedinenii s dispersnoi sistemoy krovi: avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk. [Interaction of organic perfluorane compound emulsion with the blood disperse blood system: Abstract of Doct. Biol. Sci. Dissertation]. Moscow, 2003: 44. [In Russ.]
15. Bulaeva N.I. Biokhimicheskie strukturno-funktsionalnye izmeneniya eritrotsitov pri ostrom otravlenii nitratami i ikh korrektsiya perftoranom: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. [Biochemical structural and functional changes in red blood cells in acute nitrate poisoning and their correction: Abstract of Cand. Biol. Sci. Dissertation]. Makhachkala, 2004: 24. [In Russ.]
16. Lazarenko D.Yu., Khanovich M.D., Sofronov G.A., Andreyeva N.B., Poddubsky G.A. Vliyaniye perftorana na mikrotsirkulyatsiyu i reologicheskie svoystva krovi u bolnykh s gastroduodenalnymi krovotечeniyami. V kn.: *Ivanitsky G.R., Zhiburt E.B., Maevsky E.I. (eds.)*. Perftoruglerodnye soedineniya v meditsine i biologii. [Effect of perfluorane on blood microcirculation and rheological properties in patients with gastroduodenal hemorrhage. In: *Ivanitsky G.R., Zhiburt E.B., Maevsky E.I. (eds.)*. Perfluorocarbon compounds in medicine and biology]. Pushchino; 2003: 30–35. [In Russ.]
17. Karpen N.A., Moroz V.V. Obshchaya anesteziya pri khirurgicheskom lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa. [General anesthesia in the surgi-

## References

- cal treatment of coronary heart disease]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 126–132. [In Russ.]
18. Bessis M. Atlas of red blood cell shapes. Berlin-New-York: Springer-Verland; 1974: 21–101.
  19. Johnson P. Perifericheskoe krovoobrashchenie. [Peripheral circulation]. Moscow: Meditsina Publishers; 1989. [In Russ.]
  20. Bolis L., Hoffman D.F. Membrany i bolezni. [Membranes and disease]. Moscow: Meditsina Publishers; 1980. [In Russ.]
  21. Kartashova N.M., Kidalov V.N., Naumova E.M. K voprosu o fiziologicheskoi znachimosti izmeneniya formy, ultrastruktury i flourestsentsii eritrotsitov perifericheskoi krovi pri ikh transformatsii v stomatotsity. [On the physiological significance of a change in the shape, ultrastructure, and fluorescence of peripheral red blood cells during their transformation to stomatocytes]. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii*. 2005; 11 (1): 8–12. [In Russ.]
  22. Rogov O.A. Mekhanizmy povrezhdeniya eritrotsitov pri ostrom otravlenii monooksidom ugleroda: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. [Mechanisms of injury to the red blood cells in acute carbon monoxide poisoning: Abstract of Cand. Biol. Sci. Dissertation]. Irkutsk, 2006: 26. [In Russ.]
  23. Storozhok V.V., Panchenko L.F., Filipova Yu.D., Glushkov V.S. Izmenenie fiziko-khimicheskikh svoystv biologicheskikh membran pri razvitiitolerantnosti k etanolu. [Change in the physicochemical properties of biological membranes in the development of ethanol tolerance]. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*. 2001; 47 (2): 16–30. [In Russ.]
  24. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Kirsanova A.K., Novoderzhkina I.S., Aleksandrin V.V., Borshchegovskaya P.Yu., Bliznyuk U.A., Rysaeva R.M. Atomnaya silovaya mikroskopiya eritrotsitov pri ostroi krovopote i reinfuzii. [Atomic force microscopy of red blood cells in acute blood loss and reinfusion]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (5): 5–9. [In Russ.]
  25. Ataulakhov F.I., Korunova N.O., Spiridonov I.S., Pivovarov I.O., Kalyagina N.V., Martynov M.V. Kak reguliruyetsya ob'em eritrotsita ili chto mogut i chego ne mogut matematicheskie modeli v biologii. [How the volume of a red blood cell is regulated and what the mathematical models can and cannot do in biology]. *Biologicheskie Membrany*. 2009; 26 (3): 163–179. [In Russ.]
  26. Bocci X. Determinants of erythrocyte ageing: a reappraisal. *Br. J. Haematol*. 1981; 48 (4): 515–522.
  27. Plyasunova S.A., Aivazova D.Kh., Smetanina N.S., Aksenova O.G., Baidun L.V. Membranoprotektoornoe deystvie perfortora na eritrotsity zdorovykh i bolnykh s nasledstvennymi membranopatiyami. V kn.: *Ivanitsky G.R., Zhiburt E.B., Maevsky E.I. (red.). Perfortoruglerodnye soedineniya v meditsine i biologii. [Membrane-protective effect of perfluorane on the red blood cells of healthy individuals and patients with inherited membranopathies. In: Ivanitsky G.R., Zhiburt E.B., Maevsky E.I. (eds.). Perfluorocarbon compounds in medicine and biology]. Pushchino; 2003: 188–189. [In Russ.]*
  28. Bakanov M.I., Vasilyeva E.M., Elagina I.A., Zubkova I.V., Lozovskaya L.S., Matkovskaya T.A. Biokhimicheskie izmeneniya v eritrotsitakh, vyzvannye vzaimodeystviem s virusom Koksaki A18. Vliyaniye L-arginina i fosfonformiata. [Biochemical red blood cell changes caused by interaction with Coxsaki A18 virus. Effect of L-arginine and phosphonoformate]. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii*. 2005; 12 (2): 10–12. [In Russ.]
  29. Kuzmicheva L.V., Bragin V.A., Borchenko R.V., Bystrova E.V. Vliyaniye oksida azota na lipidnyi sostav membran eritrotsitov. [Effect of nitric oxide on the lipid composition of red blood cell membranes]. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya*. 2009; 11: 74–75. [In Russ.]
  30. Kiseleva A.V., Churlyayev Yu.A., Grigoryev E.V. Rol oksida azota v povrezhdenii neuronov pri kriticheskikh sostoyaniyakh. [Role of nitric oxide in neuronal damages in critical conditions]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (5): 80–84. [In Russ.]
  31. Pacher P., Beckman J.S., Liauder L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physical. Rev*. 2007; 87 (1): 315–424.
  32. Nedospasov A.A., Beda N.V. Biogennyye oksidy azota. [Biogenic nitric oxides]. *Priroda*. 2005; 7: 33–39. [In Russ.]
  33. Kim P.K., Kwon V.Y., Chung H.T., Kim W.M. Regulatin of caspases by nitric oxide. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2002; 962: 42–52.
  34. Solovyeva A.N., Fattakhov N.S. Vliyaniye oksida azota na gemoliticheskuyu ustoychivost eritrotsitov krysa. 69 Mezhdunarodnaya nauchnaya konferentsiya, posvyashchennaya 200-letiyu so dnya rozhdeniya N.I.Pirogova. [Effect of nitric oxide on the hemolytic resistance of rat red blood cells. 69th International Scientific Conference dedicated to the 200th anniversary of N.I.Pirogov's birth]. Tomsk; 2010. [In Russ.]

Поступила 26.03.13

## ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,  
входящий в перечень ВАК РФ, предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов  
и научных сотрудников.

**Тематика журнала:** патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний. Вопросы оказания догоспитальной помощи при критических состояниях. Вопросы обучения населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях.

**Аудитория:** лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последиplomного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

## ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

- индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков
- индекс 46339 — для предприятий и организаций