

Аналіз змін показників кислотного гемолізу та терморезистентності еритроцитів при променевої терапії злоякісних захворювань

Л.В. Батюк

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

The analysis of acid hemolysis parameters
and erythrocyte thermal resistance
at radiation therapy of malignant tumors

Цель работы: Оценить изменения гемолитической и термической резистентности эритроцитов крови онкологических больных при лучевой терапии (ЛТ).

Материалы и методы: В исследовании использованы эритроциты крови доноров и онкологических больных (рак грудной железы, рак легкого, рак тела матки), полученные на этапе до проведения ЛТ и в ранние сроки после ЛТ. Определяли показатели, характеризующие гемолитическую стойкость эритроцитов, константу скорости и энергию активации процесса термогемолиза.

Результаты: Наблюдается изменение кислотной стойкости эритроцитов онкологических больных на этапе до применения ЛТ по сравнению с донорами, что определяется процентом разрушенных клеток, сроками начала и окончания процесса гемолиза. Анализ результатов термогемолиза онкологических больных показывает, что в мембране эритроцита наблюдается температурно-индуцированный переход в интервале 42–46 °С.

Выводы: После применения ЛТ резистентность эритроцитов к кислотному гемолізу уменьшается, что может быть связано с появлением в крови новой популяции эритроцитов с обновленными мембранами. Показано, что в эритроцитах онкологических больных до и после ЛТ наблюдаются структурные перестройки липидного бислоя при температурах меньше 45 °С. Лучевая терапия приводит к изменениям белково-липидных взаимодействий в мембранах, что способствует приближению показателя энергии активации онкологических больных к показателю доноров.

Ключевые слова: эритроцит, мембрана, кислотная стойкость, термогемолиз, энергия активации.

Objective: To evaluate the changes in hemolytic and thermal resistance of erythrocytes in cancer patients undergoing radiation therapy (RT).

Material and Methods: Erythrocytes from donor blood and cancer patients (breast cancer, lung cancer, uterine body cancer) obtained before RT and in early terms after it were used. The parameters characterizing hemolytic resistance of erythrocytes, velocity constant and energy of thermal hemolysis activation were determined.

Results: Changes in acid resistance of erythrocytes of cancer patients were observed before RT when compared with donor blood, which was determined by percentage of cell destruction, terms of beginning and ending of hemolysis. Analysis of thermal hemolysis results in cancer patients showed that temperature-induced transition was observed in the erythrocyte membrane at 42–46 °C.

Conclusion: RT reduces erythrocyte resistance to acid hemolysis, which can be associated with appearance of new population of erythrocytes with renewed membranes. Structural reconstruction of lipid biological layer is observed at temperature below 45 °C in cancer patients before and after RT. RT causes the changes of protein-lipid interactions in the membranes, which provides approaching of activation energy parameters of cancer patients to those of donors.

Key words: erythrocyte, membrane, acid resistance, thermal hemolysis, activation energy.

Закономірним результатом впливу пухлинного й хронічного неспецифічного запального процесів на організм є формування каскаду адаптаційних реакцій, участь у яких беруть практично всі гомеостатичні системи організму, насамперед, система червоної крові [1–4]. При злоякісному захворюванні змінюються структура й властивості мембран еритроцитів крові, в першу чергу відбуваються кількісні та якісні зрушення в ліпідному [5, 6] та жирнокислотному складі мембран [7, 8], які можуть спричинити зміни організації та, як наслідок, фізичних і фізико-хімічних характеристик мембран (плинність) і клітин у цілому (поява патологічних і дегенеративних форм еритроцитів) [9–12].

Як відомо, кровотворна система вельми чутлива до дії проникних випромінень [13–15] і від ступеня тяжкості її ураження залежить стан усього організму. Будь-яке опромінення організму — загальне, локальне, разове, багаторазове — викликає морфологічні й функціональні зміни еритроцитів та радіаційну деструкцію мембран [16–18]. Незважаючи на те, що дія йонізувального випромінення на клітини крові детально вивчена, ще недостатньо з'ясовано залишається сутність процесів, які розвиваються після опромінювання *in vivo* в структурах на субклітинному і клітинному рівнях. Більш глибоке їх вивчення є актуальним для розкриття механізмів дії радіації [19, 20]. Важливість індукованих радіацією змін регуляторних,

транспортних, осмотичних, температурних та інших параметрів мембран еритроцитів, тобто основних структурно-функціональних показників, з якими тісно пов'язані функції життєдіяльності клітин й організму, наведені в працях [16, 21–28]. Оскільки аналіз змін структурно-функціональної організації та проникності мембран еритроцитів крові доцільно проводити водночас із оцінкою параметрів, які характеризують властивості клітин узагалі, а функціональні порушення мембран пов'язані з процесами активного і пасивного транспорту йонів та реакціями перекисного окиснення ліпідів, дослідження стану мембран еритроцитів під впливом літичного і температурного чинників в умовах онкологічної патології та застосування променевої терапії (ПТ) становить значний науковий інтерес.

Метою даної роботи була оцінка зміни гемолітичної та термічної резистентності еритроцитів онкологічних хворих до і після ПТ.

Методика дослідження

Для дослідження використовували еритроцити крові донорів й онкологічних хворих, середній вік яких склав 47 ± 4 р.

Кров забирали шляхом пункції вени, з додаванням натрію цитрату як антикоагулянту, на етапі до проведення ПТ та в ранні терміни після ПТ (1–2-й день). За контроль брали кров донорів. Еритроцити тричі відмивали центрифугуванням (3000 г, 10 хв) від плазми в ізотонічному буфері (145 ммоль NaCl і 5 ммоль Na-фосфатного буфера, рН 7,4), потім готували суспензію клітин в 0,15 Моль NaCl; 0,01 мл отриманої суспензії додавали до 2 мл ізотонічного буфера й використовували для досліджень.

Група хворих на рак грудної залози (РГЗ), 35 осіб, отримувала комбіноване лікування: хірургічне втручання і післяопераційну ПТ в режимі класичного фракціонування (СОД 45 Гр). Променеву терапію виконували з використанням гамма-випромінювання ^{60}Co на терапевтичному апараті РОКУС-АМ при РІК = 75 см і потужності дози від 71,9 Р/хв до 79,2 Р/хв, з РОД на пухлину 6 Гр протягом 5 діб. За стадією РГЗ пацієнти розподілялися таким чином: Т2N1M0 — 55,1 %, Т3N1M0 — 44,9 %.

Група хворих на рак легені (РЛ), 32 пацієнти, отримувала ПТ як самостійний курс у режимі класичного фракціонування: СОД 45–50 Гр з РОД 1,8–2,2 Гр 5 разів на тиждень. Пацієнтам не проводили операцій. Розподіл за стадією захворювання: Т2N2M0 — 63,4 %, Т3N1M0 — 36,6 %.

Група хворих на рак тіла матки (РТМ), 24 особи, отримувала комбіноване лікування: хірургічне втручання і післяопераційну ПТ в режимі класичного фракціонування з використанням гамма-випромінювання ^{60}Co на терапевтичному апараті РОКУС-АМ. Разова осередкова доза складала 2 Гр 5 разів на тиждень (СОД 40–45 Гр). Розподіл за стадією захворювання: Т2N1M0 — 67,9 %, Т3N1M0 — 32,1 %.

Контрольну групу склали 47 донорів.

Для реєстрації динаміки кислотного гемолізу еритроцитів та дослідження термічної стійкості клітин онкологічних хворих в умовах ПТ в роботі використовували прилад для вимірювання оптичної густини біологічних суспензій, у якому застосовується принцип дії концентраційного фотоелектричного колориметра, з виведенням графічного відображення процесів на ІВМ [29]. За допомогою термостата забезпечувалася підтримка постійної температури в зразку в діапазоні від 20 ± 60 °С з точністю ± 1 °С. Частота обертання магнітної мішалки — 5 Гц.

Стійкість еритроцитів до кислотного гемолізу (0,003 N HCl) визначали за методом [30, 31], вимірюючи час (Т, с) та швидкість гемолізу за зміною оптичної густини з часом ($V, D \cdot \text{с}^{-1}$, де D — коефіцієнт екстинкції).

Для характеристики процесу температурного гемолізу використовували час напівпереходу t_{50} і визначали константу швидкості $k_{50} = 1/t_{50}$ [32, 33]. На графіку Арреніуса по осі ординат відкладали величину — $\ln(k_{50})$. За нахилом Арреніусової прямої $\ln(k_{50})$ визначали $E_{\text{акт}}$ — уявну енергію активації процесу термогемолізу. Для проведення експерименту використовували фіксовану концентрацію суспензії еритроцитів у кюветі $(3,5\text{--}4) \cdot 10^8$ кл./мм³. У розглянутому концентраційному діапазоні оптична густина суспензії клітин пропорційна кількості інтактних клітин.

Результати статистично опрацьовували з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою програмного пакета Statistica/w (США).

Результати та їх обговорення

На рис. 1, 2 наведені результати кислотного гемолізу еритроцитів онкологічних хворих на РГЗ, РЛ та РТМ до і після застосування ПТ. Аналогічно диференційним кривим хемічного (кислотного або лужного) гемолізу, що відображають розподіл еритроцитів за стійкістю [15], наведені криві відтворюють розподіл еритроцитів онкологічних хворих за стійкістю до кислотного гемолізу. Мінімальне світлорозсіювання після закінчення гемолізу вважали за 100 % клітин, що розпалися. Найчисленнішу групу складали еритроцити із середньою стійкістю (в нормі їх 50–60 %). Права гілка (див. рис. 1, 2) відображує наявність у суспензії еритроцитів із підвищеною стійкістю (в нормі їх 20–25 %), ліва гілка — зі зниженою (15–20 %).

Результати дослідження показують зміну кислотної стійкості мембран еритроцитів хворих порівняно з донорами до опромінювання, що виявляється в часі початку гемолізу, максимуму та строках його закінчення (див. рис. 1), а також інтенсивності, тобто відсотка зруйнованих клітин (табл. 1). За наявності в організмі пухлини для кривих кислотного гемолізу еритроцитів (див. рис. 1) спостерігається зміна

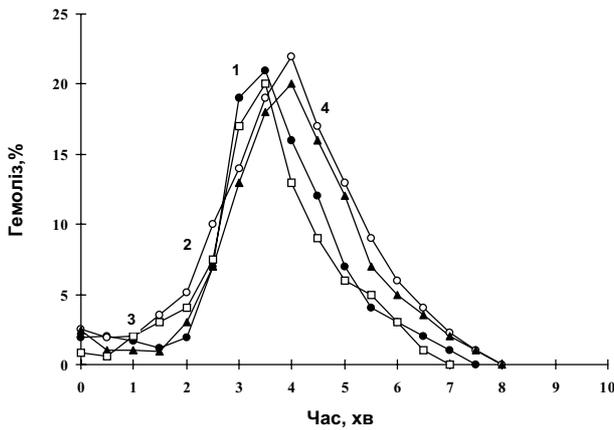


Рис. 1. Кислотний гемоліз еритроцитів онкологічних хворих до застосування ПТ: 1 (•) — донори (n = 47); 2 (•) — хворі на РЛ (n = 32); 3 (○) — хворі на РГЗ (n = 35); 4 (▲) — хворі на РТМ (n = 24)

Acid hemolysis of erythrocytes in cancer patients before RT: 1 (•) — donors (n = 47); 2 (•) — patients with lung cancer (n = 32); 3 (○) — patients with breast cancer (n = 35); 4 (▲) patients with uterine body cancer (n = 24)

положення максимуму зі зсувом вправо та збільшення вмісту стійких еритроцитів. Ці зрушення найбільшою мірою виражені для еритроцитів крові хворих на РЛ і РТМ (криві 2 і 4). У хворих на РГЗ крива розподілу еритроцитів (див. рис. 1) за формою була близькою до контрольної, що означало присутність клітин із різним терміном життя в загальній популяції. Виявлені зсуви параметрів можуть бути пов'язані з морфологічними особливостями еритроцитів хворих на рак: пойкилоцитоз, обумовлений підвищенням у периферичній крові рівня ехіноцитів [5], наявність гіперагрегації еритроцитів, погіршення здатності до деформації

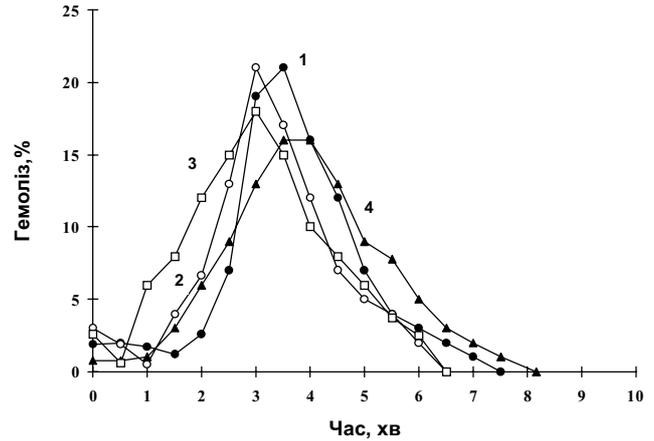


Рис. 2. Кислотний гемоліз еритроцитів онкологічних хворих після застосування ПТ: 1 (•) — донори (n = 47); 2 (•) — хворі на РЛ (n = 32); 3 (○) — хворі на РГЗ (n = 35); 4 (▲) — хворі на РТМ (n = 24)

Acid hemolysis of erythrocytes in cancer patients after RT: 1 (•) — donors (n = 47); 2 (•) — patients with lung cancer (n = 32); 3 (○) — patients with breast cancer (n = 35); 4 (▲) patients with uterine body cancer (n = 24)

[41] (останнє пов'язано як зі станом мембрани, так і з внутрішньою в'язкістю еритроцитів).

Променева терапія призводить до зменшення резистентності клітин всієї популяції еритроцитів у крові всіх груп онкологічних хворих (див. рис. 2). Різними авторами [14, 15, 19, 20] відзначено, що при дії йонізуючих випромінень спостерігається підвищення крихкості еритроцитів, змінюється їх діаметр, стійкість, вміст гемоглобіну, тривалість життя. Спостерігаються порушення цілісності строми еритроцитів, хемічного складу, ослаблення зв'язку між окремими компонентами ліпопротеїдних комплексів. Стійкість еритроцитів хворих

Таблиця 1

Залежність часу гемолізу еритроцитів від максимальної інтенсивності світлорозсіювання, %, для онкологічних хворих до і після ПТ, $x \pm Sx$
 Dependence of erythrocyte hemolysis on maximum intensity of light dispersion, %, in cancer patients before and after RT, $x \pm Sx$

Досліджувані	Показник							
	n	на початку процесу гемолізу		максимум гемолізу		на завершення процесу гемолізу		
		t, хв	T, %	t, хв	T, %	t, хв	T, %	
Донори	47	2,0 ± 0,1	1,9 ± 0,4	3,5 ± 0,1	21,0 ± 0,8	6,50 ± 0,05	2,0 ± 0,1	
Хворі на РЛ	до ПТ	32	2,0 ± 0,1	5,13 ± 0,80**	4,00 ± 0,08	22,0 ± 1,3	6,50 ± 0,05	4,0 ± 0,3**
	після ПТ	32	2,0 ± 0,1	6,7 ± 1,6**1	3,0 ± 0,1	21,0 ± 1,2	6,50 ± 0,03	0,32 ± 0,06**2
Хворі на РГЗ	до ПТ	35	2,0 ± 0,1	4,0 ± 0,7*	3,5 ± 0,1	20,0 ± 0,7	6,50 ± 0,05	1,0 ± 0,2**
	після ПТ	35	2,0 ± 0,1	12,0 ± 0,8**2	3,5 ± 0,1	18,0 ± 0,8*1	6,50 ± 0,03	0,3 ± 0,04**2
Хворі на РТМ	до ПТ	24	2,0 ± 0,1	3,0 ± 0,6**	4,00 ± 0,08	20,0 ± 0,7	6,50 ± 0,05	3,5 ± 0,4**
	після ПТ	24	2,0 ± 0,1	6,0 ± 1,3**1	3,0 ± 0,1	16,0 ± 0,9**2	6,50 ± 0,05	3,0 ± 0,3**2

Примітка. Вірогідно порівняно: * — з донорами, $p \leq 0,05$, ** — $p \leq 0,01$; ¹ — з онкологічними хворими до опромінювання, $p \leq 0,05$; ² — $p \leq 0,001$.

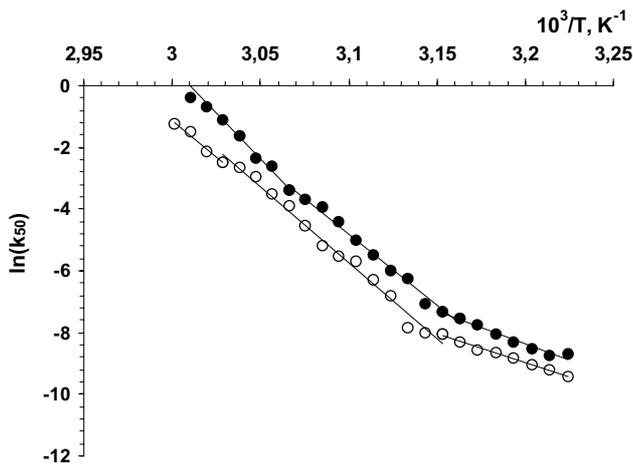


Рис. 3. Арреніусова залежність константи швидкості термогемолізу еритроцитів від зворотної температури: ● — здорові донори, ○ — онкологічні хворі до ПТ

Arrhenius dependence of constant of thermal hemolysis rate and reverse temperature: ● — healthy donors; ○ — cancer patients before RT

на РЛ (2) та РГЗ (3) після ПТ знижується порівняно зі стійкістю до її застосування, характеризується зсувом діаграми з локальним максимумом на лівій гілці. У хворих на РТМ діаграма має більш пологий максимум праворуч від контрольної кривої (див. рис. 2), показники гемолітичної стійкості еритроцитів перебувають у межах індивідуальних коливань, спостережуваних у них до опромінювання. Такий розподіл резистентності еритроцитів до кислотного гемолізу може свідчити про наростання проліферативної функції червоного паростка, внаслідок чого зростає кількість циркулюючих молодих еритроцитів [34–36].

Відомо, що до процесу кислотного гемолізу клітин залучені модифіковані мембранні білки [37]. Згідно з теорією гемолітичного лізису еритроцитів [38, 39], механізм цього процесу полягає в утворенні літичної пори в мембрані клітини. Альтернативно мембранні білки можуть виконувати роль модуляторів взаємодії літичних агентів з тими ділянками мембран, в яких утворюються пори. Відомо також, що зі зростанням температури посилюються гідрофобні взаємодії [39]. Дослідження еритроцитів методом температурного гемолізу дозволяє отримати енергію активації еритроцитів онкологічних хворих до та після ПТ та зробити припущення відносно природи процесів, які відбуваються в мембранах еритроцитів.

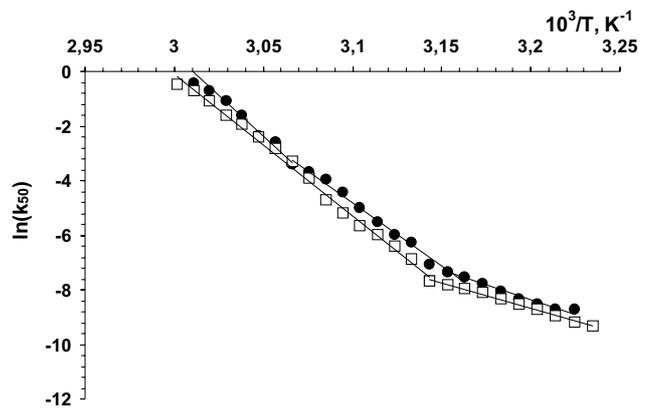


Рис. 4. Арреніусова залежність константи швидкості термогемолізу еритроцитів від зворотної температури: ● — здорові донори, □ — онкологічні хворі після ПТ

Arrhenius dependence of constant of thermal hemolysis rate and reverse temperature: ● — healthy donors; □ — cancer patients after RT

На рис. 3 і 4 наведені Арреніусові залежності температурного гемолізу еритроцитів донорів і загальної групи онкологічних хворих до та після ПТ в інтервалі температур 37–60 °С. Експозиція еритроцитів при підвищених температурах призводить до зниження стабільності клітинної мембрани — спостерігається гемоліз клітин з виходом з них гемоглобіну [33].

Аналіз результатів термогемолізу еритроцитів онкологічних хворих показує, що в мембрані еритроцита підсилюється температурно-індукований перехід в інтервалі температур 42–46 °С. В табл. 2 наведено дані показників енергії активації термогемолізу еритроцитів донорів та еритроцитів загальної групи онкологічних хворих до і після ПТ.

Таблиця 2

Енергія активації термогемолізу еритроцитів онкологічних хворих до і після ПТ
Energy of erythrocyte hemolysis activation in cancer patients before and after RT

Досліджувані	Показник	
	Е, кДж/моль > 45 °С	Е, кДж/моль < 45 °С
Донори, n = 47	469,8 ± 15,2	167,9 ± 14,2
Онкологічні хворі, n = 91	до ПТ	396,3 ± 11,6**
	після ПТ	423,7 ± 8,9*

Примітка. Вірогідно порівняно з донорами: * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$.

Результати, наведені в табл. 2, свідчать про значні зміни енергії активації еритроцитів онкологічних хворих порівняно з донорами. Однією з причин появи виявлених відмінно-

стей можна назвати глибокі порушення фізико-хімічних властивостей циркулюючих червоних кров'яних клітин при пухлинному рості, що супроводжуються змінами ліпідного складу і жирнокислотного спектра їх мембран, серед яких найпомітнішим є 3,5–4-кратне підвищення вмісту нонадеканової (C19:0) кислоти [7], збільшенням рівня холестерину, підвищенням відносної мікров'язкості ліпідного бішару мембран еритроцитів, збільшенням мольного співвідношення холестерин/фосфоліпід, як при експериментальному канцерогенезі [11], так і в онкологічних хворих [5]. Імовірно, подібні порушення пов'язані з безпосереднім впливом токсичних продуктів розпаду пухлини на червоні клітини, що циркулюють у крові, або із впливом пухлини на клітини опосередковано, через контролюючі системи організму.

Через променеву патологію в мембранах еритроцитів можуть утворюватися «зшивання» в ліпопротеїдному комплексі [14], що збільшують міцність мембрани, водночас блокуючи йонні шляхи. Ліпідна фаза біомембран більш чутлива до опромінювання, ніж білкова. В ліпідній фазі відбуваються зсуви у складі жирних кислот, які значно впливають на упаковку молекул ліпідів [20]. Тому можна вважати, що саме з нею переважно пов'язані зміни проникності мембран еритроцитів. Променева терапія на фоні зменшення резистентності мембран еритроцитів онкологічних хворих до кислотного гемолізу наближає показники енергії активації еритроцитів онкологічних хворих до показників донорів (див. табл. 2). Однак слід зазначити, що в разі такого багатостадійного процесу, як термогемоліз, кінетичний метод дозволяє досягти лише усередненого значення константи швидкості, а отже, й енергії активації. Оскільки термогемоліз включає процеси дифузії, які мають нижчі значення енергетичних бар'єрів, ніж денатурація білка, кінетичні дослідження повинні давати зменшене значення загальної енергії активації. З даних літератури відомо, що зміна енергії активації у понад два рази в інтервалі температур 42–46 °С свідчить про зміну механізму процесу. Процеси з енергією активації понад 209 кДж/моль пов'язані з денатурацією

білків [33]. Отже, під впливом онкологічного захворювання ліпідний бішар мембрани при температурах < 45 °С, можливо, перекомпоновується в багатошарові структури. За рахунок цього в місцях, бідних на ліпід, втрачається бар'єрна функція мембран. Подані результати дослідження свідчать на користь думки про структурні перебудови мембран еритроцитів онкологічних хворих, вивчення яких показало, що саме кінетичні та інші закономірності показників, які характеризуються екстремальними точками та специфічними залежностями, можуть виявитися тими «зондами», за допомогою яких можна отримати інформацію про стан клітин та їх мембран у нормі та при дії ушкоджувальних факторів.

Висновки

1. Показано, що для хворих на РЛ і РТМ на етапі до застосування ПТ спостерігається підвищена кількість у крові еритроцитів зі стійкими мембранами.

2. Встановлено, що після застосування ПТ резистентність еритроцитів до кислотного гемолізу зменшується, що, ймовірно, пов'язано з появою в крові нової популяції еритроцитів з оновленими мембранами.

3. В еритроцитах онкологічних хворих до і після ПТ спостерігаються структурні перебудови ліпідного складу мембран при температурах < 45 °С, що свідчить про дезорганізацію нормальної структури бішару мембран при злоякісному захворюванні. Променева терапія призводить до змін білково-ліпідних взаємовідношень у мембранах, що супроводжується наближенням показників енергії активації еритроцитів онкологічних хворих до показників донорів.

Література

1. Shinitzky M. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1995. — Vol. 738. — P. 251–261.
2. Бурлакова Е.Б., Пальміна Н.П. // *Вест. АМН СССР.* — 1982. — № 3. — С. 74–86.
3. Nicolson G.K. // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1976. — Vol. 1, № 458. — P. 1–72.
4. Редченко И.В., Шмалько Ю.П. // *Эксперим. онкол.* — 1994. — Т. 16, № 4–6. — С. 271–279.
5. Кальнова Н.Б., Пальміна Н.П. // *Вопр. мед. химии.* — 1982. — № 4. — С. 71–75.
6. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Баженова Н.Г. и др. // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 1999. — Т. 62, № 1. — С. 56–59.

7. Хышиктыев Б.С., Хышиктыева Н.А., Иванов В.Н. и др. // *Вопр. мед. химии.* — 1994. — Т. 40, № 5. — С. 48–50.
8. Корман Д.Б., Потапов С.Л., Пальмина Н.П., Бурлакова Е.Б. // *Известия АН. Серия биол.* — 1992. — № 6. — С. 931–936.
9. Горошинская И.А., Голотина Л.Ю., Горло Е.И. и др. // *Вопр. мед. химии.* — 1999. — Т. 45, № 1. — С. 53–57.
10. Ганцев Ш.Х., Карабанов Г.Н., Огий И.И. // *Рос. онкол. журн.* — 1996. — № 1. — С. 48–52.
11. Терещенко И.П., Кашулина А.П., Александрова Л.М. и др. // *Эксперим. онкол.* — 1985. — Т. 7, № 1. — С. 27–30.
12. Шелестюк П. И., Силитрин Н. П., Кулаев М. Т. // *Вопр. онкол.* — 1984. — Т. XXX, № 7. — С. 66–69.
13. Монзиль Г.Д., Кокуратьева Н.И., Райтнер Т.Г. // *Тез. докл. VII Всесоюз. конф.* — Л., 1982. — С. 195.
14. Рыскулова С.Т. *Радиационная биология плазматических мембран.* — М.: Энергоатомиздат, 1986. — 126 с.
15. Myers D.K., Vide R.W. // *Radiat. Res.* — 1966. — Vol. 27, № 2. — P. 250–263.
16. Киселева Е.С., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. и др. *Лучевая терапия злокачественных опухолей.* — М.: Медицина, 1996. — 464 с.
17. Поливода Б.И., Конев В.В., Попов Г.А. *Биофизические аспекты поражения биомембран.* — М.: Энергоатомиздат, 1990. — 160 с.
18. Потульницкая Л.Н. *Поражение и восстановление кроветворения при острой лучевой болезни.* — М., 1990. — С. 66.
19. Воробьев Е.И., Степанов Р.П. *Ионизирующее излучение и кровеносные сосуды.* — М.: Энергоатомиздат, 1985. — 296 с.
20. Дворецкий А.И., Ананьева Т.В., Куликова И.А. и др. *Нейротрансмиттерная модуляция ионного гомеостаза в клетках головного мозга при радиационных воздействиях.* — К., 2001. — 167 с.
21. Бала Ю.М., Белошевский В.А. // *Гематолог. и трансфузиол.* — 1987. — Т. 32, № 4. — С. 37–39.
22. Hahn G.M. *Hyperthermia and cancer.* Plenum Press, New York-London. — 1982. — 254 p.
23. Лопухин Ю.А., Арчаков А.И., Владимиров Ю. А., Коган Э.М. *Холестериноз.* — М.: Медицина, 1983. — 352 с.
24. Луговская С.А. // *Клин. лаб. диагностика.* — 1997. — № 12. — С. 19–22.
25. Бурлакова Е.Б. // *Инф. бюл. Научн. совета АН СССР по пробл. радиобиол.* — 1979. — Вып. 22. — С. 3–4.
26. Mosior M., Bodrowska M., Gomulkiewicz J. // *Biochim. et biophys. acta.* — 1990. — Vol. 1022. — P. 355–360.
27. Suzuki Y., Nakajima T., Shiga T., Maeda N. // *Ibid.* — Vol. 1029. — P. 85–90.
28. Kankya T., Nakamura W., Eto H. et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1962. — Vol. 15, № 5. — P. 125–136.
29. Дегтярев А.В., Руденко С.В., Бондаренко Т.П. // *Авторское свидетельство СССР № 907436. Устройство для определения оптической плотности биологических суспензий.* — 1980.
30. Терсков И.А., Гительзон И.И. // *Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов.* — М.: Наука. — 1967. — С. 41–48.
31. Morris D.R., Williams A.R. // *Biochim. Biophys. acta.* — 1979. — Vol. 550, № 11. — P. 288–290.
32. Поэтова В.Т., Терсков И.А. // *Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов.* — М.: Наука, 1967. — С. 76.
33. Черницкий Е.А., Ямайкина И. В. // *Биофиз.* — 1988. — Т. 33, вып. 2. — С. 319–322.
34. Франк Г.М., Поэтова В.Т. // *Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов.* — М.: Наука, 1967. — 351 с.
35. Кальнова Н.Б., Пальмина Н.П. // *Вопр. мед. химии.* — 1982. — № 4. — С. 71–75.
36. Селезнев С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.С. *Актуальные вопросы нарушений гемодинамики и регуляции микроциркуляции в клинике и эксперименте.* — 1985. — 197 с.
37. Arvinte T., Cudd A., Shulz B., Nicolau C. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1989. — Vol. 981. — P. 61–68.
38. Калер Г.В., Рачковский Л.И., Окунь И.М. // *Цитол.* — 1986. — Т. XXVIII, № 9. — С. 954–963.
39. Черницкий Е. А., Сенькович О.А., Козлова Н.М. // *Биофиз.* — 1996. — Т. 41, вып. 6. — С. 1270–1274.
40. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. // *Микроциркуляция.* — М., 1975. — 430 с.

Надходження до редакції 26.05.2004.

Прийнято 24.09.2004.

Адреса для листування:

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