

Ю.И. Пивоваров, Э.Э. Кузнецова, В.Г. Горохова, А.С. Сергеева, И.В. Бабушкина, Л.Б. Корякина, Е.О. Андреева

УРОВЕНЬ МЕМБРАНОСВЯЗАННОГО ГЕМОГЛОБИНА И БЕЛКИ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЁННОЙ И НЕ ОСЛОЖНЁННОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия

При выполнении исследования выявлено, что повышение мембраносвязанного гемоглобина у больных эссенциальной артериальной гипертензией с разным метаболическим статусом сопровождалось различным характером его влияния на уровень и взаимосвязь структурных и функциональных белков мембраны эритроцитов. Это явление было, вероятно, обусловлено особенностью реактивных свойств мембран красных клеток крови как к данному патогенному фактору, так и разным условиям биохимического и гемостазиологического характера.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, белки мембраны эритроцитов, мембраносвязанный гемоглобин, метаболический синдром

LEVEL OF MEMBRANE-BOUND HEMOGLOBIN AND RED-CELL MEMBRANE PROTEINS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION COMPLICATED AND NOT COMPLICATED WITH METABOLIC SYNDROME

Y.I. Pivovarov, E.E. Kuznetsova, V.G. Gorokhova, A.S. Sergeyeva, I.V. Babushkina, L.B. Koryakina, E.O. Andreyeva

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

We studied the effect of different levels of membrane-bound hemoglobin on the level of red-cell membrane proteins and also their interrelation in patients with essential hypertension with and without metabolic syndrome. It was found that high membrane-bound hemoglobin is closely related to the low level of high-density lipoproteins and high level of low-density lipoproteins in patients with essential hypertension complicated with metabolic syndrome. In patients with essential hypertension not complicated with metabolic syndrome high membrane-bound hemoglobin is related to the increased prothrombin time and decreased blood urea nitrogen. In patients with essential hypertension complicated with metabolic syndrome high membrane-bound hemoglobin significantly influences the level of membrane contractile proteins (actin, tropomyosine). In patients with essential hypertension without metabolic syndrome high membrane-bound hemoglobin is accompanied by the decrease of structural and integral membrane proteins levels (anion-transport protein and protein 4.1). As the result of quantitative changes in these proteins and change in their interrelations in patients with essential hypertension complicated with metabolic syndrome more intensive disorders of structural and functional organization of red-cell membrane can appear.

Key words: essential hypertension, red-cell membrane proteins, membrane-bound hemoglobin, metabolic syndrome

В наших предварительных исследованиях было установлено, что метаболический синдром (МС), который выявлялся у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ), приводил к более существенным количественным изменениям белков в мембране эритроцитов, чем у больных ЭАГ при отсутствии этого синдрома [11].

Как известно, белки являются важнейшими компонентами мембраны эритроцитов. Они обеспечивают транспорт молекул воды внутрь клетки и из неё; катализируют в качестве ферментов реакции; ассоциированные с мембраной, служат рецепторами для получения и преобразования химических сигналов из окружающей среды; определяют морфологические и механические свойства клетки [1, 12, 16]. Все белки, составляющие 40–60 % массы мембраны эритроцита, по своему функциональному назначению можно условно разделить на белковые компоненты, принимающие участие в формировании мембранного скелета (спектрины, анкирин, белки полосы 4.1, полосы 4.2, полосы 4.9 и актин), и полипептиды, обеспечивающие метаболизм и ионный гомеостаз эритроцитов (белки

полосы 3, полосы 4.5, гликофорины, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа).

Мембраносвязанный гемоглобин (МСГ) представлен в меньшем количестве, чем остальные мембранные белки. Однако он поддерживает стабильность цитоскелета и участвует в механизмах ферментативного катализа и внутриклеточной трансформации энергии [2].

В ряде работ отмечено высокое содержание МСГ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонической болезнью (ГБ) [8], при гипоксических состояниях [3]. В исследовании И. Шперлинга с соавт. [17] показано, что изменение взаимодействия мембраны эритроцита с гемоглобином при гипоксии может быть обусловлено структурным состоянием самого гемоглобина, а также повышенным содержанием в мембране сфингомиелина и фосфатидилсерина. Тем не менее, мы не нашли сообщений о влиянии МСГ на отдельные белки мембраны эритроцитов при сердечно-сосудистой патологии.

Целью нашей работы явилась оценка влияния разных уровней МСГ на содержание белков мембраны

эритроцитов и их взаимосвязь у больных эссенциальной артериальной гипертензией, осложнённой и не осложнённой метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимал участие 51 мужчина с ЭАГ I–II степени. Средний возраст больных – $42 \pm 1,5$ лет. Все пациенты были ознакомлены с целями и основными положениями исследования и дали на него письменное информированное согласие.

Диагноз ЭАГ и дифференциальная диагностика для исключения симптоматической артериальной гипертензии проводились в соответствии с рекомендациями ВНОК (2008). Критериями исключения для больных являлись наличие острого инфаркта миокарда или нарушения мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев, нарушения ритма сердца, наличие приступов стенокардии напряжения, обострение интеркуррентных заболеваний.

Больные ЭАГ были разделены на две группы: 1-я группа – ЭАГ осложнённая МС (29 пациентов); 2-я группа – ЭАГ, не осложнённая МС (22 пациента), – в соответствии с рекомендациями экспертов ВНОК [10], по данным уровней ИМТ, САД/ДАД, тиреоглобулина (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [11].

У больных ЭАГ определяли содержание основных белков мембраны эритроцитов и мембраносвязанного гемоглобина. С помощью автоматического биохимического анализатора «Синхрон-9» фирмы Векман (США) изучали комплекс биохимических параметров крови (липидный спектр, уровень мочевины, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка и глюкозы). Кроме этого, в плазме крови измеряли агрегацию тромбоцитов с аденозинфосфатом (АДФ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «Биола» (Россия) и уровень фибриногена крови фотометрическим методом на фотометре V-50 (Германия).

Выделение и очистку водорастворимой фракции белков мембран эритроцитов осуществляли на центрифугах Allegra 64R. Концентрацию белков

определяли с использованием набора Qubit Protein Assay Kit (Invitrogen, США) на приборе Qubit Protein, согласно инструкции фирмы-изготовителя. Одномерный электрофорез проводился на полиакриламидных гелевых пластинах с концентрацией разделяющего геля 7,5 % и 15 % в присутствии додецилсульфата натрия по методу Лэммли. Гелевые пластинки окрашивали раствором Кумасси R 250 (Sigma, США). Для определения массы исследуемых белков использовались наборы маркеров фирмы Bio-Rad (№ 161-0363) и Thermoscientific (№ 26614). Расчёт количественного содержания мембранных белков (мкг на 1 мг общего белка) выполнялся с привлечением программы математической обработки электрофореграмм [9].

В результате исследования 205 электрофореграмм белкового спектра была проведена количественная оценка 10 мембранных белков эритроцитов: α -спектрина, β -спектрина, анкирина (полоса 2.1), анион-транспортного белка (АТБ), белка полосы 4.1, трансмиттера глюкозы (GLUT), актина, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (Г-3-ФДГ), тропомиозина, глутатион-S-трансферазы (Гл-S-Тр.).

Определение МСГ в структурных фрагментах мембраны эритроцитов проводили в гемолизатах по убыли гемоглобина до и после центрифугирования при 6000 об/мин. на спектрофотометре СФ-2000 при длине волны 536 нм по методике З.С. Токтамысовой и Р.Х. Берджановой [13].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Полученные данные в сравниваемых группах оценивали, используя критерий Манна – Уитни. Взаимосвязь переменных анализировали с помощью канонического анализа и множественной логистической регрессии. Различия считались значимыми при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая большой разброс данных по уровню МСГ, все больные ЭАГ были распределены с помощью кластерного анализа методом k-средних на три категории: (а) – с содержанием МСГ ≤ 6 %; (b) – $6 \% < \text{МСГ} \leq 9$ %; с – МСГ > 9 %.

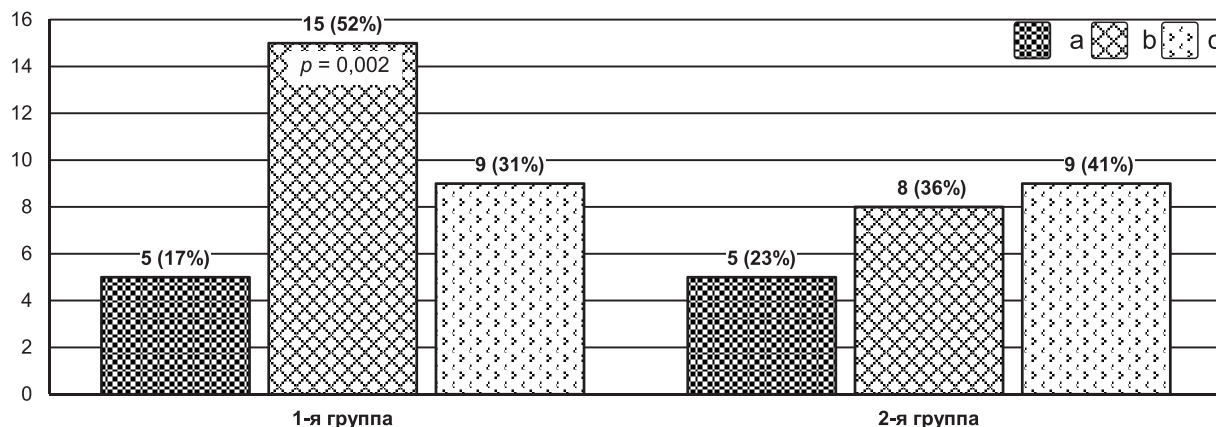


Рис. 1. Распределение больных ЭАГ, осложнённой (1-я группа) и не осложнённой (2-я группа) метаболическим синдромом, по уровню мембраносвязанного гемоглобина. Примечание. Здесь и далее категории больных: а – МСГ ≤ 6 %; б – $6 \% < \text{МСГ} \leq 9$ %; с – МСГ > 9 %. На диаграммах отражены данные количества и процент больных. p – статистическая значимость различий в 1-й группе между категориями а и б (точный критерий Фишера).

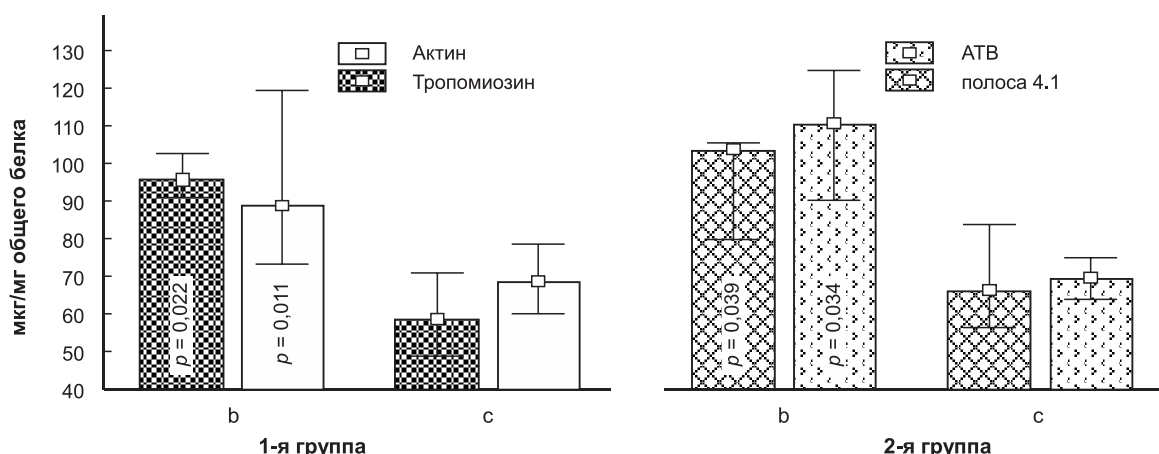


Рис. 2. Уровень белков мембраны эритроцитов у двух категорий больных ЭАГ 1-й и 2-й групп: Me ($Q_{25}-Q_{75}$); p – критерий Манна – Уитни.

– 6 % < МСГ ≤ 9 %, (с) – МСГ > 9 % (рис. 1). Из представленных данных видно, что в 1-й группе превалировало число больных категории (b) – 52 %, а во 2-й группе – число больных категории (с) (41 %). Общий процент больных этих категорий в обеих группах составил, соответственно, 83 % в 1-й и 77 % – во 2-й группах. Относительное количество больных между категориями (b) и (с) было сопоставимым как внутри каждой группы, так и между собой.

Исследование белковых компонентов мембраны эритроцитов у больных 1-й группы выявило статистически значимое снижение содержания актина и тропомиозина у больных категории (с) в сравнении с больными категории (b) (рис. 2).

Известно, что актин, взаимодействуя со спектрином и белком полосы 4.1, образует непрерывную гибкую сеть цитоскелета мембраны. При снижении содержания актина и тропомиозина мембрана эритроцитов становится ригидной, теряет свою эластичность, формируя выросты, которые в дальнейшем истончаются и отделяются, образуя микровезикулы, содержащие тканевой тромбопластин [5, 7]. На представленном рисунке также видно, что у больных 2-й группы с высоким содержанием МСГ (> 9 %) уровень анион-транспортного белка (АТБ) и белка полосы 4.1 был существенно ниже, чем у больных категории (b). Такое явление может сопровождаться нарушением обеспечения анионного обмена клетки с окружающей средой и процессов связывания белкового цитоскелета с мембраной. Кроме того, изменение содержания белка полосы 3 может приводить к нарушению антигенных детерминантных свойств эритроцитарной мембраны [20].

Для того чтобы установить, как отклонение величины отмеченных белков у больных категории (b) и (с) в обеих группах связано с уровнем остальных мембранных белков, нами был использован канонический анализ, выявляющий наиболее коррелированные линейные комбинации каждого из множеств по следующей формуле:

$$a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 = b_1 \times y_1 + b_2 \times y_2 + b_3 \times y_3 + b_4 \times y_4,$$

где знак = подразумевает наличие стохастической взаимосвязи между взвешенными суммами

переменных каждого из множеств (x_{1-2} и y_{1-4}). В 1-й группе в качестве левого множества использовали уровень актина и тропомиозина, а во 2-й группе – АТБ и белка полосы 4.1. Правое множество подбиралось в каждой группе отдельно для получения наибольшей и значимой канонической корреляции.

Результаты канонической корреляции для каждого множества в 1-й и 2-й группе показаны в таблице 1, из которой видно, что между найденными списками переменных существует сильная связь. Её наглядно демонстрируют диаграммы рассеяния канонических корреляций между двумя множествами (рис. 3).

Таблица 1
Показатели канонической корреляции между двумя множествами нормированных переменных у больных ЭАГ 1-й и 2-й групп, полученные для каждого статистически значимого корня

Корни	R_k	критерий χ^2	p
1-я группа (категории b, c)			
1-й корень	0,86	43,7	0,0000
2-й корень	0,77	17,3	0,0006
2-я группа (категории b, c)			
1-й корень	0,89	30,2	0,0002
2-й корень	0,75	10,5	0,015

Примечание. R_k – коэффициент канонической корреляции.

Выяснилось, что в 1-й группе больных ЭАГ изменение уровня актина и тропомиозина было тесно связано с отклонением величины интегральных и ферментативных белков, а во 2-й группе изменение уровня АТБ и белка полосы 4.1 – с отклонением величины структурных белков (табл. 2).

Представленные в таблице данные показывают, что вклад конкретных белков каждого множества в характер корреляционной связи в исследуемых группах больных был разным. Так, у больных 1-й группы наибольший вклад в общую зависимость актина и тропомиозина вносили, со-

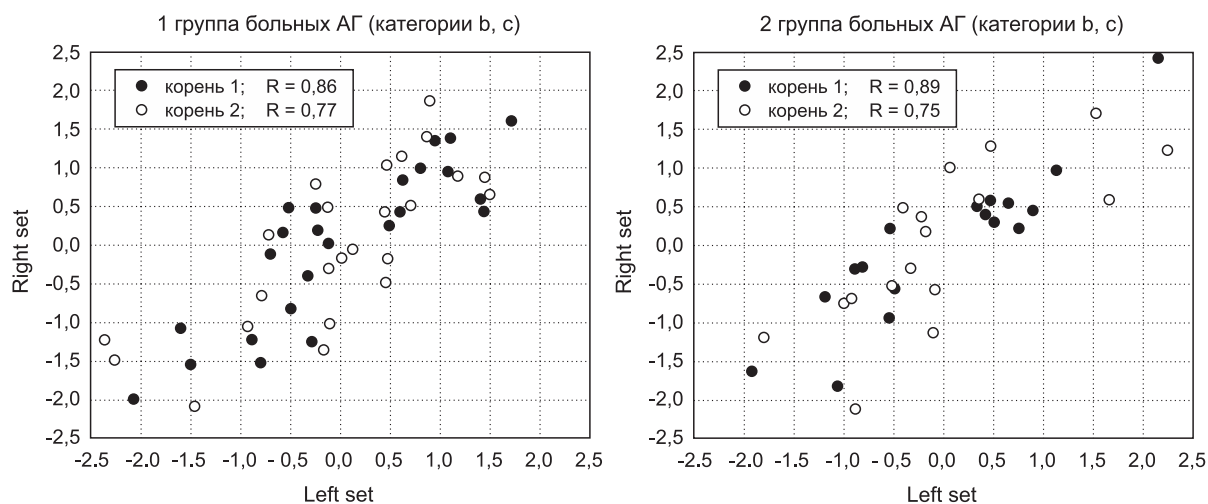


Рис. 3. Характер рассеяния значений канонических переменных левого (Left set) и правого (Right set) множеств, в соответствии с найденными корнями у лиц 1-й и 2-й групп больных ЭАГ.

Таблица 2
Показатели канонических весов двух множеств нормированных переменных, выявленные при анализе канонической корреляции у больных ЭАГ 1-й и 2-й групп

1-я группа (категории b, c)			2-я группа (категории b, c)		
Множество	1-й корень	2-й корень	Множество	1-й корень	2-й корень
Левое множество			Левое множество		
актин	0,379	-1,214	АТБ	-0,855	-2,901
тропомиозин	-1,189	0,452	Полоса 4.1	-0,152	3,020
Правое множество			Правое множество		
АТБ	0,142	-0,339	α-спектрин	0,888	3,145
GLUT	-0,600	-1,858	β-спектрин	-1,637	-3,052
Г-3-ФДГ	1,695	1,439	актин	0,281	0,908
Гл.-S-Тр.	-1,567	-0,120	тропомиозин	-1,230	-1,201

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели, переменные которых вносят наибольший вклад в зависимость между двумя множествами переменных.

ответственно, белки фермента глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (Г-3-ФДГ) и транспортера глюкозы (GLUT), в то время как у больных 2-й группы наибольший вклад в общую зависимость АТБ и полосы 4.1 вносили спектрины.

Из приведённых данных следует, что у больных 2-й группы сохраняется связь белков, обеспечивающих метаболизм и ионный транспорт, с белками, влияющими на целостность и деформируемость эритроцита. У пациентов 1-й группы при высоком содержании МСГ утрачивается связь между структурными белками, что может способствовать уменьшению поверхности площади мембраны с увеличением её жёсткости и образованию сфероцитов [19]. Помимо этого, величина сократительных белков мембраны эритроцитов (актин, тропомиозин) у пациентов данной группы во многом становится зависимой от уровня активности транспортных каналов глюкозы и фермента её последующего гидролиза.

В свою очередь увеличение МСГ в эритроцитах могло быть связано с изменением биохимического и гемостазиологического статуса у категорий больных (b) и (c) как в 1-й, так и во 2-й группах. В связи

с этим для оценки степени влияния определённых независимых факторов крови на повышение уровня МСГ была проведена обработка данных с помощью бинарной логистической регрессии в соответствии с представленной ниже многофакторной моделью:

$$Y = f(x,y) / \{1 + f(x,y)\},$$

где $f(x,y) = \exp(b_0 + b_1 \times x + b_2 \times y)$; x и y – независимые переменные; $Y = p[0; 1]$ – вероятность прогноза.

Выяснилось, что такими факторами крови у больных 1-й группы были недостаток липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и избыток ЛПНП, а у больных 2-й группы – ускоренное протромбированное время и сниженный уровень мочевины.

Свободные члены и коэффициенты регрессии независимых переменных в многофакторных моделях прогнозирования повышения МСГ (> 9 %) представлены в таблицах 3 и 4.

Важно подчеркнуть, что у пациентов 1-й группы высокая вероятность увеличения МСГ свыше 9 % ($p[a; c] = [0,18; 0,82]$ и $p[b; c] = [0,19; 0,81]$) может наступить при уровнях ЛПВП = 0,8 мм/л и ЛПНП = 3,6 мм/л,

Таблица 3

Статистические показатели моделей бинарной логистической регрессии у больных ЭАГ 1-й группы

Зависимые бинарные переменные	Независимые переменные	Коэффициенты		Std. err.	p	χ^2	p
Категории (а) и (с)	Св. член	b0	-1,937	0,844	0,022	49,2	0,0000
	ЛПВП	b1	-4,282	0,605	0,0000		
	ЛПНП	b2	1,909	0,242	0,0000		
Категории (b) и (с)	Св. член	b0	5,713	1,842	0,002	32,1	0,0000
	ЛПВП	b1	-7,208	1,794	0,0001		
	ЛПНП	b2	0,415	0,208	0,049		

Таблица 4

Статистические показатели модели бинарной логистической регрессии у больных ЭАГ 2-й группы

Зависимые бинарные переменные	Независимые переменные	Коэффициенты		Std. err.	p	χ^2	p
Категории (b) и (с)	Св. член	b0	25,0	5,57	0,0000	45,1	0,0000
	ПТРВ	b1	-1,752	0,408	0,0000		
	мочевина	b2	-0,817	0,267	0,003		

Примечание. ПТРВ – протромбиновое время.

т. е. даже при незначительном отклонении этих показателей от их референсных пределов. Во 2-й группе эта высокая вероятность ($p[b; c] = [0,01; 0,99]$) будет отмечаться уже тогда, когда уровень независимых факторов достигнет нормальных, минимально допустимых значений ПТРВ – 10 сек. и мочевины – 2,5 мМ/л.

Общезвестно, что снижение содержания ЛПВП сопровождается уменьшением захвата и транспортировки холестерина в печень. В условиях гипоксии, которая имеет место при ЭАГ, происходит интенсификация перекисного окисления липидов с образованием активных кислородных метаболитов (АКМ), в том числе и модифицированных ЛПНП [4, 6]. Ненасыщенные фосфолипиды мембраны являются основными субстратами, которые подвергаются действию АКМ. Наружный слой мембраны содержит фосфатидилхолин и сфингомиелин, а внутренний – фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин. Под влиянием АКМ возникает хаотическое перемещение фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина на наружную поверхность мембраны, что может способствовать, агрегации эритроцитов и активации тромбоцитов [5]. Кроме того, было показано, что фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин увеличивают степень связывания гемоглобина с модельной мембраной вследствие уменьшения между ними электростатического отталкивания [14, 15].

Поскольку мочевина обладает в том числе и ферментативным антиоксидантным свойством [18], становится понятным, почему у больных ЭАГ при низком уровне данного метаболита также может наблюдаться повышенное образование МСГ.

Таким образом, вся совокупность полученных данных свидетельствует о том, что повышение МСГ у больных эссенциальной артериальной гипертензией с разным метаболическим статусом сопровождалось различным характером его влия-

ния на уровень и взаимосвязь структурных и функциональных белков мембраны эритроцитов. Это явление было, вероятно, обусловлено особенностью реактивных свойств мембран красных клеток крови как к данному патогенному фактору, так и к разным условиям биохимического и гемостазиологического характера.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

- Кагава Я. Биомембраны. – М.: Высшая школа, 1985. – 304 с.
Kagava Y (1985). Biomembranes [Biomembrany], 304.
- Казённов А.М., Маслова М.Н. Структурно-биохимические свойства мембран безъядерных эритроцитов // Физиол. журнал СССР. – 1987. – Т. 73, № 12. – С. 1587–1594.
Kazyonnov AM, Maslova MN (1987) Structural and biochemical properties of membranes of non-nucleated erythrocytes [Strukturno-biokhimicheskie svoystva membran bezjyadernykh eritrotsitov]. *Fiziol. zhurnal SSSR*, 73 (12), 1587-1594.
- Кленова Н.А., Фатенков В.Н., Фатенков О.В. Ишемическая болезнь сердца. – Самара: Сам. ГНУ, 2002. – С. 60–73.
Klenova NA, Fatenkov VN, Fatenkov OV (2002). Ischemic heart disease [Ishemicheskaya bolezni' serdtsa], 60-73.
- Климов А.Н., Никольцева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – СПб.: Питер Пресс, 1995. – 304 с.
Klimov AN, Nikulcheva NG (1995). Lipids, lipoproteins and atherosclerosis [Lipidy, lipoproteidy i ateroskleroz], 304.
- Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.

Kuznik BI (2010). Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostatic system under normal and pathological conditions [Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulatsii sistemy gemostaza v norme i patologii], 832.

6. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.

Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar IA, Trufakin VA (2008). Oxidative stress. Pathological conditions and diseases [Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulatsii sistemy gemostaza v norme i patologii], 284.

7. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Клинический патоморфоз эритроцитов. – Томск: Изд-во ТГУ, 2003. – 208 с.

Novitskiy VV, Ryazantseva NV, Stepovaya EA (2003). Clinical pathomorphism of erythrocytes [Klinicheskii patomorfоз eritrotsitov], 208.

8. Пивоваров Ю.И., Кузнецова Э.Э., Корякина Л.Б., Горохова В.Г., Курильская Т.Е. Реакция мембраны эритроцитов у больных стенокардией напряжения и гипертонической болезнью при кратковременной ишемии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – № 2 (54). – С. 39–45.

Pivovarov YI, Kuznetsova EE, Koryakina LB, Gorokhova VG, Kuril'skaya TE (2013). Reaction of the membrane of red blood cells in patients with angina and hypertension in transient ischemia [Reaktsiya membrany eritrotsitov u bol'nykh stenokardiey napryazheniya i gipertonicheskoy bolezniyu pri kratkovremennoy ishemii]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*, (2), 39–45.

9. Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С. Способ математической обработки набора белковых полос, полученных с помощью электрофореза // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – № 3 (97). – С. 101–104.

Pivovarov YI, Kuril'skaya TE, Sergeyeva AS (2014). Method of mathematical processing of a set of protein bands obtained by electrophoresis [Sposob matematicheskoy obrabotki nabora belkovykh polos, poluchennykh s pomoshch'yu elektroforeza]. *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (3), 101–104.

10. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) / Под ред. И.Е. Чазова. – М., 2009. – 32 с.

Chazov IE (ed.) (2009). Recommendations of the experts of All-Russian Scientific Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision) [Rekomendatsii ekspertov Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma (vtoroy pere-smotr)], 32.

11. Сергеева А.С., Пивоваров Ю.И., Бабушкина И.В. Белки мембраны эритроцитов и метаболический синдром // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – № 4 (104). – С. 12–17.

Sergeyeva AS, Pivovarov YI, Babushkina IV (2015). Erythrocyte membrane proteins and metabolic syndrome [Belki membrany eritrotsitov i metabolicheskii sindrom].

Bulleten' Vostocno-Sibirskogo nauchnogo centra, 4 (104), 12–17.

12. Сторожок С.А., Санников А.Г., Захаров Ю.М. Молекулярная структура мембран эритроцитов и их механические свойства. – Томск: Изд-во ТГУ, 1997. – 140 с.

Storozhok SA, Sannikov AG, Zakharov YM (1997). Molecular structure of the erythrocyte membranes and their mechanical properties [Molekulyarnaya struktura membran eritrotsitov i ikh mekhanicheskie svoystva], 140.

13. Токтамысова З.С., Биржанова Р.Х. О мембраносвязанном гемоглобине // Биофизика. – 1990. – Т. 35, Вып. 6. – С. 1019–1020.

Toktamysova ZS, Birzhanova RK (1990). On the membrane-bound hemoglobin [O membranosvyazannom gemoglobine]. *Biofizika*, 35 (6), 1019–1020.

14. Ушакова И.П., Василенко И.А., Серебренникова Г.А., Евстигнеева Р.П. Взаимодействие гемоглобина с бислойными фосфолипидными мембранами // Биоорган. химия. – 1980. – Т. 6, № 7. – С. 1062–1067.

Ushakova IP, Vasilenko IA, Serebrennikova GA, Evstigneyeva RP (1980). Interaction of hemoglobin and bilayer phospholipid membranes [Vzaimodeystvie gemoglobina s bisloynymi fosfolipidnymi membranami]. *Bioorganicheskaya khimiya*, (7), 1062–1067.

15. Ушакова И.П., Василенко И.А., Серебренникова Г.А., Евстигнеева Р.П. Взаимодействие гемоглобина с отрицательно заряженными фосфолипидами // Биоорган. химия. – 1982. – Т. 8, № 2. – С. 177–179.

Ushakova IP, Vasilenko IA, Serebrennikova GA, Evstigneyeva RP (1982). Interaction of hemoglobin with negatively charged phospholipids [Vzaimodeystvie gemoglobina s otritsatel'no zaryazhennymi fosfolipidami]. *Bioorganicheskaya khimiya*, (2), 177–179.

16. Фаллер М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. – М.: Бинوم-Пресс, 2006. – 256 с.

Faller M, Shields D (2006). Molecular biology of the cell. Guidelines for physicians [Molekulyarnaya biologiya kletki. Rukovodstvo dlya vrachey], 256.

17. Шперлинг И.А., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Ткаченко С.Б. Модификация структуры мембраны эритроцитов при токсическом действии гематотропных ксенобиотиков // Вопросы биол. мед. и фарм. химии. – 2008. – № 1. – С. 14–18.

Sperling IA, Ryazantseva NV, Novitskiy VV, Tkachenko SB (2008). Modification of the structure of erythrocyte membrane at toxic effect of hematotropic xenobiotics [Modifikatsiya struktury membrany eritrotsitov pri toksicheskom deystvii gematotropnykh ksenobiotikov]. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*, (1), 14–18.

18. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточный механизм инактивации свободных радикалов в биологических системах // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 7. – С. 29–36.

Chesnokova NP, Ponukalina EV, Bizenkova MN (2006). Molecular and cellular mechanisms of inactivation of free radicals in biological systems [Molekulyarno-kletochnyy mekhanizm inaktivatsii svobodnykh radikalov v biologich-

eskih sistemakh]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, (7), 29-36.

19. An X, Mohandas N (2008). Disorders of red cell membrane. *Br. J. Haematol.*, (141), 367-375.

20. Ghailani N, Guilemin C, Nigron C (1995). Chronology of formation of vesicles and membrane protein aggregates during erythrocyte aging. *Nour. Rev. Fr. Hematol.*, 37 (6), 313-319.

Сведения об авторах **Information about the authors**

Пивоваров Юрий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией патофизиологии функциональных систем ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

Pivovarov Yuri Ivanovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Pathophysiology of Functional Systems of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology

Кузнецова Эмма Эфраимовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

Kuznetsova Emma Efraimovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer of the Laboratory of Cellular Pathophysiology and Biochemistry of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology

Горохова Виктория Григорьевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии».

Gorokhova Victoriya Grigoryevna – Candidate of Chemical Sciences, Senior Research Officer of the Laboratory of Cellular Pathophysiology and Biochemistry of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology

Сергеева Анна Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии функциональных систем ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

Sergeyeva Anna Sergeyevna – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer of the Laboratory of Pathophysiology of Functional Systems of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology

Бабушкина Инна Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии функциональных систем ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: babushcinai@mail.ru)

Babushkina Inna Viktorovna – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer of the Laboratory of Pathophysiology of Functional Systems of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsii str., 1; e-mail: babushcinai@mail.ru)

Корякина Лариса Борисовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональной геномики и межвидового взаимодействия микроорганизмов ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

Koryakina Larisa Borisovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer of the Laboratory of Functional Genomics and Interspecific Interactions of Microorganisms of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology

Андреева Елена Орестовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональной геномики и межвидового взаимодействия микроорганизмов ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

Andreyeva Elena Orestovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer of the Laboratory of Functional Genomics and Interspecific Interactions of Microorganisms of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology