

УДК 612.111.11: 612.419

С.А. Бриллиант^{1,2}, Б.Г. Юшков^{1,2}**ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМОГЛОБИНОВОГО СПЕКТРА КОСТНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ АНЕМИИ**¹ Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, Российская Федерация;² Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Российская ФедерацияS.A. Brilliant^{1,2}, B.G. Yshkov^{1,2}**THE STUDY HEMOGLOBINE SPECTRUM OF RATS BONE MARROW WITH POST-HEMORRHAGIC ANEMIA**¹ Institute of immunology and physiology of URO Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation;² Institute of medical cellular technologies, Yekaterinburg, Russian Federation.

Резюме. Известно, что при действии на организм экстремальных факторов в периферической крови меняется гемоглобиновый профиль. Однако, остается неясным, является ли этот феномен результатом воздействия повреждающего фактора на циркулирующие клетки крови или отражает изменения кроветворения. С этих позиций представляет интерес изучение соотношения изоформ гемоглобина костного мозга при возмущенном эритропоэзе. **Целью исследования** являлось изучение гемоглобинового спектра костного мозга крыс при постгеморрагической анемии — 2,0–2,5% от массы тела животного (35–40% от ОЦК). **Материалы и методы.** Исследования выполнены на крысах линии Вистар. Общий анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Celly 70. Средний диаметр эритроцитов определяли с помощью лазерного анализатора микрочастиц Ласка Т-(Д). Средний диаметр эритроцитов и клеток, содержащих фетальные формы гемоглобина оценивали с помощью микроскопа Leica DM 2500 и программы анализа изображений ВидеоТест Морфология 5.2. Мазки костного мозга окрашивали красителем Романовского-Гимза, далее проводили типирование клеток на 500 миелокариоцитов. Белковые фракции гемоглобина крови и костного мозга определяли методом электрофореза в полиакриламидном геле по методу Г. Маурера. **Результаты.** Анализ данных показал, что восстановление содержания эритроцитов в периферической крови крыс после экстремального воздействия напрямую связано с качественными изменениями. Так, средний диаметр эритроцитов крыс возрастает на оба срока при постгеморрагической анемии по сравнению с группой интактных животных. Средние диаметры ретикулоцитов и клеток, содержащих фетальные формы гемоглобина, увеличиваются на ранний срок после кровопотери. На поздний срок диаметр эритроцитов продолжает возрастать, а диаметр ретикулоцитов и клеток с фетальным гемоглобином снижается, приближаясь к показателю интактных крыс. При острой

Abstract. It is known that the action of extreme factors on the body in the peripheral blood changes the hemoglobin profile. However, it remains unclear whether this phenomenon is the result of the effect of the damaging factor on circulating blood cells or reflects changes in hematopoiesis. From these positions, it is of interest to study the ratio of isoforms of bone marrow hemoglobin to perturbed erythropoiesis. **The aim of the study** was to study the hemoglobin spectrum of bone marrow of rats with posthemorrhagic anemia — 2.0–2.5% of the body weight of the animal (35–40% of the bcc). **Materials and methods.** Studies were performed on rats of the Wistar line. A general blood test was performed on a Celly 70 hematology analyzer. The mean diameter of the red blood cells was determined using a Lasco T- (D) laser microparticle analyzer. The mean diameter of erythrocytes and cells containing fetal forms of hemoglobin was assessed using a Leica DM 2500 microscope and an image analysis program. VideoTest Morphology 5.2. Bone marrow smears were stained with Romanovsky-Giemsa stain, then typing of cells for 500 myelokaryocytes was performed. Protein fractions of blood hemoglobin and bone marrow were determined by polyacrylamide gel electrophoresis using the method of G. Maurer. **Results.** Analysis of the data showed that the recovery of red blood cell content in peripheral blood of rats after extreme exposure is directly related to qualitative changes. Thus, the average diameter of the erythrocytes of rats increases for both periods with posthemorrhagic anemia in comparison with the group of intact animals. The average diameters of reticulocytes and cells containing fetal forms of hemoglobin increase at an early date after hemorrhage. The erythrocyte diameter continues to increase for a long time, and the diameter of the reticulocytes and cells, with fetal hemoglobin decreases, approaching the index of intact rats. In acute massive blood loss at an early stage, pronounced changes in the hemoglobin profile of the bone marrow are observed, which is reflected in the significant growth

массивной кровопотере на раннем сроке наблюдаются выраженные изменения гемоглобинового профиля костного мозга, что находит свое отражение в значительном росте 5, 6 белковых фракций гемоглобина и снижении 3 изоформы. На позднем сроке отмечается возрастание 1, 4 и 6 белковых фракций гемоглобина при понижении 2, 3 изоформ. **Выводы.** 1. Активация эритропоэза при постгеморрагической анемии характеризуется повышением в периферической крови крупных эритроцитов с преобладанием гемоглобина кислотоустойчивых 5, 6 белковых фракций и снижением 3 изоформы. 2. Поступающие из костного мозга в периферическую кровь молодые клетки (ретикулоциты и клетки, содержащие фетальные формы гемоглобина) отличаются более крупными размерами, и по мере их созревания диаметр данных клеток уменьшается. Поступающие в периферическую кровь молодые клетки характеризуются не только большими размерами, но и отличаются от зрелых гемоглобиновым профилем. 3. Изменение гемоглобинного профиля эритроцитов периферической крови после кровопотери является результатом, с одной стороны, эритродиализа, а с другой — активации эритропоэза в кроветворной ткани.

Ключевые слова: гемоглобин, костный мозг, постгеморрагическая анемия

of 5, 6 protein fractions of hemoglobin and a decrease in the 3 isoforms. At a later date, 1, 4 and 6 protein fractions of hemoglobin increase with decreasing 2, 3 isoforms. **Conclusions.** 1. Activation of erythropoiesis in posthemorrhagic anemia is characterized by an increase in the peripheral blood of large erythrocytes with a predominance of hemoglobin of acid-fast 5, 6 protein fractions and a decrease in the 3 isoforms. 2. Young cells from the bone marrow to the peripheral blood (reticulocytes and cells containing fetal forms of hemoglobin) are larger in size and as they mature, the diameter of these cells decreases. The young cells entering the peripheral blood are not only characterized by large dimensions, but also differ from the mature hemoglobin profile. 3. The change in the hemoglobin profile of peripheral blood erythrocytes after hemorrhage is the result, on the one hand, of erythrodiuresis, and on the other hand, the activation of erythropoiesis in the hematopoietic tissue.

Keywords: hemoglobine, bone marrow, post-hemorrhagic anemia

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Бриллиант Светлана Александровна
svetlana.brilliant@bk.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Svetlana A. Brilliant
svetlana.brilliant@bk.ru

Дата поступления 30.05.2018

Received 30.05.2018

Образец цитирования:

Бриллиант С.А., Юшков Б.Г. Исследование гемоглобинового спектра костного мозга крыс при постгеморрагической анемии. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №4, с. 570–576, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-4-570-576

For citation:

Brilliant S.A., Yshkov B.G. The study hemoglobine spectrum of rats bone marrow with post-hemorrhagic anemia. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 4, pp. 570–576. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-4-570-576 (In Russ)

Введение

Многолетние исследований гемоглобина в различных лабораториях мира привели к значительному прогрессу в описании физических, химических и биологических его характеристик [1, 2, 3, 4]. На данный момент описаны первичные структуры более 600 гемоглобинов различных организмов [5, 6]. Открыт ряд новых его свойств, таких как взаимодействие с активными формами кислорода и азота, связывание токсических веществ, в результате транспорт кислорода теперь рассматривается как одна из многих его функций.

Показано, что при действии на организм экстремальных факторов в периферической крови меняется гемоглобиновый профиль [1, 2]. Однако, остается неясным, является ли этот феномен результатом воздействия повреждающего фактора на циркулирующие клетки крови или отражает изменения кроветворения. С этих позиций представляет интерес изучение соотношения изоформ гемоглобина костного мозга при возмущенном эритропоэзе.

Цель исследования: изучить гемоглибиновый спектр костного мозга у крыс при постгеморрагической анемии.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 36 крысах линии Вистар массой 250–300 г. Содержание и выведение животных из эксперимента выполняли согласно правилам, описанным Международным Советом Медицинских Научных обществ (CIOMS) в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), а также в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

Постгеморрагическую анемию вызывали однократным массивным кровопусканием из хвостовой вены под эфирным наркозом из расчёта 2,0–2,5% от массы тела животного (35–40% от ОЦК). Животных делили на 3 группы. Первая группа — интактные животные (n=16). Вторая группа (n=10) — животные, у которых забор материала осуществляли спустя 6 ч после кровопускания и третья группа (n=10) — животные, у которых забор материала осуществляли спустя 2 суток после экспериментального воздействия. Животных выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза.

У животных оценивали следующие показатели: общий анализ крови, миелограмма, содержание ретикулоцитов и эритроцитов с фетальными формами гемоглобина, средний диаметр эритроцитов, соотношения белковых фракций гемоглобина костного мозга и периферической крови.

Общий анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Celly 70 фирмы Biocode-Hysel (Франция). Подсчет ретикулоцитов осуществляли в мазках крови, окрашенных бриллиантовым крезиловым синим. Для выявления эритроцитов, содержащих фетальные формы гемоглобина, мазки крови выдерживали в цитратно-фосфатном буфере (pH=4,5), затем в 1% растворе эозина (метод К.Ветке-Е.Клейхауер). Ретикулоциты и клетки с фетальным гемоглибином считали в мазках крови на 1000 эритроцитов, при увеличении 100× на световом микроскопе Leica DM 2500 (Германия). Средний диаметр эритроцитов определяли с помощью лазерного анализатора микрочастиц Ласка Т-(Д) Госреестр СИ РФ № 49187-12 (г. Санкт-Петербург). Средний диаметр эритроцитов и клеток, содержащих фетальные формы гемоглобина, определяли в мазках крови, окрашенных бриллиантовым крезиловым синим на ретикулоциты и по-К.Ветке-Е.Клейхауер на клетки, содержащие фетальные формы гемоглобина. Измерения осуществляли с помощью микроскопа Leica DM 2500 (Германия) и программы анализа изображений ВидеоТест Морфология 5.2

(Россия) при увеличении ×100 в 20 полях зрения с пересчетом на 1 мм².

Мазки костного мозга окрашивали красителем Романовского-Гимза. Типирование клеток проводили на 500 миелокариоцитов, используя объектив с масляной иммерсией и увеличением ×100 на световом микроскопе Leica DM 2500 (Германия).

Содержание гемоглобина в костном мозге оценивали с помощью спектрофотометрического гемиглобацианидного метода (метод Д. Дробкина) [7].

Белковые фракции гемоглобина крови и костного мозга определяли методом электрофореза в полиакриламидном геле по методу Г. Маурера [8]. При разгонке гемолизата костного мозга через систему гелей получали бесцветные полосы. Впоследствии для лучшей диагностики проводили окрашивание полос бензидином (рис. 1).

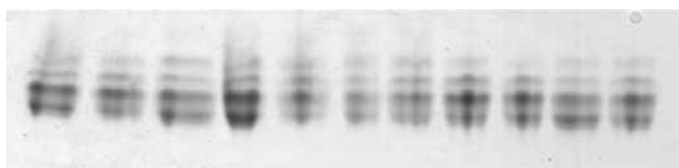


Рис. 1. Электрофореграмма костного мозга крыс. Окраска бензидином

Fig. 1. Electrophoregram of bone marrow of rats. Coloring with benzidine.

Полученную в ходе эксперимента электрофореграмму костного мозга и периферической крови подвергали моментальному сканированию и денситометрической обработке. Количественную оценку белковых фракций гемоглобина проводили с помощью программы Bio-Rad (Германия). Соотношение фракций выражали в процентах (%). Абсолютные величины отдельных белковых фракций гемоглобина (г/л) высчитывали, исходя из известного общего количества гемоглобина крови и костного мозга.

Анализ данных проводили в пакете статистических программ STATISTICA 8.0. Распределение исследуемых показателей носило нормальный характер, в связи с этим, данные представляли в виде среднего арифметического (M)± стандартной ошибки среднего (m). Для проверки гипотезы об однородности двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. При проверке статистических гипотез использовали 5% уровень значимости.

Результаты и их обсуждение

Изменения в системном кровотоке и в кроветворной ткани при острой массивной кровопотере показывают развитие типичной и многократно описанной реакции, которая сопровождается снижением гематокритного показателя (32,12±1,7% — на 6 ч и 33,29±1,87% — на 2 сут, p<0,05, в контроле — 43,24±1,94%) и па-

дением концентрации гемоглобина ($98,7 \pm 2,7$ г/л — на 6 ч и $109,5 \pm 4,5$ г/л — на 2 сут, $p < 0,05$, в контроле $135,6 \pm 1,9$ г/л) после кровопотери. Наряду с уменьшением общего количества эритроцитов отмечается снижение клеток, содержащих фетальные формы гемоглобина в мазках крови на 6 ч после кровопотери (таблица 1).

Таблица 1
Изменения количества эритроидных клеток в циркулирующей крови при кровопотере (Г/л)
Table 1
Changes in the number of erythroid cells in the circulating blood during blood loss (G/l)

	Эритроциты/ Erythrocytes	Ретикулоциты/ Reticulocytes	Клетки с фетальным гемоглобином/ Cells with fetal hemoglobin	Ретикулоциты/ Клетки с фетальным гемоглобином/ Reticulocytes/ Cells with fetal hemoglobin
Интактные/ Intact	$7515,01 \pm 133,07$	$117,84 \pm 8,85$	$114,91 \pm 4,81$	1,03
6 ч / 6h	$4739,9 \pm 395,95^*$	$99,49 \pm 8,81$	$38,36 \pm 2,4^*$	2,59
2 сут / 2 days	$6420,03 \pm 365,43^*$	$145,5 \pm 8,3^*$	$128,21 \pm 6,7$	1,13

Примечание: * — статистически значимые отличия от группы интактных животных ($p < 0,05$)
Note: * — statistically significant differences from the group of intact animals ($p < 0,05$).

Однако, уже на 2 сут после экстремального воздействия количество клеток с фетальным гемоглобином и число ретикулоцитов возрастает по сравнению с интактной группой, что свидетельствует об активации эритропоэза (таблица 1). Данный феномен, вероятно, обусловлен тем, что после кровопотери организм усиленно нарабатывает эритроидные клетки в костном мозге с последующим их выходом в кровотоки для восстановления содержания эритроцитов после потери крови. По данным ряда авторов, нарастание ретикулоцитов отмечается вплоть до 5–7 суток [9, 10, 11].

Соотношение числа ретикулоцитов к клеткам, содержащим фетальные формы гемоглобина на 6 ч после кровопотери, увеличивается в 2 раза по сравнению с группой интактных животных, в то время как на 2 сут данный показатель приближается к интактной группе животных (таблица 1).

Следует отметить, что восстановление содержания эритроцитов в периферической крови крыс после экстремального воздействия напрямую связано с качественными изменениями. Так, средний диаметр эритроцитов крыс возрастает, как спустя 6 ч при постгеморрагической анемии, так и на 2 сут по сравнению с

группой интактных животных. Средние диаметры ретикулоцитов и клеток, содержащих фетальные формы гемоглобина увеличиваются спустя 6 ч после кровопотери. На 2 сут диаметр эритроцитов продолжает увеличиваться, а диаметр ретикулоцитов и клеток с фетальным гемоглобином снижается, приближаясь к показателю интактных крыс (таблица 2).

Таблица 2
Изменения диаметров эритроидных клеток при кровопотере (мкм)
Table 2
Changes in the diameter of erythroid cells during blood loss (μm)

	Эритроциты/ Erythrocytes	Ретикулоциты/ Reticulocytes	Клетки с фетальным гемоглобином/ Cells with fetal hemoglobin
Интактные/ Intact	$6,27 \pm 0,047$	$9,72 \pm 0,055$	$10,98 \pm 0,138$
6 ч / 6 h	$6,82 \pm 0,105^*$	$10,7 \pm 0,093^*$	$11,54 \pm 0,085^*$
2 сут / 2 days	$7,44 \pm 0,230^*$	$9,69 \pm 0,091$	$11,06 \pm 0,125$

Примечание: * — статистически значимые отличия от группы интактных животных ($p < 0,05$)
Note: * — statistically significant differences from the group of intact animals ($p < 0,05$).

Анализ миелограммы при постгеморрагической анемии свидетельствует, что через 6 ч отмечается уменьшение общего числа клеток эритроидного ряда за счет снижения количества эритробластов, проноормоцитов, базофильных и оксифильных нормоцитов. Однако количество полихроматофильных нормоцитов и ретикулярных клеток, наоборот, возрастает на 6 ч после экстремального воздействия (таблица 3).

На 2 сут после кровопотери общее число клеток эритроидного ряда увеличивается за счет роста базофильных и полихроматофильных нормоцитов. Отмечается возрастание ретикулярных клеток и клеток базофильного ряда (на оба срока после кровопотери) в 3,5 раза по сравнению с интактной группой животных (таблица 3).

Наличие полихроматофилии на оба срока при постгеморрагической анемии указывает на усиление регенераторной деятельности костного мозга (таблица 3).

В ходе исследования было установлено, что у интактных животных общее содержание гемоглобина в костном мозге составляет $8,01 \pm 0,42$ г/л, в то время как в периферической крови — $135,6 \pm 1,9$ г/л, о чём свидетельствуют и данные других авторов [2, 7, 11].

На ранние сроки (6 ч) после кровопотери в костном мозге и периферической крови наблюдаются изменения белковых фракций гемоглобина (f) обусловленные увеличением доли 5, 6 изоформ и снижением 3f (таблица 4).

Таблица 3
Миелограмма крыс в норме и при постгеморрагической анемии (в млн/100 г массы тела)

Table 3
Myelogram of rats in norm and with posthemorrhagic anemia (in million / 100 g of body weight)

Показатели / Indicators	Интактная группа / Intact group	Кровопотеря 6 ч / Blood loss 6 h	Кровопотеря 2 сут / Blood loss 2 days
Общая клеточность/ General cellularity	41,43±4,73	40,58±2,83	45,62±4,75
Эритробласты и пронормоциты/ Erythroblasts and pronormocytes	2,85±0,33	0,98±0,03*	3,28±1,03
Базофильный нормоцит/ Basophilic normocyte	2,102±0,18	0,94±0,04*	2,88±0,05*
Полихроматофильный нормоцит/ Polychromatophilic normocyte	1,52±0,11	2,71±0,22*	5,66±0,17*
Оксифильный нормоцит/ Oxyphilic normocyte	0,81±0,12	0,27±0,03*	0,33±0,09*
Эритроидный ряд / Erythroidic series	7,28± 1,03	4,9±0,32*	12,15±2,06*
Миелобласты/ Myeloblasts	4,85±0,52	5,05±0,11	1,81±0,22*
Миелоциты/ Myelocytes	4,96±0,21	4,92±0,45	5,07± 0,09
Нейтрофильный метамиелоцит/ Neutrophilic myelocyte	1,01±0,04	1,03±0,06	0,92±0,11
Нейтрофилы (палочкоядерные/ сегментоядерные)/ Neutrophils (stab-stem / segment-nuclear)	9,15±0,55	9,51±0,92	9,92±1,48
Нейтрофильный ряд / Neutrophilic series	19,97±1,32	20,51±1,54	17,72±1,9
Эозинофильный ряд/ Eosinophilic series	0,901±0,15	0,61±0,07	0,75±0,08
Базофильный ряд/ Basophilic series	0,68±0,05	1,13±0,11*	2,86±0,15*
Моноцитарный ряд/ Monocytic series	1,74±0,35	1,55±0,05	1,82±0,04
Лимфоидный ряд/ Lymphoid series	10,03±0,64	10,02±0,12	8,52±0,18*
Мегакариоциты/ Megakaryocytes	0,51±0,11	0,91±0,56	0,62± 0,19
Ретикулярные клетки/ Reticular cells	0,33±0,08	0,95±0,05*	1,18± 0,15*

Примечание: * — статистически значимые отличия от группы интактных животных (p<0,05)

Note: * — statistically significant differences from the group of intact animals (p<0,05).

На поздние сроки (2 сут) при экспериментальном воздействии в костном мозге и периферической крови имеет место параллельное увеличение 4 и 6 изоформ при снижении 3f. Однако в костном мозге отмечается ещё увеличение 1f и понижение 2f в сравнении с группой интактных животных (таблица 4).

Таблица 4
Изменение белковых фракций гемоглобина у крыс после острой массивной кровопотери, values в относительных величинах

Table 4
Changing the protein fractions of hemoglobin in rats after acute massive hemorrhage, in relative

	Hb, %	f1, %	f2, %	f3, %	f4, %	f5, %	f6, %
Интактные / Intact group							
Костный мозг/ Bone marrow	100	10,41±0,2	12,58±0,23	44,87±0,52	18,95±0,3	9,06±0,5	4,1±0,2
Периферическая кровь / Peripheral blood	100	10,93±0,9	13,07±1,1	43,97±0,8	20,52±0,5	8,64±1,3	2,85±0,57
6 ч / 6 h							
Костный мозг/ Bone marrow	100	10,98±0,15	13,02±0,29	22,45±0,5*	19,67±0,9	19,42±0,3*	14,43±0,53*
Периферическая кровь / Peripheral blood	100	9,8±0,7	12,09±1,2	23,42±1,5*	21,94±1,0	13,97±0,5*	18,76±0,8*
2 сут / 2 days							
Костный мозг/ Bone marrow	100	18,67±0,6*	10,44±0,3*	27,03±1,3*	25,3±0,7*	9,91±0,2	8,64±0,19*
Периферическая кровь / Peripheral blood	100	9,1±0,2	10,43±1,0	28,52±1,3*	24,55±0,6*	11,13±0,3	16,25±1,3*

Примечание: * — статистически значимые отличия от группы интактных животных (p<0,05)

Note: * — statistically significant differences from the group of intact animals (p<0,05).

По предположению, выдвинутому Стародубом Н. Ф. [2], 5 и 6 изоформы являются физиологическим эквивалентом фетального гемоглобина человека. Согласно же представленным данным, с этим можно согласиться только в отношении 5-й изоформы, изменения которой у крыс полностью совпадают с содержанием в периферической крови эритроцитов с фетальным гемоглобином.

Увеличение в костном мозге и периферической крови на 6 ч после воздействия 5-й и 6-й изоформ и снижение 3f можно объяснить тем, что эритродиерезу, описанному на этот срок (феномен А.А. Богомольца — Я.Г. Ужанского) [2, 12] преимущественно подвергаются клетки, содержащие большее количество гемоглобина f3, клетки же с преимущественным содержанием 5-й и 6-й изоформ больше устойчивы к гемолизу.

При активации же эритропоэза, о чем свидетельствует ретикулоцитоз, в костном мозге возрастает число клеток, содержащих 1, 4 и 6 фракции гемоглобина.

Выводы

1. Активация эритропоэза при постгеморрагической анемии характеризуется повышением в периферической крови крупных эритроцитов с преобладанием гемоглобина кислотоустойчивых 5, 6 белковых фракций и снижением 3 изоформы.

2. Поступающие из костного мозга в периферическую кровь молодые клетки (ретикулоциты и клетки, содержащие фетальные формы гемоглобина) отличаются более крупными размерами и по мере их созревания диаметр данных клеток уменьшается. Поступающие в периферическую кровь молодые клетки характеризуются не только большими размерами, но и отличаются от зрелых гемоглобиновым профилем.

3. Изменение гемоглобинного профиля эритроцитов периферической крови после кровопотери является результатом, с одной стороны, эритродиереза, а с другой – активации эритропоэза в кроветворной ткани.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИИФ УрО РАН (тема № АААА-А18-118020590108-7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюменфельд Л.А. Гемоглобин// Соросовский образовательный журнал. - 1998. - №4. - С.33-38.
2. Сумин М.Н. Гетерогенная система гемоглобина в условиях нормального и измененного эритропоэза / Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.- Екатеринбург. - 2002.- 170 с.
3. Barvitenko N.N., Adragna N.C., Weber R.E. Erythrocyte signal transduction pathways, their oxygenation dependence and functional significance. // Cell Physiol. Biochem. 2005. V.15. p.1-18.
4. Datta P., Chakrabarty S., Chakrabarty A., Chakrabarty A. Membrane interactions of hemoglobin variants, HbA, HbE, HbF and globin subunits of HbA: Effects of aminophospholipids and cholesterol. // Biochim Biophys Acta.-2008. -V.1778. - N.1.- p. 1–9.
5. Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами: физикохимия, биология, медицина. / М.: Ин-т комп. Исследований. - 2015.- 219 с.
6. Космачевская О.В., Топунов А.Ф. Гемоглобины – разнообразие структур и функций. //Прикладная биохимия и микробиология. -2009. -Т. 45. -№6. с. 627-653.
7. Пособие для врачей-лаборантов по методу определения гемоглобина. - М.-2008.-20с.
8. Maurer G. Disc-electrophoresis. Theory and practice of polyacrylamide gel electrophoresis.-M.-1971.- 271p.
9. Липницкий Е.М., Гасанов М.Р. Влияние кровопотери на микроциркуляцию. // Врач. – 2017. - №7. – с. 60-64.

REFERENCES

1. Blyumenfeld L.A. Gemoglobin. Sorosovskiy obrazovatelnyy zhurnal. 1998. No. 4. pp. 33-38. (in Russ)
2. Sumin M.N. Geterogennaya sistema gemoglobina v usloviyah normalnogo i izmenennogo ehritropoehza. Dissertaciya na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk.- Ekaterinburg. 2002. 170 p. (in Russ)
3. Barvitenko N.N., Adragna N.C., Weber R.E. Erythrocyte signal transduction pathways, their oxygenation dependence and functional significance. Cell Physiol. Biochem. - 2005. - V.15. pp. 1-18.
4. Datta P., Chakrabarty S., Chakrabarty A., Chakrabarty A. Membrane interactions of hemoglobin variants, HbA, HbE, HbF and globin subunits of HbA: Effects of aminophospholipids and cholesterol. Biochim Biophys Acta. -2008. -V. 1778. No. 1. pp. 1–9.
5. Vanin A.F. Dinitrozilnye komplekсы zheleza s tiolsoderzhashchimi ligandami: fizikokhimiya, biologiya, meditsina. M.: In-t komp. Issledovaniy. - 2015. – 219 p. (in Russ).
6. Kosmachevskaya O.V., Topunov A.F. Gemoglobiny – raznoobrazie struktur i funktsiy. Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya. - 2009. - T. 45. -N.6. pp. 627-653. (in Russ)
7. Posobie dlya vrachey-laborantov po metodu opredeleniya gemoglobina.- M.-2008.- 20 p. (in Russ)
8. Maurer G. Disc-electrophoresis. Theory and practice of polyacrylamide gel electrophoresis. - M. - 1971. - 271p.
9. Lipnitskiy Ye.M., Gasanov M.R. Vliyanie krvopoteri na mikrotsirkulyatsiyu. Vrach. – 2017. - №7. pp. 60-64. (in Russ)

10. Острая массивная кровопотеря /под ред. А. И. Воробьева, В. М. Городецкого. – Москва: ГОЭТАР-МЕД, 2001. – с. 5–11.

11. Юшков Б.Г., Климин В.Г., Северин М.В. Система крови и экстремальные воздействия на организм /Екатеринбург: УрО РАН. - 1999. -201 с.

12. Голубева Е.К. Физиологические механизмы эритродиереза / Вестник Ивановской медицинской академии. 2011. -Т. 16.- № 3. - с. 56-61.

10. Ostraya massivnaya krvopoterya. Pod red. A. I. Vorobeva, V. M. Gorodetskogo. – Moskva: Goetar-Med, 2001. pp. 5–11. (in Russ)

11. Yushkov B.G., Klimin V.G., Severin M.V. Sistema krovi i ekstremalnye vozdeystviya na organizm .Yekaterinburg: UrO RAN.- 1999. - p. 201. (in Russ)

12. Golubeva E.K. Fiziologicheskie mekhanizmy ehritrodierезa. Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii. 2011. -Т. 16. - № 3. pp. 56-61. (in Russ)

Авторы

Бриллиант Светлана Александровна

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН

Младший научный сотрудник

Российская Федерация, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106

Институт медицинских клеточных технологий

Научный сотрудник

Российская Федерация, 620026, г. Екатеринбург, ул. К.Маркса, д. 22а

svetlana.brilliant@bk.ru

Authors

Svetlana A. Brilliant

Institute of immunology and physiology of URO Russian Academy of Sciences

Junior researcher

Russian Federation, 620049, Yekaterinburg, Pervomayskay street, 106

Institute of medical cellular technologies

Researcher science

Russian Federation, 620026, Yekaterinburg, K. Marksa, 22a

svetlana.brilliant@bk.ru

Юшков Борис Германович

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН

Д.м.н., профессор, ЗДН РФ, заведующий лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии

Российская Федерация, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106

Институт медицинских клеточных технологий

Главный научный сотрудник

Российская Федерация, 620026, г. Екатеринбург, ул. К.Маркса, д. 22а

b.yushkov@iip.urun.ru

Boris G. Yshkov

Institute of immunology and physiology of URO Russian Academy of Sciences

Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored worker of science of the Russian Federation, Head of the Laboratory of immunophysiology and immunopharmacology

Russian Federation, 620049, Yekaterinburg, Pervomayskay street, 106

Institute of medical cellular technologies

Chief researcher

Russian Federation, 620026, Yekaterinburg, K. Marksa, 22a

b.yushkov@iip.urun.ru