

УДК 616-092.18:616.7::616.06

**ДЕФОРМИРУЕМОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ И ОСОБЕННОСТИ
ФОСФОЛИПИДНОГО СПЕКТРА ИХ МЕМБРАНЫ
У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С УМЕРЕННЫМ
И ВЫРАЖЕННЫМ ПОСТПЕРФУЗИОННЫМ ГЕМОЛИЗОМ**

Чумакова С.П.

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Томск, e-mail: office@ssmu.ru*

Проведено исследование состава липидной фазы мембраны эритроцитов и их деформируемости у больных ишемической болезнью сердца с умеренным и выраженным постперфузионным гемолизом (30 и 15 человек соответственно) до и после искусственного кровообращения (ИК). Показано, что развитие умеренного гемолиза сочетается с нормальной деформируемостью эритроцитов, избыточным содержанием в их мембране до операции холестерина (ХС), лизофосфатидилхолина (ЛФХ) и недостатком фосфатидилинозитола (ФИ), уровень которого после ИК нормализуется при увеличении доли фосфатидной кислоты (ФК). Формирование выраженной гемоглобинемии ассоциировано с низкой деформируемостью эритроцитов и некоторым увеличением доли ХС в цитолемме до операции при нормальном соотношении фракций фосфолипидов (вследствие высокого содержания молодых форм эритроцитов), что после ИК сменяется увеличением доли ЛФХ и ФК, дефицитом ФИ и фосфатидилхолина в мембране. Низкая деформируемость эритроцитов у больных с выраженным гемолизом не связана с нарушением структуры липидной фазы их мембраны, но ассоциирована с напряжением эритропоэза.

Ключевые слова: гемолиз, эритроциты, деформируемость эритроцитов, фосфолипиды, мембрана, искусственное кровообращение

**DEFORMABILITY OF ERYTHROCYTES AND PECULIARITIES
OF THE PHOSPHOLIPIDIC RANGE OF THEIR MEMBRANE
IN CARDIOSURGICAL PATIENTS WITH MODERATED
AND EXPRESSED POSTPERFUSION HEMOLYSIS**

Chumakova S.P.

*State budget educational institution of higher professional education «Siberian State Medical University»
of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, Tomsk, e-mail: office@ssmu.ru*

Research of the lipidic phase structure of the erythrocyte membrane and erythrocyte deformability in patients with coronary heart disease with moderated and expressed postperfusion hemolysis (30 and 15 people respectively) before and after the cardiopulmonary bypass (CPB) was conducted. It was shown that development of moderated hemolysis is combined with normal deformability of erythrocytes, excess content of cholesterol (CH) and lysophosphatidylcholine (LPC) in their membrane before the operation and a shortage of phosphatidylinositol (PI), which level is normalized after the CPB with an increase in the amount of phosphatidic acid (PA). Formation of expressed hemoglobinemia is associated with low deformability of erythrocytes and some increase in the amount of CH in the cell membrane before the operation at a normal ratio of phospholipidic fractions (due to the high content of young forms of erythrocytes), which is replaced by an increase in the amount of LPC and PA, deficiency of PI and phosphatidylcholine in the membrane after the operation. Low deformability of erythrocytes in patients with expressed hemolysis is not connected with failure of the lipidic phase structure of their membrane, but it is associated with high tension of erythropoiesis.

Keywords: hemolysis, erythrocytes, deformability of erythrocytes, phospholipids, membrane, cardiopulmonary bypass

В настоящее время искусственное кровообращение (ИК) является одной из наиболее часто применяемых методик в кардиохирургии, поскольку обеспечивает неподвижность операционного поля и дает возможность использования микрохирургической техники. Между тем длительная циркуляция крови в аппарате ИК сопровождается травмой ее форменных элементов и развитием внутрисосудистого гемолиза, чрезмерная выраженность которого чревата формированием почечной дисфункции, легочной гипертензии, гиперкоагуляции и полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде [2, 14].

В процессе экстракорпоральной перфузии клетки красной крови подвергаются

влиянию ряда агрессивных факторов ИК (механическому повреждению, гипероксии, температурному градиенту и др.). Среди последних ведущей признана механическая травма эритроцитов, испытывающих как мощную сдвиговую деформацию в турбулентном потоке крови вблизи ветвления магистралей, фиксации канюль и соединения модулей, так и умеренные сдвиговые нагрузки при ламинарном движении крови в магистралах и оксигенаторе [2, 9, 14]. В этих условиях способность эритроцитов обратимо изменять свою форму при сохранении клеточного объема (деформируемость) может во многом определять их гемолитическую стойкость, которая в свою очередь зависит от структуры липидной фазы мембраны

эритроцитов и функционального состояния их цитоскелета [8]. Несмотря на общепринятую концепцию основополагающего вклада перфузиологического обеспечения в интенсивность интраоперационного гемолиза [2, 14], индивидуальные особенности структурно-функционального статуса эритроцитов у кардиохирургических больных могут быть значимым фактором, модулирующим выраженность постперфузионной гемоглобинемии.

Цель исследования: определить особенности структуры липидной фазы мембраны эритроцитов и ее роль в изменении деформируемости клеток у больных ишемической болезнью сердца, оперированных с применением идентичного перфузионного оборудования и проявляющих различную степень выраженности постперфузионного гемолиза.

Материал и методы исследования

В исследование вошло 45 больных (39 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 50 до 66 лет, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) с многососудистым поражением и перенесших операцию коронарного шунтирования с использованием ИК. Реваскуляризация миокарда проводилась в условиях нормотермии ($36,07 \pm 0,18^\circ\text{C}$) и кристаллоидной кардиоплегии (Кустодиол, Германия). Экстракорпоральная перфузия осуществлялась на аппаратах ИК производства «Stokert» (Германия), оснащенных роликовыми насосами, с применением одноразовых мембранных оксигенаторов «Quadrox» (Швеция). Критериями исключения из исследования считали проведение у пациентов продленного после операции ИК, выполнение сочетанных операций, отказ от исследования.

В соответствии с обозначенной целью исследования проводили в двух группах пациентов, сформированных в зависимости от концентрации свободного гемоглобина в плазме крови после операции: с умеренным гемолизом (гемоглобинемия менее 40 мг/дл, 26 мужчин и 4 женщины) и с выраженным гемолизом (гемоглобинемия свыше 40 мг/дл, 13 мужчин и 2 женщины). Концентрация свободного гемоглобина в плазме крови 40 мг/дл была выбрана в качестве критерия распределения больных на группы, учитывая, что при гемоглобинемии свыше этого уровня наблюдаются клинические проявления внутрисосудистого гемолиза (прежде всего, желтуха) [3]. Больные двух групп сравнения были сопоставимы по возрасту (в среднем $58,14 \pm 1,29$) и полу (87% мужчин и 13% женщин), функциональному классу стенокардии (III-IV) и продолжительности ИБС ($4,81 \pm 0,73$ лет), но отличались по длительности ИК: при умеренном гемолизе $108,27 \pm 7,51$ мин, при выраженном $139,80 \pm 13,17$ мин ($p < 0,05$). В контрольную группу вошли 12 практически здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с группами больных ИБС, не страдающие патологией кардиоваскулярной системы, а также заболеваниями других систем органов в стадии обострения.

Материалом исследования служила гепаринизированная (50 ед./мл) венозная кровь. Из цельной

крови готовили тонкие мазки, которые суправитально окрашивали 1,2% раствором бриллиантового кристаллового синего для подсчета количества ретикулоцитов [4]. Исследование уровня свободного гемоглобина в плазме крови проводили с помощью бензидинового метода [7]. Деформируемость эритроцитов определяли методом измерения начальной скорости фильтрации 2% взвеси эритроцитов в ресуспендирующей среде (раствор Рингера + глюкоза 1 мг/мл + альбумин 5 мг/мл + HEPES, pH = 7,4) через ацетатцеллюлозную мембрану типа МФАС-П с диаметром пор 2,4–4,5 мкм (ЗАО НТЦ «Владипор», г. Владимир) и диаметром диска 14 мм, регистрируя время образования 200 мкл фильтрата и рассчитывая индекс ригидности эритроцитов [5]. Мембраны эритроцитов выделяли путем гипосмотического лизиса [11], липидный экстракт получали по методу J. Folch и соавт. [12]. Определяли общее содержание фосфолипидов (ФЛ) по содержанию липидного фосфора [4] и уровень общего холестерина в выпаренных экстрактах ферментативным методом с помощью коммерческого набора Новохол А («Вектор-Бэст», г. Новосибирск). Фосфолипидный спектр мембраны эритроцитов изучали с помощью тонкослойной хроматографии, разделяя фракции ФЛ в системе хлороформ : метанол : вода (32:12,5:2) на пластинках «Silufol UV254». Идентификацию фракций осуществляли с использованием стандартов «Sigma». Все исследования проводили двукратно: непосредственно до операции и через 1 ч после завершения ИК.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ «Statistica 8.0» и «Excel 2007». Для каждой выборки вычисляли \bar{X} – среднее арифметическое и m – ошибку среднего. Для проверки гипотезы о нормальном законе распределения использовался тест Шапиро–Уилка. Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин проводили с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок и непараметрических критериев Манна–Уитни (для независимых выборок) и Вилкоксона (для зависимых выборок). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований было показано, что концентрация свободного гемоглобина в плазме крови и содержание ретикулоцитов в крови у больных ИБС обеих групп сравнения превышали контрольные значения не только после операции, но и до ее проведения (табл. 1). Последнее, видимо, отражает дисфункцию эритроцитов на фоне атеросклероза, ведущую к их ускоренной гибели и компенсаторной активации эритропоэза [6]. При этом установленные изменения в наибольшей степени выявлялись у пациентов с выраженным постперфузионным гемолизом, чем в альтернативной группе больных. После операции у пациентов обеих групп сравнения уровни гемоглобинемии и ретикулоцитов в крови еще более возрастали по отношению к исходным значениям (см. табл. 1).

Примечательно, что многократное увеличение первого показателя у больных с выраженной гемоглобинемией сочеталось лишь с некоторым повышением численности ретикулоцитов в крови, в то время как в альтернативной группе пациентов данные параметры изменялись в равной степени. Поскольку поступление ретикулоцитов в кровь всего через несколько ча-

сов после начала операции связано с наличием в костном мозге некоторого резерва этих клеток, созревающих после энуклеации оксифильных нормобластов [1], то недостаточность данной реакции у больных с выраженной гемоглобинемией свидетельствует о дооперационном истощении костномозгового резерва молодых форм эритроцитов.

Таблица 1

Содержание ретикулоцитов в крови и свободного гемоглобина в плазме крови, а также деформируемость эритроцитов, количество холестерина и фосфолипидов в их мембране у больных ишемической болезнью сердца до и после операции с искусственным кровообращением ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Здоровые доноры (n = 12)	Больные с умеренным постперфузионным гемолизом (n = 30)		Больные с выраженным постперфузионным гемолизом (n = 15)	
		До операции	После операции	До операции	После операции
Концентрация свободного гемоглобина, мг/дл	6,35 ± 0,81	10,71 ± 0,82 $p_k < 0,05$	22,15 ± 1,30 $p_k < 0,01$ $p_1 < 0,01$	12,57 ± 1,09 $p_k < 0,01$	56,02 ± 5,16 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
Содержание ретикулоцитов в крови, %	6,22 ± 0,79	10,75 ± 0,67 $p_k < 0,05$	18,11 ± 0,94 $p_k < 0,05$ $p_1 < 0,05$	12,35 ± 0,83 $p_k < 0,05$ $p_2 < 0,05$	16,64 ± 1,39 $p_k < 0,05$ $p_1 < 0,05$
Индекс ригидности эритроцитов, усл.ед.	76,68 ± 10,31	83,68 ± 13,90	72,96 ± 9,68	144,02 ± 16,57 $p_k < 0,05$ $p_2 < 0,05$	124,25 ± 16,08 $p_k < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Общее содержание холестерина, мг/мг белка	0,49 ± 0,02	0,66 ± 0,02 $p_k < 0,001$	0,61 ± 0,03 $p_k < 0,01$	0,58 ± 0,03 $p_k < 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,60 ± 0,03 $p_k < 0,05$
Общее содержание фосфолипидов, мг/мг белка	0,52 ± 0,01	0,47 ± 0,02 $p_k < 0,05$	0,49 ± 0,01 $p_k < 0,05$	0,46 ± 0,02 $p_k < 0,05$	0,43 ± 0,03 $p_k < 0,05$
Соотношение холестерол/фосфолипиды	0,95 ± 0,04	1,39 ± 0,03 $p_k < 0,001$	1,25 ± 0,03 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$	1,24 ± 0,05 $p_k < 0,01$ $p_2 < 0,05$	1,40 ± 0,06 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_k – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров, p_1 – по сравнению с показателями у кардиохирургических больных до операции, p_2 – по сравнению с показателями у больных с умеренным гемолизом.

Следует отметить, что длительность ИК хотя и является важным фактором, определяющим степень интраоперационной гемоглобинемии [2, 14], массивный лизис эритроцитов у больных с выраженным гемолизом нельзя объяснить только большей продолжительностью экстракорпоральной перфузии: последняя лишь на 30% превышала таковую у пациентов с умеренной гемоглобинемией, в то время как уровень постперфузионной гемоглобинемии отличался в 2,5 раза. Возможно, до операции у больных ИБС с выраженным гемолизом

имеет место качественный дефект эритроцитов, опосредующий снижение их гемолитической стойкости в условиях экстракорпорального кровообращения. Известно, что внутрисосудистое разрушение клеток крови во время ИК обусловлено турбулентным потоком крови и экстремальной по величине сдвиговой деформацией, действием струйных сил, сил гидродинамического удара, поверхностного натяжения, влиянием высокого гидростатического давления в насосах аппарата ИК и отрицательного давления в коронарном отсосе, которые проявляют-

ся в разной степени на различных участках экстракорпорального контура [14]. При этом поведение эритроцитов в потоке крови определяется их механической резистентностью и деформируемостью [8].

Как было показано в предыдущих исследованиях, механическая резистентность эритроцитов у больных с выраженным гемолизом соответствует норме и, следовательно, не может быть причиной повышенного разрушения клеток во время ИК [9]. Между тем деформируемость клеток красной крови у пациентов с выраженной гемоглобемией оказалось пониженной: индекс ригидности эритроцитов (величина обратная деформируемости) превышал таковой у здоровых доноров и больных с умеренным гемолизом (см. табл. 1). Очевидно, недостаточная способность эритроцитов изменять свою форму при умеренных скоростях потока крови, близких к физиологическим, которая *in vivo* реализуется преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла [8], а *in vitro* – в оксигенаторе и фильтрах, обуславливает деструкцию клеток красной крови во время ИК. Причиной низкой деформируемости эритроцитов могут быть структурные аномалии цитоскелета или бислоя липидов эритроцитарной мембраны, в частности, высокое соотношение ХС/ФЛ [8].

Содержание ХС и соотношение ХС/ФЛ в мембране эритроцитов у больных ИБС

обеих групп исследования оказалось повышенным как до, так и после операции (см. табл. 1), что вполне характерно для заболеваний, сопряженных с атеросклерозом [6]. Однако у больных с выраженным гемолизом глубина обнаруженных девиаций была меньшей, чем в альтернативной группе пациентов. Это, вероятно, объясняется более молодой популяцией циркулирующих эритроцитов у данной категории больных, у которых в дооперационном периоде был зарегистрирован ретикулоцитоз (см. табл. 1). Данное явление лежит и в основе нормального соотношения различных фракций ФЛ в эритроцитарной мембране до операции в изучаемой когорте пациентов (табл. 2), что само по себе удивительно при наличии клинически верифицированного атеросклероза коронарных артерий. Между тем, у больных с умеренной гемоглобемией отмечалось высокое относительное содержание лизофосфатидилхолина (ЛФХ) при низком уровне фосфатидилинозитола (ФИ) в дооперационном периоде, что сочеталось с отчетливой тенденцией к увеличению доли ФС на фоне незначительного дефицита фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭА) (см. табл. 2). Подобные изменения удельного содержания различных фракций ФЛ в эритроцитарной мембране свидетельствуют о типовой реакции клеток на повреждение при патологиях различного генеза [6].

Таблица 2

Относительное содержание отдельных фракций фосфолипидов в мембране эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца до и после операции с искусственным кровообращением ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Здоровые доноры (n = 12)	Больные с умеренным постперфузионным гемолизом (n = 30)		Больные с выраженным постперфузионным гемолизом (n = 15)	
		До операции	После операции	До операции	После операции
Лизофосфатидил-холин (ЛФХ), %	2,92 ± 0,15	6,10 ± 0,68 p _к < 0,05	4,64 ± 0,41 p _к < 0,05	2,72 ± 0,41 p ₂ < 0,05	4,55 ± 0,69 p ₁ < 0,05
Фосфатидил-инозитол (ФИ), %	10,55 ± 0,64	7,92 ± 0,30 p _к < 0,05	8,46 ± 0,58	9,47 ± 0,96	7,83 ± 0,56 p _к < 0,05
Сфингомиелин (СМ), %	15,2 ± 0,26	14,17 ± 0,99	13,01 ± 0,58	14,29 ± 1,31	14,62 ± 0,74
Фосфатидилхолин (ФХ), %	26,75 ± 1,07	24,55 ± 1,25	25,36 ± 1,02	26,33 ± 1,46	20,66 ± 0,59 p _к < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05
Фосфатидилсерин (ФС), %	6,37 ± 0,68	9,24 ± 0,86	7,20 ± 1,13	5,69 ± 1,30	5,43 ± 1,13
Фосфатидил-этаноламин (ФЭА), %	23,61 ± 0,53	21,40 ± 1,61	21,77 ± 0,60	24,23 ± 0,91	24,92 ± 1,71
Фосфатидная кислота (ФК), %	14,59 ± 1,01	15,48 ± 1,74	19,56 ± 1,60 p _к < 0,05 p ₁ < 0,05	16,14 ± 1,73	19,43 ± 1,00 p _к < 0,05 p ₁ < 0,05

Несмотря на то, что общее содержание ФЛ в мембране эритроцитов у больных ИБС было пониженным вне зависимости от выраженности постперфузионного гемолиза и этапа исследования (см. табл. 1), фосфолипидный спектр мембраны после операции существенно изменялся (см. табл. 2): при умеренной гемоглобинемии нормализовалось содержание ФИ, аналогичная тенденция отмечалась для ЛФХ, но возрастала доля фосфатидной кислоты; при выраженном гемолизе уровень ФИ и ФХ снижались на фоне увеличения доли ЛФХ и фосфатидной кислоты (ФК).

Учитывая неспособность эритроцитов к синтезу липидов и пути метаболизма мембранных ФЛ в клетке, можно предположить, что развитие умеренной гемоглобинемии ассоциировано с активацией фосфолипаз С и D, продуктом деятельности которых является ФК [6, 10, 13]. Формирование выраженной гемоглобинемии помимо аналогичной реакции, сопровождается активацией фосфолипазы A₂, осуществляющей деградацию ФЛ с образованием лизофракций [6, 10]. Поскольку фосфолипаза A₂ преимущественно гидролизует ФХ, а фосфолипаза D обладает исключительной специфичностью к этому ФЛ [10, 13], то сочетанная активация данных ферментов опосредует послеоперационное снижение уровня ФХ в эритроцитарной мембране у больных с выраженным гемолизом. Кроме того, потенцирующее действие в деградации ФХ оказывает свободнорадикальная модификация его молекул, которые богаты ненасыщенными двойными связями и выступают в роли главного субстрата в процессах липопероксидации [6, 13]. Гипероксия, неизбежно возникающая при ИК, приводит к активации ПОЛ, которая способствует пероксидации ФЛ в мембране эритроцитов и, как показано ранее, характерна только для выраженной гемоглобинемии [9, 14]. ФЛ, имеющие в составе гидропероксиды жирных кислот, особенно активно гидролизуются фосфолипазой A₂ [6, 10].

Уменьшение доли ФИ после ИК у пациентов с выраженным гемолизом, очевидно, связано с активацией фосфолипазы С, гидролизующей ФИ с образованием инозитолтрифосфата и диацилглицерола, метаболизируемого далее до ФК [10]. У больных с умеренным гемолизом снижение ФИ после ИК не отмечается в силу либо меньшей активности фермента, либо более интенсивного поступления в кровотоки молодых форм эритроцитов (ретикулоцитов, табл. 1), содержащих большое его количество.

Сопоставляя незначительные нарушения в структуре мембраны эритроцитов

у больных с выраженным гемолизом (небольшое увеличение ХС/ФЛ-коэффициента и нормальное соотношение отдельных фракций ФЛ) с почти двукратным увеличением индекса ригидности клеток, приходится констатировать, что дефекты липидной фазы эритроцитарной мембраны не обуславливают низкую деформируемость клеток красной крови у данной категории пациентов. Вероятно, основную роль в нарушении механизмов обратимой трансформации клетки играет несостоятельность цитоскелета. Белки цитоскелета, как и остальные протеины эритроцитов, синтезируются только в ходе эритропоэза, активация которого сопровождается сокращением генерационного времени эритрокариоцитов, необходимого для наработки всех компонентов клетки [1]. Очевидно, высокая напряженность эритропоэза до операции у больных с выраженным гемолизом (ретикулоцитоз при сокращении костномозгового резерва ретикулоцитов) определяет дефицит белков цитоскелета и низкую деформируемость эритроцитов.

Выводы

1. Вне зависимости от выраженности постперфузионного гемолиза и этапа периоперационного периода структура мембраны эритроцитов у больных ИБС характеризуется дефицитом общих ФЛ, а также высоким содержанием ХС и повышенным соотношением ХС/ФЛ, наиболее выраженными у больных с умеренной гемоглобинемией (до операции), у которых после ИК ХС/ФЛ-коэффициент снижается, а при выраженном гемолизе – возрастает.

2. Развитию умеренного гемолиза предшествуют значительные изменения фосфолипидного спектра мембраны эритроцитов до операции с избыточным содержанием ЛФХ и дефицитом ФИ, уровень которого после ИК нормализуется при аналогичной тенденции ЛФХ. Формирование выраженной гемоглобинемии ассоциировано с нормальным соотношением фракций ФЛ в эритроцитарной мембране до операции (вследствие высокого содержания молодых форм эритроцитов), что после ИК сменяется увеличением доли ЛФХ, дефицитом ФИ и ФХ в цитолемме. Содержание ФК в мембране эритроцитов после операции возрастает независимо от выраженности гемолиза.

3. Больным с выраженной гемоглобинемией свойственна низкая деформируемость эритроцитов (в отличие от нормального показателя пациентов с умеренным гемолизом), которая не связана с нарушением структуры липидной фазы мембраны эритроцитов, но ассоциирована с высокой напряженностью

эритропоэза, которая может сопровождаться дефицитом белков цитоскелета.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта «Механизмы нарушений гемолитической стойкости эритроцитов к факторам экстракорпоральной перфузии» (соглашение № 12-04-31655/12 от 16.10.2012).

Список литературы

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: в 3 т. – 3-е изд. переработанное и дополненное. – М.: Ньюдиамед, 2003. – Т. 3. – 416 с.
2. Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Чарная М.А. Интраоперационное повышение концентрации свободного гемоглобина в плазме крови (гемоллиз) в кардиохирургии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 6. – С. 60–63.
3. Дуткевич И.Г. Тактика экстренной диагностики и лечения гемолитических гемотрансфузионных осложнений // Вестник хирургии. – 2007. – Т. 166, № 6. – С. 77–80.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 2. – 495 с.
5. Фильтрационное исследование деформируемости эритроцитов / И.Л. Лисовская, В.М. Витвицкий, Ф.И. Атауллаханов и др. // Гематология и трансфузиология. – 1993. – Т. 38, № 2. – С. 12–15.
6. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. – 202 с.
7. Рождественская М.А. Определение гемоглобина в плазме консервированной крови // Актуальные вопросы переливания крови. – 1955. – № 4. – С. 55.
8. Сторожок С.А., Санников А.Г., Захаров Ю.М. Молекулярная структура мембран эритроцитов и их механические свойства. – Тюмень: Изд-во Тюм. ун-та, 1997. – 140 с.
9. Факторы внутрисосудистого гемолиза у кардиохирургических больных после операций с искусственным кровообращением / С.П. Чумакова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий и др. // Вестник РАМН. – 2012. – № 7. – С. 15–19.
10. Canonne J., Froidure-Nicolas S., Rivas S. Phospholipases in action during plant defense signaling // Plant Signal Behav. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 13–18.
11. Dodge J.T., Mitchell C., Hanahan D.J. et al. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghost of human erythrocytes // Archives Biochem Biophys. – 1963. – Vol. 100, № 1. – P. 119–130.
12. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley A.G. A simple method for the isolation and purification of total lipid from animal tissues // J. Biol. Chem. – 1957. – Vol. 226, Suppl. 1. – P. 497–509.
13. Peng X., Frohman M.A. Mammalian phospholipase D physiological and pathological roles // Acta Physiol (Oxf). – 2012. – Vol. 204, № 2. – P. 219–26.
14. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm // The J. of Extra Corporeal Technology. – 2008. – Vol. 40, № 4. – P. 257–267.

References

1. Vorob'ev A.I. Rukovodstvo po gematologii: v 3t. 3-e izd. pererabotannoe i dopolnennoe. M.: N'judiamed, 2003. T. 3. 416 p.
2. Dement'eva I.I., Morozov Ju.A., Charnaja M.A. Intraoperacionnoe povyszenie koncentracii svobodnogo gemoglobina v plazme krovi (gemoliz) v kardiohirurgii. Kardiologija i serdечно-sosudistaja hirurgija. 2008. no. 6. pp. 60–63.
3. Dutkevich I.G. Taktika jekstrennoj diagnostiki i lechenija gemoliticheskikh gemotransfuzionnyh oslozhnenij. Vestnik hirurgii. 2007. T.166, no. 6. pp. 77–80.
4. Kamyshnikov V.S. Spravochnik po kliniko-biohimicheskoj laboratornoj diagnostike. Minsk: Belarus', 2000. T. 2. 495 p.
5. Lisovskaja I.L., Vitvickij V.M., Ataulhanov F.I. i dr. Fil'tracionnoe issledovanie deformiruемости jeritrocitov // Gematologija i transfuziologija. 1993. T. 38, no. 2. pp.12-15.
6. Novitskiy V.V., Rjazantseva N.V., Stepovaja E.A. Fiziologija i patofiziologija jeritrocita. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta, 2004. 202 p.
7. Rozhdestvenskaja M.A. Opredelenie gemoglobina v plazme konservirovannoj krovi. Aktual'nye voprosy perelivaniya krovi. 1955. no. 4. p. 55.
8. Storozhok S.A., Sannikov A.G., Zaharov Ju.M. Molekuljarnaja struktura membran jeritrocitov i ih mehanicheskie svojstva. Tjumen': Izd-vo Tjum. un-ta, 1997. 140 p.
9. Chumakova S.P., Urazova O.I., Novitskiy V.V. i dr. Faktory vnutrisosudistogo gemoliza u kardiohirurgicheskikh bol'nyh posle operacij s iskusstvennym krovoobrashheniem. Vestnik RAMN. 2012. no. 7. pp. 15–19.
10. Canonne J., Froidure-Nicolas S., Rivas S. Phospholipases in action during plant defense signaling. Plant Signal Behav. 2011. Vol. 6, no. 1. pp. 13–18.
11. Dodge J.T., Mitchell C., Hanahan D.J. et al. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghost of human erythrocytes. Archives Biochem Biophys. 1963. Vol. 100, no 1. pp. 119–130.
12. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley A.G. A simple method for the isolation and purification of total lipid from animal tissues. J. Biol. Chem. 1957. Vol. 226, no. 1. pp. 497–509.
13. Peng X., Frohman M.A. Mammalian phospholipase D physiological and pathological roles. Acta Physiol (Oxf). 2012. Vol. 204, no. 2. pp. 219–26.
14. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm. The J. of Extra Corporeal Technology. 2008. Vol. 40, no. 4. pp. 257–267.

Рецензенты:

Петрова И.В., д.б.н., профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск;

Дмитриева А.И., д.м.н., заведующая диагностическим отделением ОГБУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск.

Работа поступила в редакцию 18.01.2013.