

Л.В. Батюк

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків

Структурні зміни мембран еритроцитів щурів під впливом карциноми Герена після фракційного опромінення та дії натрію сукцинату

The changes in the structure of rat erythrocyte membrane under the influence of Guerin's carcinoma after fractionated irradiation and sodium succinate administration

Цель работы: Изучение биофизических аспектов состояния мембран эритроцитов на экспериментальных моделях карциномы Герена в условиях локального фракционного рентгеновского облучения (ЛФРО) организма в комбинации с действием натрия сукцината.

Материалы и методы: На 48 крысах массой 160–180 г с подкожно перевитой 20 % -ной суспензией клеток карциномы Герена изучено действие ЛФРО в суммарной дозе 14 и 32 Гр и натрия сукцината в дозах 100 и 400 мг/кг, вводимого за один час до облучения. На 21-е и 25-е сутки исследовали электрические параметры мембран, стойкость эритроцитов к кислотному гемолизу, индекс формы клеток, содержание электролитов в плазме крови и эритроцитах.

Результаты: У крыс, пораженных опухолью, наблюдается рост показателей относительной проводимости, уменьшение силы тока пробоя, нарушение электролитного баланса калия и натрия в плазме и эритроцитах, достоверное изменение индекса формы клеток по сравнению с группой биологического контроля. В условиях ЛФРО места трансплантации клеток карциномы Герена и фармакологического воздействия сукцината натрия содержание натрия в эритроцитах остается повышенным, что находит отражение в значимом расширении гистограммы эритроцитов по объему и увеличенном значении относительной проводимости клеток. Происходит выравнивание показателей кислотного гемолиза.

Выводы: В условиях опухоли наблюдается существенный рост неоднородности популяции эритроцитов. Сукцинат натрия оказывает мембраностабилизирующее действие на клетки кровяной системы.

Ключевые слова: мембраны эритроцитов, карцинома Герена, электрический пробой, относительная проводимость, скорость гемолиза, индекс формы.

Objective: To study the biophysical aspects of the state of erythrocyte membranes on experimental models of Guerin's carcinoma at local fractionated x-ray irradiation of the organism in combination with sodium succinate action.

Material and Methods: The effect of local fractionated x-ray exposure at a total dose of 14 and 32 Gy and sodium succinate (100 and 400 mg/kg) administered 1 hour before exposure was studied in 48 rats weighing 160 – 180 g which were injected 20% suspension of Guerin's carcinoma cells subcutaneously. Electrolytic parameters of the membranes, resistance of the erythrocytes to acid hemolysis, index of the cell shape, the amount of electrolytes in the blood plasma and erythrocytes were studied on the 21st and 25th days.

Results: Increase in the relative conduction, reduction in breakdown strength of current, disturbances in the electrolyte balance of potassium and sodium in the plasma and erythrocytes, significant changes in the index of the cell shape were observed in the rats with tumors when compared with the controls. The amount of sodium in the erythrocytes remained increased at local x-ray exposure of the site of Guerin's carcinoma cell transplantation and sodium succinate action which was manifested by considerable widening in the volume of erythrocyte histogram and increased values of relative conductivity of the cells. Acid hemolysis indices become equal.

Conclusion: When a tumor is present, the population of erythrocytes becomes heterogeneous. Sodium succinate produces membrane-stabilizing effect on the cells of the hemopoietic system.

Key words: erythrocyte membranes, Guerin's carcinoma, electric break-down, relative conductivity, hemolysis rate, shape index.

Злоякісна пухлина є причиною численних ускладнень не тільки в пухлинній тканині, а й в усьому організмі. Сучасні літературні дані свідчать про те, що порушення в структурі й функції біомембран становлять одну з основних універсальних ланок у патогенезі багатьох хвороб [1–5].

На сьогодні існує значний об'єм експериментальних даних, які стосуються вивчення біофізичних механізмів змін стану мембран клітин крові при протипухлинній терапії онкологічної патології [5–9]. Але багато аспектів цієї проблеми залишаються нез'ясованими. Через це виникає необхідність проводити додаткові дослідження стану клітин на клітинно-мембранному рівні при дії йонізуючого випромінювання та різноманітних радіомодифікуючих сполук.

Відомо, що в організмі-носії пухлин відбувається ряд фізичних, біохімічних, структурних і функціональних змін. Наявність у злоякісній пухлині зон із різною оксигенацією є одним із провідних факторів у променевої терапії новоутворів. Застосування для підвищення променевого ефекту електронно-акцепторних сполук, активних в умовах гіпоксії (аноксії), що викликають ушкодження і загибель гіпоксичних пухлинних клітин, видається вельми перспективним. Пошук речовин із властивостями гіпоксичних радіосенсибілізаторів здійснюється серед відомих фармацевтичних речовин та нових синтезованих похідних. Одним із таких препаратів є натрію сукцинат [10, 11].

Метою роботи було експериментальне вивчення біофізичних аспектів стану мембран еритроцитів щурів-пухлиноносців під впливом локального фракційного ікс-опроміювання (ЛФІО) та дії натрію сукцинату на моделі карциноми Герена.

Методика дослідження

Експериментальні дослідження були проведені на 48 щурах лінії Вістар, 3–4-місячного віку, масою 160–180 г із підшкірно перещепленою 20 % -вою суспензією клітин карциноми Герена. Щурів утримували в віварії на стандартному раціоні. Препарат натрію сукцинату, використаний в експерименті, був синтезований на кафедрі загальної хемії Кубанського державного технологічного університету.

Проведено дві серії експериментів, у кожній із яких тварини були розподілені на п'ять груп:

1-ша група — тварини з перещепленою карциномою Герена;

2-га група — тварини, пухлини яких піддавали ЛФІО в дозі 2 Гр × 7 фракцій (I серія); сумарна доза на зону росту пухлини складала 14 Гр;

3-тя група — тварини, пухлини яких піддавали ЛФІО в дозі 4 Гр × 8 фракцій (II серія); сумарна доза на зону росту пухлини — 32 Гр;

4-та група — тварини, яким внутрішлунково за допомогою спеціального зонду вводили 100 мг/кг натрію сукцинату за одну годину до опроміювання в дозі 14 та 32 Гр;

5-та група — тварини, яким внутрішлунково за допомогою спеціального зонду вводили 400 мг/кг натрію сукцинату за одну годину до опроміювання в дозі 14 та 32 Гр.

Контрольною стала група інтактних щурів.

Опроміювання тварин здійснювали на апараті РУМ-17 у стандартних технічних умовах: $U = 190$ кВ, $I = 10$ мА, потужність дози 50,7 р/хв, фільтри 0,5 мм Cu + 1,0 мм Al. Тіло тварин екранували свинцевою прокладкою завтовшки 3 мм. Тварин забивали з дотриманням правил етаназії на 21-шу (I серія) і 25-ту добу (II серія) з початку експерименту.

Біофізичні дослідження електричних параметрів еритроцитів проводили на апараті ЕЦА-2М із визначенням показників, які характеризують стан мембранних структур і повноцінність клітин: сила струму (I, мкА) пробією мембрани, відносна провідність (ВП) цитоплазми, середній об'єм (V, мкм³) клітин, їх розподіл за об'ємом (K_v) [12].

Стійкість еритроцитів до кислотного гемолізу (0,003N HCl) визначали за методом [13, 14], із застосуванням часу гемолізу (T, с) та швидкості гемолізу за зміною оптичної щільності з часом (V, D · с⁻¹, де D — коефіцієнт екстинкції). Індекс форми еритроцитів визначали за методом [15].

Вміст електролітів у плазмі крові та еритроцитах вимірювали методом полум'яної фотометрії на апараті ПАЖ-2м.

Усі одержані матеріали були оброблені статистично на Intel Pentium MMX 200 за допомогою програмного пакета STATISTICA/w (США).

Результати та їх обговорення

Дослідження, проведені в групах тварин, показали, що ще до початку опроміювання у щурів із розвиненою пухлиною спостерігалися структурно-функціональні зміни стану мембран еритроцитів крові, порівняно з інтактними тваринами. Метод спектроскопії імпульсів

опору дозволив виміряти об'єми еритроцитів та значення електричного пробією їх мембран (табл. 1). Аналіз даних показує, що об'єм еритроцитів щурів-пухлиноносців більший за об'єм контрольних клітин у середньому на 13 %. В умовах росту пухлин спостерігається вірогідне збільшення відносної провідності мембран еритроцитів у середньому на 28 % та деяке зменшення сили струму пробією на 6 % порівняно з групою біологічного контролю.

При ЛФІО пухлин у сумарних дозах 14 та 32 Гр показники розміру еритроцитів зростають на 20 та 18 % відносно контролю, спостерігається поширення гістограми розподілу еритроцитів за об'ємом. Треба відзначити, що при цьому в обох серіях опроміювання спостерігається зменшення показників відносної провідності щодо контрольних значень. Сила струму пробією мембран зменшується в середньому на 10 %. Можна припустити, що падіння рівня значень електричного пробією пов'язано з порушенням бар'єрної функції мембран [16].

Порушення цілісності мембран еритроцитів, виявлені в експерименті, призводять до змін процесів активного та пасивного транспорту електролітів крізь мембрану та до зміни нормального співвідношення концентрації K⁺ і Na⁺ в системі клітина — позаклітинне середовище. Розвиток злоякісних пухлин потребує значної кількості води та основних електролітів Na⁺ та K⁺. В умовах росту пухлини та при ЛФІО спостерігається порівняно з контролем зниження вмісту K⁺ в еритроцитах до 93 % при дозі опроміювання 14 Гр та до 95 % при 32 і підвищення рівня Na⁺ до 123 % та до 111 %, відповідно, в плазмі; коефіцієнт їх співвідношення зростає відносно контролю до 130,5 % (табл. 2). Водно-електролітний дисбаланс може бути наслідком побічної дії великої кількості продуктів розпаду пухлинних клітин [17].

Оцінка стійкості еритроцитів до кислотного гемолізу (рис. 1, 2) показує, що при ЛФІО пухлин проникність мембран еритроцитів, особливо в дозі 32 Гр, різко збільшується, що характеризується зниженням часу гемолізу (T до 57,8 %) та зростанням швидкості проникнення гемолітика крізь мембрану.

При використанні натрію сукцинату в дозах 100 та 400 мг/кг в обох серіях експерименту спостерігається вірогідне поширення гістограми розподілу еритроцитів за об'ємом та зростання

Таблиця 1 — Біофізичні параметри еритроцитів щурів-пухлиноносців в умовах ЛФІО та вживання натрію сукцинату ($x \pm Sx$)
 Table 1 — Biophysical parameters of erythrocytes in rats with tumors at local x-ray exposure and sodium succinate administration ($x \pm Sx$)

Показник	n	V, мкм ³	Kv	I, мкА	ВП
Контроль	8	63,6 ± 2,4	23,3 ± 3	364,6 ± 6,9	3,6 ± 0,3
I серія експерименту		25-та доба після імплантації пухлини			
Пухлина	5	72,4 ± 4,5	26 ± 2,9	346,6 ± 4,6	4,7 ± 0,1*
Пухлина + опромінення в дозі 14 Гр	5	76,4 ± 4,3*	27,4 ± 3,9	337,2 ± 5,7*	3,6 ± 0,3
Пухлина + опромінення + 100мг/кг натрію сукцинату	5	72,5 ± 0,9*	33,8 ± 1,2*	358,4 ± 6,3	3,9 ± 0,3
Пухлина + опромінення + 400мг/кг натрію сукцинату	5	76,2 ± 0,7*	34,7 ± 2,8*	362,5 ± 17,2	4,2 ± 0,7
II серія експерименту		21-ша доба після імплантації пухлини			
Пухлина	5	71 ± 2,9	24,5 ± 2	336,7 ± 3,7*	4,1 ± 0,8
Пухлина + опромінення в дозі 32 Гр	5	75,6 ± 1,4*	29 ± 2,5	359,7 ± 13,4	3,6 ± 0,5
Пухлина + опромінення + 100мг/кг натрію сукцинату	5	75,3 ± 1,3*	27,7 ± 2,3	373,9 ± 1,0	4,2 ± 0,3
Пухлина + опромінення + 400мг/кг натрію сукцинату	5	80 ± 1,0*	42,9 ± 3,3*	359,5 ± 8,0	3,4 ± 0,3

Примітка (тут і далі). * — вірогідно в порівнянні з контролем ($p \leq 0,05$).

середнього об'єму еритроцитів порівняно з контрольною групою (табл. 1). При цьому на фоні зростання відносної провідності об'єми еритроцитів щурів-пухлиноносців I та II серій під впливом опромінення та 100 мг/кг натрію сукцинату відповідають показникам розміру еритроцитів тварин із прищепленою карциномою Герена.

Застосування натрію сукцинату при локальному фракційному ікс-опроміненні в дозі 14 Гр приводить до підвищення рівня K^+ в еритроци-

тах у середньому на 11% та зростання рівня Na^+ в плазмі на 14%, що мало відрізняється від групи біологічного контролю. При ЛФІО в дозі 32 Гр та застосуванні препарату вміст K^+ в еритроцитах дорівнює значенням у контрольній групі, а вміст Na^+ у плазмі становить у середньому 89,5% від контролю. Одержані дані свідчать, що водночас зі зниженням рівня радіаційного ураження натрію сукцинат зменшує стабільність та сприяє зростанню мембранної проникності для йонів, проявляючи, таким чином, захисний

Таблиця 2 — Вміст електролітів у плазмі та еритроцитах щурів-пухлиноносців в умовах опромінювання та вживання сукцинату натрію ($x \pm Sx$)
 Table 2 — Blood plasma electrolyte amount in rats with tumors at exposure and sodium succinate administration ($x \pm Sx$)

Дослід	n	K, ммоль/л		Na, ммоль/л		Na/K	K/Na
		плазма	еритроцити	плазма	еритроцити	плазма	еритроцити
Контроль	8	5,3 ± 1,4	87,9 ± 4,8	144,8 ± 13,5	21,7 ± 2,9	27,52	4,04
I серія експерименту		25-та доба після імплантації пухлини					
Пухлина	5	4,5 ± 0,1	95,6 ± 4,7	162 ± 26,3	25,7 ± 5,0	36 ± 6,1	3,3 ± 0,9
Пухлина + опромінення в дозі 14 Гр	5	5,0 ± 0,2	82,1 ± 5,6	178,7 ± 13,8	18,9 ± 11,3	36 ± 2,7	3,3 ± 0,5
Пухлина + опромінення + 100мг/кг натрію сукцинату	5	4,7 ± 0,4	97,6 ± 1,3*	164,7 ± 31,4	23,8 ± 3,3	35,1 ± 7,5	4,2 ± 0,6
Пухлина + опромінення + 400мг/кг натрію сукцинату	5	5,4 ± 0,8	98,1 ± 3,3*	160,3 ± 15*	21,4 ± 1,2	28,4 ± 6,8	4,1 ± 0,4
II серія експерименту		21-ша доба після імплантації пухлини					
Пухлина + опромінення в дозі 32 Гр	5	4,4 ± 0,6	84 ± 3,1	161,2 ± 3,9	23,4 ± 2,1	37 ± 3	3,6 ± 0,4
Пухлина + опромінення + 100мг/кг натрію сукцинату	5	4,4 ± 0,5	88,5 ± 5,6	129,7 ± 5,7	24,7 ± 6,3	29,9 ± 4,4	3,6 ± 1
Пухлина + опромінення + 400мг/кг натрію сукцинату	5	4,5 ± 0,2	83,6 ± 4,3	128 ± 7,0	23,56 ± 2	28,5 ± 0,6	3,5 ± 0,3

та токсичний ефект. Вірогідної різниці між різними дозами введеного препарату не виявлено.

Дослідження показників стійкості еритроцитів до кислотного гемолізу демонструє, що в умовах ЛФІО та вживання натрію сукцинату в дозі 100 мг/кг в обох серіях експерименту показники кислотного гемолізу відновлюються до рівня контрольних значень (див. рис. 1, 2). При застосуванні препарату в дозі 400 мг/кг та опроміненні в дозі 32 Гр спостерігається різке зростання показника швидкості проникнення гемолітика відносно групи біологічного контролю.

З метою виявлення особливостей дії пухлини та препарату на еритроцити крові було проведено дослідження структури поверхні клітин.

Відомо, що під впливом кислотного гемолітика еритроцити спочатку трансформуються з нормальних двоввігнутих дисків у сфероцити, відразу після чого спостерігається гемоліз [13, 15]. Вважають, що гемолітична резистентність еритроцитів пов'язана з їх формою [13]. Найстійкішими еритроцитами є ті, форма яких найбільш далека від сферичної. У табл. 3 наведено індекси форми (індекси сферичності еритроцитів) щурів-пухлиноносіїв в умовах ЛФІО та вживання натрію сукцинату. За 1 прийнято індекс форми, що відповідає правильному двоввігнутому диску, за 0 — індекс форми, що відповідає сфері [15].

Дані, наведені в табл. 3, показують, що злякисний процес значно впливає на індекс форми еритроцитів, відтворюючи наявність недискоїдних клітин у суспензії, можливо ехіноцитів. Це явище підтверджується літературними даними [1, 18].

В умовах дії на щурів ЛФІО та вживання натрію сукцинату, спостерігається трансформація клітин у сфероцити (див. табл. 3). Ці закономірності свідчать, що під таким впливом мембрани еритроцитів крові піддаються суттєвій конформації на молекулярному рівні, внаслідок чого змінюються їх структурні та функціональні властивості.

Таким чином, наведені матеріали біофізичних та біохемічних досліджень демонструють наявність закономірних змін у кількісних та якісних показниках стану клітин крові щурів-пухлиноносіїв після ЛФІО та дії натрію сукцинату на моделі карциноми Герена. Застосований у різних дозах препарат має радіосенсибілізувальну активність, притаманну електронно-акцепторним сполукам. Натрію сукцинат в умовах росту пухлини та ЛФІО сприяє віднос-

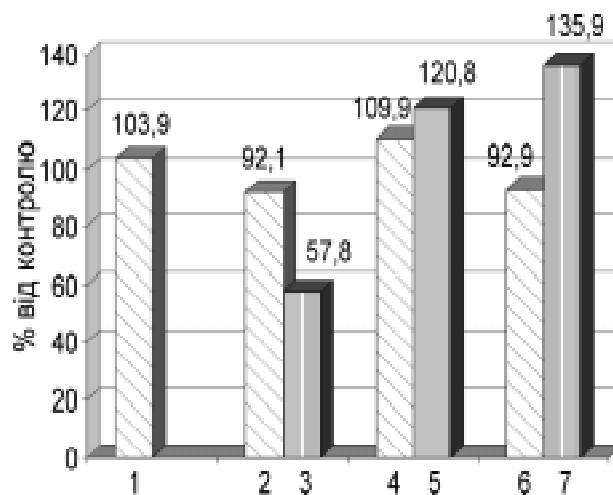


Рис. 1 — Зміна часу гемолізу (Т) еритроцитів щурів-пухлиноносіїв в умовах ЛФІО та вживання натрію сукцинату: 1 — пухлина; 2 — пухлина + опромінення в дозі 14 Гр; 3 — пухлина + опромінення в дозі 32 Гр; 4, 5 — пухлина + опромінення в дозі 14 і 32 Гр та 100 мг/кг натрію сукцинату; 6, 7 — пухлина + опромінення в дозі 14 і 32 Гр та 400 мг/кг натрію сукцинату

Fig. 1 — The changes in hemolysis time (T) in the erythrocytes of rats with tumors at local x-ray exposure and sodium succinate administration: 1 — tumor; 2 — tumor + exposure at a dose of 14 Gy; 3 — tumor + exposure at a dose of 32 Gy; 4, 5 — tumor + exposure at a dose of 14 and 32 Gy and 100mg/kg of sodium succinate; 6, 7 — tumor + exposure at a dose of 14 and 32 Gy and 400 mg/kg sodium succinate

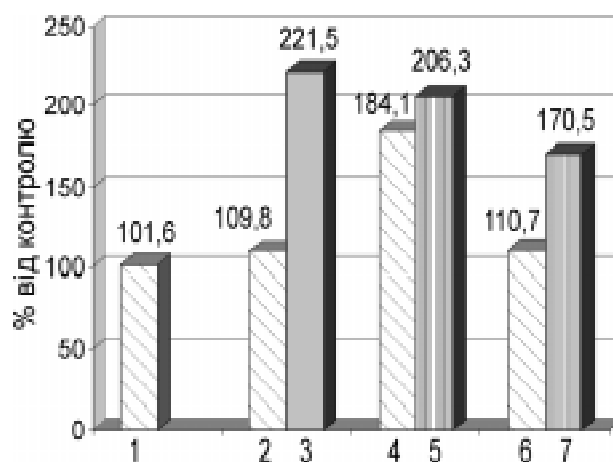


Рис. 2 — Зміна швидкості проникнення речовини (V) крізь мембрану клітин крові щурів-пухлиноносіїв в умовах ЛФІО та вживання натрію сукцинату: 1 — пухлина; 2 — пухлина + опромінення в дозі 14 Гр; 3 — пухлина + опромінення в дозі 32 Гр; 4, 5 — пухлина + опромінення в дозі 14 і 32 Гр та 100 мг/кг натрію сукцинату; 6, 7 — пухлина + опромінення в дозі 14 і 32 Гр та 400 мг/кг натрію сукцинату

Fig. 2 — The changes in the rate of the substance passage (V) through the blood cell membrane in rats with tumors at local x-ray exposure and sodium succinate administration: 1 — tumor; 2 — tumor + exposure at a dose of 14 Gy; 3 — tumor + exposure at a dose of 32 Gy; 4, 5 — tumor + exposure at a dose of 14 and 32 Gy and 100mg/kg of sodium succinate; 6, 7 — tumor + exposure at a dose of 14 and 32 Gy and 400 mg/kg sodium succinate

ному поліпшенню стану мембранних структур еритроцитів. Це виявляється в підвищенні часу гемолізу, відносному зростанні параметрів об'єму та сили струму пробією мембран. Аналіз отриманих даних свідчить, що біофізичні

Таблиця 3 — Зміна форми еритроцитів щурів-пухлиноносіїв в умовах ЛФІО та вживання натрію сукцинату ($x \pm Sx$)
 Table 3 — The changes in the shape of erythrocytes in rats with tumors at local x-ray exposure and sodium succinate administration ($x \pm Sx$)

Показник	n	Індекс форми
Контроль	8	0,92 ± 0,02
I серія експерименту		25-та доба після імплантації пухлини
Пухлина	5	0,44 ± 0,04*
Пухлина + опромінення в дозі 14 Гр	5	0,57 ± 0,03*
Пухлина + опромінення + 100мг/кг натрію сукцинату	5	0,62 ± 0,05*
Пухлина + опромінення + 400мг/кг сукцинату натрію	5	0,63 ± 0,07*
II серія експерименту		21-ша доба після імплантації пухлини
Пухлина	5	0,46 ± 0,04*
Пухлина + опромінення в дозі 32 Гр	5	0,52 ± 0,03*
Пухлина + опромінення + 100мг/кг натрію сукцинату	5	0,58 ± 0,05*
Пухлина + опромінення + 400мг/кг натрію сукцинату	5	0,67 ± 0,07*

особливості мембранних структур клітин крові в умовах ЛФІО пухлин та при використанні натрію сукцинату характеризуються менш різкими конформаціями, ніж мембранні структури щурів при дії пухлини та опромінення.

ВИСНОВКИ

1. Отримані експериментальні дані свідчать, що в умовах пухлинного росту біофізичні дослідження стану клітин крові виявляють значне збільшення неоднорідності популяції еритроцитів, які циркулюють у кровеносному руслі. Спостерігається вірогідна різниця між показниками електричного пробою, індексом форми еритроцитів щурів-пухлиноносіїв та інтактних тварин.

2. У тварин, пухлини яких піддавали ЛФІО, спостерігалось зменшення кислотної резистентності еритроцитів та трансформація цих клітин із двовігнутих дисків у сфероцити.

3. Використання натрію сукцинату сприяє стабілізації показників електричних параметрів еритроцитів, відновлює електролітну рівновагу.

Література

1. Шелестюк П.И., Силитрин Н.П., Кулаев М.Т. // *Вопр. онкол.* — 1984. — Т. 30, № 7. — С. 66–69.
2. Колмаков В.Н., Радченко В.Г. // *Тер. архив.* — 1982. — Т. 35, № 1. — С. 127–130.
3. Терещенко И.П., Кашулина А.П., Александрова Л.М. и др. // *Эксперим. онкол.* — 1985. — Т. 7, № 1. — С. 27–30.
4. Бурлакова Е.Б., Пальмина Н.П. // *Вест. АМН СССР.* — 1982. — № 3. — С. 74–86.
5. Гаркавин А.Х., Квакина Е.Б. // *Совр. пробл. эксперим. и клин. онкол.* — М., 1991. — № 3. — С. 18.

6. Старова Т.Э., Токтамысова Э.С. *Исследование восстановительной активности эритроцитов, содержания гемоглобина и восстановленного глутатиона при онкологических заболеваниях* // *Сб. матер.*, 1982. — С. 136–137.
7. Холин В.В., Виноградов В.М., Коврыжкина Т.А. *Динамика показателей периферической крови у онкологических больных в ходе проведения специфического лечения* // *Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых повреждениях.* — СПб, 1992. — С. 203.
8. Meche I. // *Oncol.* — 1992. — Т. 15, № 8. — С. 336.
9. Стрелин Г.С., Клестова О.В. *Изменения кровотока при разных вариантах облучения различных видов животных* // *Поражение и восстановление кровотока при острой лучевой болезни.* — М., 1990. — С. 38.
10. Ивницкий Ю.Ю., Рейнюк В.Л. *Влияние сукцината натрия на радиорезистентность крыс при облучении в гипертермических условиях* // *Тез. докл. IV съезда по радиол. исслед.* — М., 2001. — Т. II. — С. 449.
11. Косенко Е.А., Каминский Ю.Г. *Янтарнокислый натрий — радиопротектор* // *Сб. матер. конф. — Пушчино, 1996.* — С. 128–133.
12. Richery G.V., Mel H.C. // *Cell Biophys.* — 1986. — Vol. 8. — P. 243–259.
13. Plani A., Granoth R. // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1990. — Vol. 1027. — P. 199–204.
14. Руденко С.В., Нупот Е.Е., Павлюк О.М. // *Биохим.* — 1995. — Т. 60, вып. 5. — С. 723–733.
15. Rudenko S.V., Crowe J.H., Tablin F. // *Biochem. (Moscow).* — 1998. — № 3. — P. 21–29.
16. Мирошников А.И., Фомченков В.М., Иванов А.Ю. *Электрофизический анализ и разделение клеток.* — М., 1986. — С. 183.
17. Lovett D.H., Kliger A.C. // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1981. — P. 221–252.
18. Франк Г.М., Поэтова В.Т. *Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов.* — М., 1967. — С. 351.

Дата надходження: 22.01.2003.

Адреса для листування:
 Батюк Лілія Василівна,
 ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,
 Харків, 61024, Україна