

УДК 612.014.462:612.111:612.116.2

**ВЛИЯНИЕ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПЕЧЕНЬ НА АНТИОКСИДАНТНУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПОСЛЕ КРОВОПОТЕРИ****Ксейко Д.А., Генинг Т.П., Бочкова Е.Г., Котельников С.В.,  
Валиев Р.Р., Маракаева Т.Р.***ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Институт медицины,  
экологии и физической культуры, Ульяновск, e-mail: ybrf4@rambler.ru*

Кровопотеря – патологический процесс, который приводит к изменениям в системе макро- и микроциркуляции, трансапикального обмена и кислородно-транспортной функции крови, в результате чего развивается гипоксия, которая является патофизиологической основой усиления процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Кровопотеря вызывает нарушение различных функций печени. Можно предположить, что в нарушении метаболизма при кровопотере важную роль играет активация ПОЛ в печени. В результате чего могут происходить изменения липидного состава мембран и, как следствие, сдвиг функционального состояния печени. Метаболиты, образующиеся в гепатоцитах, особенно в мембранах их эндоплазматической сети и поступающие в кровеносное русло, при патологии печени могут индуцировать нарушения целостности мембран и внутриклеточного метаболизма эритроцитов. С целью коррекции постгеморрагических нарушений патогенетически оправдано применение антиоксидантных средств, стабилизирующих метаболизм гепатоцитов и, как следствие, метаболизм эритроцитов. Перспективным в этом отношении можно считать направленный транспорт веществ в аутологичных эритроцитарных телях, благодаря их тропности к клеткам Купфера. Для исследований нами была выбрана аскорбиновая кислота (АК), антиоксидантные свойства которой характеризуются широким спектром инактивирующего действия на различные свободные радикалы. Работа выполнена на белых беспородных крысах. Состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали путем определения малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах. Для оценки состояния антиоксидантной системы (АОС) определяли активность каталазы и глутатионредуктазы (ГР) в эритроцитах белых крыс. Получение эритроцитарных контейнеров (ЭК) с АК производилось методом гипотонического лизиса. ЭК с АК вводили внутривенно в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг однократно через 10 мин после кровопотери. Показано, что использование АК в дозе 25 мг/кг сохраняет повышенный уровень активности каталазы, а в дозе 100 мг/кг, наоборот, приводит к понижению его активности по сравнению с животными с кровопотерей. В то же время АК в дозе 50 мг/кг нормализует уровень активности каталазы в эритроцитах. Направленный транспорт АК в эритроцитарных носителях в печень в дозе 50 мг/кг через 6 ч вызывал повышение активности ГР в эритроцитах крыс, а через 24 ч способствовал его нормализации. При введении низких (25 мг/кг) и высоких (100 мг/кг) доз АК у крыс не наблюдалось повышения уровня активности ГР в эритроцитах.

**Ключевые слова:** кровопотеря, печень, гипоксия, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, аскорбиновая кислота, направленный транспорт, эритроциты

**INFLUENCE DIRECTED TRANSPORT OF ASCORBIC ACID  
IN THE LIVER ON THE ANTIOXIDANT RESISTANCE  
OF ERYTHROCYTES AFTER HEMORRHAGE****Kseyko D.A., Gening T.P., Bochkova E.G., Kotelnikov S.V., Valiev R.R., Marakaeva T.R.***VPO Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education,  
Ulyanovsk, e-mail: ybrf4@rambler.ru*

Blood loss – a pathological process that leads to changes in the system of macro- and microcirculation, transcapillary exchange and oxygen-transport function of blood. As a result, developing hypoxia, which is the pathophysiological basis for strengthening the processes of lipid peroxidation. Blood loss causes a violation of various functions of the liver. It can be assumed that in the metabolism disorders in blood loss plays an important role the activation of lipid peroxidation in the liver. As a result, changes can occur lipid membrane composition, and as a consequence, the shift of the functional state of the liver. Metabolites produced in hepatocytes, especially in the membranes of the endoplasmic reticulum and entering the bloodstream, liver pathology can induce a breach of the integrity of membranes and intracellular metabolism of erythrocytes. With a view to correcting the violations of posthemorrhagic pathogenetically justified the use of antioxidant agents, stabilizing hepatocyte metabolism and, as a result of erythrocytes metabolism. Promising in this respect can be considered directional transport of substances in autologous erythrocyte shadows, due to their affinity for Kupffer cells. For research we chose ascorbic acid (AA), the antioxidant properties which are characterized by a wide range of inactivating effect on various free radicals. The state of lipid peroxidation was evaluated by determining the malonic dialdehyde (MDA) in erythrocyte. To assess the state of the antioxidant system determined the activity of catalase and glutathione reductase (GR) in erythrocytes of albino rats. The erythrocytic containers with ascorbic acid were produced according to the method of hypotonic lysis. Erythrocyte containers with ascorbic acid were administered intravenously in doses of 25, 50 and 100 mg/kg once after 10 minutes after blood loss. It has been shown that the use of AA in a dose of 25 mg/kg remains an increased level of catalase activity, and in a dose of 100 mg/kg, on the contrary, leads to a decrease in its activity as compared to animals with blood loss. At the same time, the AA in a dose 50 mg / kg normalizes the level of catalase activity in the erythrocytes. Directed transport of AA in erythrocyte carriers in the liver in a dose of 50 mg/kg in 6 hours caused increased activity of the GR in erythrocytes of rats, and after 24 hours contributed to its normalization. With the introduction of low (25 mg/kg) and high (100 mg/kg) doses of AA rats was not observed increase the level of activity of GR in erythrocytes.

**Keywords:** blood loss, liver, hypoxia, lipid peroxidation, antioxidant system, ascorbic acid, directed transport, erythrocytes

Кровопотеря – патологический процесс, который приводит к изменениям в системе макро- и микроциркуляции, трансапика-

льного обмена и кислородно-транспортной функции крови, в результате чего развивается гипоксия, как циркуляторная, так

и гемическая. Кроме того, гемодинамические нарушения осложняются вторичной тканевой гипоксией [6,10]. Такой сложный патогенез нарушений кислородного режима организма при кровотечениях обуславливает как выраженные патофизиологические сдвиги, так и сложность их патогенетической коррекции.

Важнейшими механизмами нарушений гомеостаза при кровопотере являются изменения, происходящие на уровне клеточных и субклеточных биологических мембран. Универсальным молекулярным механизмом регуляции физико-химических свойств мембран клеток и нарушения их структурно-функциональных свойств являются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4, 8]. Стресс-реакция, гипоксия, сопровождающие кровопотерю, являются патофизиологической основой усиления процессов ПОЛ [2, 13].

Высокая интенсивность процессов, происходящих в печени, обуславливает ее высокую чувствительность к недостатку кислорода. Печень является одним из основных органов, регулирующих обмен липидов [4]. Кровопотеря вызывает нарушение различных функций печени [9]. Можно предположить, что в нарушении метаболизма при кровопотере важную роль играет активация ПОЛ в печени, в результате чего могут происходить изменения липидного состава мембран и, как следствие, сдвиг функционального состояния печени.

Установлено, что кровопотеря интенсифицирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах. Эти изменения отражают увеличение функциональной нагрузки на сохранившиеся эритроциты, а с другой стороны, могут быть обусловлены метаболическими расстройствами вследствие кровопотери [9]. Так, из данных литературы известно, что метаболиты, образующиеся в гепатоцитах, особенно в мембранах их эндоплазматической сети и поступающие в кровеносное русло, при патологии печени могут индуцировать нарушения целостности мембран и внутриклеточного метаболизма эритроцитов [11]. В данных условиях важно состояние антиоксидантной защиты клеток.

С целью коррекции постгеморрагических нарушений патогенетически оправдано применение антиоксидантных средств, стабилизирующих метаболизм гепатоцитов и, как следствие, метаболизм эритроцитов. Перспективным в этом отношении можно считать направленный транспорт веществ в аутологичных эритроцитарных телях, благодаря их тропности к клеткам Купфера [14]. Для исследований нами была выбрана аскор-

биновая кислота, антиоксидантные свойства которой характеризуются широким спектром инактивирующего действия на различные свободные радикалы [3]. Однако в определенных условиях АК оказывает прооксидантный эффект. Так, было показано, что при его взаимодействии с железом усиливается перекисная липидов, что приводит к повреждению клеточных мембран [3, 12].

Цель исследования – изучить процессы ПОЛ и состояние антиоксидантной системы (АОС) в эритроцитах крыс после кровопотери и оценить возможность коррекции обнаруженных биохимических нарушений с помощью направленного транспорта аутологичных эритроцитов с аскорбиновой кислотой в печень.

### Материалы и методы исследования

Работа выполнена на белых беспородных крысах массой 240–280 г. Гипоксию вызывали кровопусканием через катетер [15]. Объем кровопотери составил 2% от массы животного. Животные были разделены на следующие группы: 1-я группа – интактные животные, 2-я группа – крысы с кровопотерей (материал для исследования брали через 6 и 24 ч после кровопотери), 3-я группа – интактные животные, получавшие АК внутривенно (контрольная группа), 4-я группа – животные с кровопотерей, получавшие АК внутривенно. В каждой группе по 12 животных. Получение эритроцитарных контейнеров (ЭК) с АК производилось методом гипотонического лизиса в модификации Т.П. Генинг [5]. ЭК с АК вводили внутривенно в дозах 25, 50 и 100 мг/кг однократно через 10 мин после кровопотери. Состояние процессов ПОЛ оценивали путем определения малонового диальдегида (МДА) [1] в эритроцитах. Для оценки состояния АОС определяли активность каталазы [7] и глутатионредуктазы (ГР) [7] в эритроцитах белых крыс.

Поскольку распределение в выборках не отличалось от нормального, для оценки достоверности различий между группами использовали метод парных переменных (t-критерий Стьюдента) Excel (Windows 2010). Различия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$ . Экспериментальные исследования проводились с соблюдением биоэтических правил.

### Результаты исследования и их обсуждение

Исследование влияния кровопотери на содержание в эритроцитах крыс продукта ПОЛ – МДА показало, что через 6 ч после кровопотери его концентрация достоверно возросла на 15,34% (с  $573,25 \pm 42,92$  мкмоль/л до  $661,17 \pm 9,77$  мкмоль/л) ( $p < 0,05$ ). Через 24 ч после кровопотери мы наблюдали более существенное увеличение данного показателя: содержание МДА достоверно возросло на 21,58% относительно исходных значений ( $p < 0,05$ ).

В ускорении процессов ПОЛ в эритроцитах при кровопотере наряду с внутриклеточными механизмами важная роль

принадлежит дополнительным негативным воздействиям на эритроциты гуморальных факторов, содержащихся в плазме. Их природа и механизм действия остаются неясными. Известно, что при кровотечении происходит активация различных ферментных систем, а это приводит к накоплению в крови биогенных аминов и других физиологически активных веществ, обладающих прооксидантным действием [11].

При введении АК в дозе 25 мг/кг животным после кровопотери уровень содержания МДА в эритроцитах через 6 ч после кровопотери имел тенденцию к снижению, а через 24 ч – наоборот, к повышению по сравнению с его уровнем у интактных животных. По сравнению с крысами с кровопотерей содержание продукта ПОЛ – МДА достоверно снизилось на 14,91% (с  $661,17 \pm 39,77$  мкмоль/л до  $562,56 \pm 53,28$  мкмоль/л), а через 24 ч – лишь имело тенденцию к снижению.

Однократное внутривенное введение АК в ЭК в дозе 50 мг/кг животным после кровопотери через 6 ч способствовало снижению содержания МДА в эритроцитах крыс с  $573,35 \pm 42,92$  мкмоль/л до  $464,43 \pm 41,45$  мкмоль/л, что составило 81% по сравнению с интактными животными, а через 24 ч его содержание лишь имело тенденцию к снижению по сравнению с таковыми. Относительно данных животных с кровопотерей содержание МДА снизилось через 6 ч на 29,76% (с  $661,17 \pm 39,77$  мкмоль/л до  $464,43 \pm 41,45$  мкмоль/л), а через 24 ч – на 26,56% (с  $696,98 \pm 57,76$  мкмоль/л до  $511,24 \pm 44,81$  мкмоль/л).

При введении АК в ЭК в дозе 100 мг/кг животным после кровопотери через 6 ч содержание МДА достоверно повысилось на 27,81%, а через 24 ч – на 25,81% по сравнению

с интактными животными. По сравнению с животными с кровопотерей содержание МДА через 6 ч достоверно повысилось на 10,83% (с  $661,17 \pm 39,77$  мкмоль/л до  $732,78 \pm 54,64$  мкмоль/л), а через 24 ч лишь имело тенденцию к повышению.

Результаты исследования, представленные в табл. 2, показывают, что однократное введение АК в ЭК в дозе 25 мг/кг на обоих изученных сроках животным после кровопотери не вызывает достоверного изменения уровня ГР по сравнению с ее уровнем у крыс с кровопотерей. В то же время, анализируя данные таблицы, можно отметить: при введении АК после предварительного включения ее в эритроцитарные носители активность ГР через 6 ч после кровопотери имеет тенденцию к повышению, а через 24 ч – к понижению. При этом, по сравнению с интактными животными, введение АК в дозе 25 мг/кг способствует достоверному снижению уровня ГР в эритроцитах: через 6 ч – на 20,8% (с  $42,5 \pm 8,5$  мкмоль/л до  $33,7 \pm 5,2$  мкмоль/л), а через 24 ч – на 26,09% (с  $42,5 \pm 8,5$  мкмоль/л до  $31,4 \pm 4,8$  мкмоль/л).

Однократное внутривенное введение АК в ЭК животным после кровопотери в дозе 50 мг/кг способствовало достоверному повышению активности фермента на обоих изученных сроках по сравнению с его активностью у животных с кровопотерей. Так, через 6 ч его активность достоверно повысилась до  $50,1 \pm 5,4$  мкмоль/л, а через 24 ч – до  $43,9 \pm 6,8$  мкмоль/л, что соответственно в 1,56 и в 1,26 раз выше уровня его активности у животных с кровопотерей. По сравнению с показателями интактных животных активность ГР через 6 ч достоверно повысилась на 17,78% с  $42,5 \pm 8,5$  мкмоль/л до  $50,1 \pm 5,4$  мкмоль/л, а через 24 ч лишь имела тенденцию к повышению.

Таблица 1

Влияние внутривенного введения АК в дозировках 25 и 50 мг/кг на уровень МДА (мкмоль/л) в эритроцитах белых крыс ( $M \pm m$ ,  $n = 12$  в каждой группе)

| № п/п                                                              | Условия эксперимента   | МДА (мкмоль/л)       |                              |                    |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|------------------------------|--------------------|
| 1                                                                  | Интактные животные     | $573,25 \pm 42,92$   |                              |                    |
| 2                                                                  | 6 ч после кровопотери  | $661,17 \pm 39,77^*$ |                              |                    |
| 3                                                                  | 24 ч после кровопотери | $696,98 \pm 57,76^*$ |                              |                    |
| Использованные дозы аскорбиновой кислоты для коррекции кровопотери |                        | 25 мг/кг             | 50 мг/кг                     | 100 мг/кг          |
| 4                                                                  | Контроль               | $571,67 \pm 34,37^*$ | $486,30 \pm 42,41^*$         | $601,33 \pm 35,26$ |
| 5                                                                  | ЭК с АК (6 ч)          | $562,56 \pm 53,28$   | $464,43 \pm 41,45^{*\wedge}$ | $732,78 \pm 54,64$ |
| 6                                                                  | ЭК с АК (24 ч)         | $590,78 \pm 51,36^*$ | $511,24 \pm 44,81^{*\wedge}$ | $721,33 \pm 34,15$ |

Примечания. \* – достоверность различий по отношению к интактным животным, достоверны при  $p < 0,05$ ;  $\wedge$  – достоверность различий по отношению к животным с кровопотерей, достоверны при  $p < 0,05$ .

Таблица 2

Влияние внутривенного введения АК в дозировках 25, 50 и 100 мг/кг на активность каталазы (ммоль/л) и ГР (мкмоль/л) в эритроцитах белых крыс ( $M \pm m$ ,  $n = 12$  в каждой группе)

| Условия эксперимента    |                        | Каталаза (ммоль/л) |             | ГР (мкмоль/л) |              |             |
|-------------------------|------------------------|--------------------|-------------|---------------|--------------|-------------|
| Интактные животные      |                        | 53,7 ± 4,6         |             | 42,5 ± 8,5    |              |             |
| 6 ч после кровопотери   |                        | 64,8 ± 1,5*        |             | 32,0 ± 5,8*   |              |             |
| 24 ч после кровопотери  |                        | 59,8 ± 7,5*        |             | 34,7 ± 8,0*   |              |             |
| Условия<br>эксперимента | Использованные дозы АК |                    |             |               |              |             |
|                         | 25 мг/кг               |                    | 50 мг/кг    |               | 100м г/кг    |             |
|                         | каталаза               | ГР                 | каталаза    | ГР            | каталаза     | ГР          |
| Контроль                | 60,5 ± 1,4*            | 38,2 ± 6,3         | 62,1 ± 5,8* | 35,5 ± 11,8   | 26,9 ± 4,6*  | 36,7 ± 5,3  |
| ЭК с АК (6 ч)           | 69,0 ± 1,1*^           | 33,7 ± 5,2*        | 58,8 ± 4,3^ | 50,1 ± 5,4*^  | 37,7 ± 2,3*^ | 31,3 ± 4,6* |
| ЭК с АК (24 ч)          | 65,8 ± 1,2*^           | 31,4 ± 4,8*        | 52,4 ± 3,9^ | 43,9 ± 6,8^   | 30,9 ± 2,4*^ | 30,7 ± 4,0* |

Примечания. \* – достоверность различий по отношению к интактным животным, достоверны при  $p < 0,05$ ;  $^\wedge$  – достоверность различий по отношению к животным с кровопотерей, достоверны при  $p < 0,05$ .

Анализ полученных данных показал, что уровень активности ГР при введении АК в ЭК в дозе 50 мг/кг после кровопотери оставался выше уровня активности ГР в эритроцитах интактных животных и через 6 ч ( $p < 0,05$ ), и через 24 ч ( $p > 0,05$ ) после кровопотери.

При введении АК в ЭК животным после кровопотери в дозе 100 мг/кг прослеживается тенденция к снижению активности ГР на обоих исследованных сроках по сравнению с животными с кровопотерей. По сравнению с интактными животными активность ГР через 6 ч после кровопотери достоверно снизилась на 26,32% (с  $42,5 \pm 8,5$  ммоль/л до  $31,3 \pm 4,6$  ммоль/л), а через 24 ч – на 27,85% (с  $42,5 \pm 8,5$  ммоль/л до  $30,7 \pm 4,0$  ммоль/л).

При введении АК в ЭК в дозе 25 мг/кг уровень активности каталазы через 6 ч достоверно повысился на 28,43% (с  $53,7 \pm 4,6$  ммоль/л до  $69,0 \pm 1,1$  ммоль/л), а через 24 ч – на 22,35% (с  $53,7 \pm 4,6$  ммоль/л до  $65,8 \pm 1,2$  ммоль/л) по сравнению с интактными животными. По сравнению с животными с кровопотерей уровень активности фермента статистически достоверно повысился через 6 ч на 6,53% (с  $64,8 \pm 1,5$  ммоль/л до  $69,0 \pm 1,1$  ммоль/л), а через 24 ч на 10% (с  $59,8 \pm 7,5$  ммоль/л до  $65,8 \pm 1,2$  ммоль/л).

Как показывают полученные данные (табл. 2) при введении АК в эритроцитарных носителях в дозе 50 мг/кг только через 6 ч после кровопотери активность каталазы имеет тенденцию к повышению по сравнению с интактными животными. Через 24 ч после кровопотери при введении АК в эритроцитарных носителях уровень активнос-

сти каталазы, наоборот, имеет тенденцию к снижению по сравнению с интактными животными. По сравнению с животными с кровопотерей уровень активности каталазы достоверно снижается через 6 ч после кровопотери на 9,32% (с  $64,8 \pm 1,5$  ммоль/л до  $58,8 \pm 4,3$  ммоль/л), а через 24 ч после кровопотери на 12,3% (с  $59,8 \pm 7,5$  ммоль/л до  $52,4 \pm 3,9$  ммоль/л).

Введение АК в ЭК в дозе 100 мг/кг животным после кровопотери вызывает достоверное снижение активности каталазы через 6 ч с  $64,8 \pm 1,5$  ммоль/л до  $37,7 \pm 2,3$  ммоль/л, а через 24 ч – с  $59,8 \pm 7,5$  ммоль/л до  $30,9 \pm 2,4$  ммоль/л, что составляет соответственно 58,50% и 51,63% по сравнению с животными с кровопотерей. По сравнению с интактными животными активность каталазы достоверно снизилась через 6 ч на 29,83%, а через 24 ч – на 42,58%.

### Выводы

1. На фоне кровопотери активируются процессы перекисного окисления липидов в эритроцитах, о чем свидетельствует увеличение в них уровня малонового диальдегида.

2. Введение АК с использованием эритроцитарных носителей в дозе 25 мг/кг способствовало нормализации содержания МДА в эритроцитах. В дозе 50 мг/кг АК оказывала выраженный антиоксидантный эффект (значительно снижалось содержание продукта ПОЛ – МДА). В дозе 100 мг/кг АК, включенная в эритроцитарные носители, выступала в роли прооксиданта.

3. Использование АК в дозе 25 мг/кг сохраняет повышенный уровень активности каталазы, а в дозе 100 мг/кг, наоборот, при-

водит к понижению его активности по сравнению с животными с кровопотерей. В то же время АК в дозе 50 мг/кг нормализует уровень активности каталазы в эритроцитах.

4. Направленный транспорт АК в эритроцитарных носителях в печень в дозе 50 мг/кг через 6 ч вызывал повышение активности ГР в эритроцитах крыс, а через 24 ч способствовал его нормализации. При введении низких (25 мг/кг) и высоких (100 мг/кг) доз АК у крыс не наблюдалось повышения уровня активности ГР в эритроцитах.

#### Список литературы

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б. Перекисное окисление и стресс. СПб.: Наука, 1992. – 148 с.
3. Басинский С.Н., Басинский А.С., Рогачев И.Н. Оценка антиоксидантных свойств лекарственных препаратов в эксперименте // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 65–68.
4. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
5. Генинг Т.П. Эритроциты млекопитающих в направленном транспорте биологически активных веществ. – Ульяновск: УлГУ, 1996. – 224 с.
6. Герасимов Л.В., Мороз В.В., Исакова А.А. Микрореологические нарушения при критических состояниях // Общая реаниматология. – 2010. – Т. VI, № 1. – С. 74–78.
7. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии: справочник. – СПб.: Интермедика, 1999. – Т. 2. – 656 с.
8. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография. – Чита: Экспресс-изд-во, 2010. – 832 с.
9. Моргунов С.С., Матвеев А.В. Коррекция гипоксии и процессов свободнорадикального окисления при гастроудоденальных кровотечениях // Общая реаниматология. – 2007. – Т. III, № 1. – С. 22–27.
10. Мороз В.В., Молчанова Л.В., Герасимов Л.В., Остапченко Д.А., Ершова Л.И., Лиховецкая З.М., Горбунова Н.А. Влияние перфоратора на гемореологию и гемолиз у больных с тяжелой травмой и кровопотерей // Общая реаниматология. – 2006. – Т. II, № 1. – С. 5–11.
11. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степанова Е.А. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – № 2. – С. 62–70.
12. Трегунова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы // Успехи физиологических наук. – 2012. – Т. 43, № 1. – С. 75–94.
13. Хныченко Л.К., Сапронов Н.С. Стресс и его роль в развитии патологических процессов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 2–15.
14. Чарышкин А.Л., Мидленко О.В., Мидленко В.И. Направленный транспорт лекарственных веществ в комплексном лечении больных с осложненным билиарным панкреатитом // Медицинский альманах. – 2009. – № 3 (8). – С. 60–62.
15. Sapirstein R.A., Sapirstein E.H., Bredemeyer A. Effect of hemorrhage on the cardiac output and its distribution in the rat // Circ. Res. – 1960. – Vol. 8. – P. 135–147.

#### References

1. Andreeva L.I., Kozhemyakin L.A., Kishkun A.A. *Laboratory case*, 1988, no. 11, pp. 41–43.
2. Baraboy V.A., Brekhan I.I., Golotin V.G., Kudryashov Yu.B. *Perekisnoe okislenie i stress* [Peroxidation and stress]. SPb., Science Publ., 1992. 148 p.
3. Basinskiy S.N., Basinskiy A.S., Rogachev I.N. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye, tekhnicheskie i meditsinskie nauki* – Scientists note Orlov State University. Series: Natural, technical and medical sciences, 2008, no. 2, pp. 65–68.
4. Bilenko M.V. *Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdeniya organov* [Ischemic and reperfusion injury of organs]. Moscow, Medicine Publ., 1989. 368 p.
5. Gening T.P. *Eritrotsity mlekopitayushchikh v napravlenom transporte biologicheskii aktivnykh veshchestv* [Mammalian erythrocytes in directed transport of biologically active substances]. Ul'yanovsk, UIGU, 1996. 224 p.
6. Gerasimov L.V., Moroz V.V., Isakova A.A. *Obshchaya reanimatologiya*. – General Intensive Care, 2010, T. VI, no. 1, pp. 74–78.
7. Karpishchenko A.I. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii: (spravochnik)* [Medical laboratory technologies: reference book]. St. Petersburg, Intermedika Publ., 1999. T. 2. 656 p.
8. Kuznik B.I. *Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulatsii sistemy gemostaza v norme i patologii* [Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostatic system in norm and pathology]: monografiya. Chita: Ekspress-izd-vo, 2010. 832 p.
9. Morgunov S.S., Matveev A.V. *Obshchaya reanimatologiya* – General Intensive Care, 2007, T. 3. no. 1, pp. 22–27.
10. Moroz V.V., Molchanova L.V., Gerasimov L.V., Ostapchenko D.A., Ershova L.I., Likhovetskaya Z.M., Gorbunova N.A. *Obshchaya reanimatologiya*. – General Intensive Care, 2006, T. II, no. 1, pp. 5–11.
11. Novitskiy V.V., Ryazantseva N.V., Stepanova E.A. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* – Bulletin of Siberian Medicine, 2006, no. 2, pp. 62–70.
12. Tregubova I.A., Kosolapov V.A., Spasov A.A. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* – Advances of physiological sciences, 2012. T. 3. no. 1, pp. 75–94.
13. Khnychenko L.K., Sapronov N.S. *Stress i ego rol' v razvitiy patologicheskikh protsessov* // *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* – Reviews of clinical pharmacology and drug therapy, 2003, vol. 2, no. 3, pp. 2–15.
14. Charyshkin A.L., Midlenko O.V., Midlenko V.I. *Meditsinskiy al'manakh* – Medical almanac, 2009, no. 3(8), pp. 60–62.
15. Sapirstein R.A., Sapirstein E.H., Bredemeyer A. Effect of hemorrhage on the cardiac output and its distribution in the rat // *Circ. Res.* 1960. Vol. 8. pp. 135–147.

#### Рецензенты:

Каталымов Л.Л., д.б.н., профессор кафедры анатомии, физиологии и гигиены человека и животных ФГБОУ ВПО «Ульяновского государственного педагогического университета им. И.Н. Ульянова», г. Ульяновск;

Любин Н.А., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой морфологии, физиологии и патологии животных ФГБОУ ВПО «Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии имени П.А. Столыпина», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 02.02.2015.