

ВЛИЯНИЕ ДЕФЕРОКСАМИНА НА ОБМЕН ЖЕЛЕЗА, РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ

Ю.П. Орлов , Н.В. Говорова , А.В. Колядко 

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Омск, Россия

Профилактика нарушений микроциркуляции должна учитывать основную угрозу периода реперфузии — массивное поступление в кровоток продуктов гемолиза и связанную с этим дальнейшую активацию свободно-радикального окисления. В эксперименте на крысах путем моделирования ишемии/реперфузии удалось продемонстрировать положительное влияние дефероксамина на параметры обмена железа (более высокий уровень трансферрина, меньший — ферритина и свободного железа в группе, получившей препарат), также наблюдалось уменьшение концентрации фактора Виллебранда как показателя эндотелиальной дисфункции, также в группе дефероксамина параметры вязкости крови наиболее близки к показателям контрольной группы. Таким образом, можно сделать вывод о положительном влиянии дефероксамина на параметры обмена железа при критических состояниях, сопровождающихся ишемией/реперфузией, а также на микроциркуляцию и реологические свойства крови.

- **Ключевые слова:** ишемия/реперфузия, ионы железа, трансферрин, ферритин, фактор Виллебранда, дефероксамин

Для корреспонденции: Орлов Юрий Петрович — профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Омского государственного медицинского университета, Омск, Россия; e-mail: orlov-up@mail.ru

Для цитирования: Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Колядко А.В. Влияние дефероксамина на обмен железа, реологические свойства крови и эндотелиальную дисфункцию в экспериментальной модели ишемии/реперфузии. Вестник интенсивной терапии. 2017;2:12–16. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-2-12-16

Поступила: 24.02.2017

DEFEROXAMINE'S INFLUENCE ON IRON METABOLISM, THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF ISCHEMIA/REPERFUSION

Yu.P. Orlov , N.V. Govorova , A.V. Kolyadko 

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Objectives. Prevention of violations of microcirculation should take into account the massive entry of hemolysis products into the bloodstream and the related subsequent activation of free radical oxidation. **Results.** By simulating ischemia/reperfusion on rats we demonstrated the positive effect of deferoxamine on iron metabolism parameters (higher levels of transferrin, less ferritin and free iron, which received the drug group), also observed a decrease in the concentration of von Willebrand factor, as a measure of endothelial dysfunction. Blood viscosity parameters in the deferoxamine group was the closest to the control group parameters. **Conclusion.** Thus, we can conclude about the positive effect of deferoxamine on the parameters of iron metabolism, microcirculation and blood rheology in critical conditions involving ischemia/reperfusion.

- **Keywords:** ischemia/reperfusion, iron, transferrin, ferritin, von Willebrand factor, deferoxamine

For correspondence: Yuriy P. Orlov — Professor at the Department of Omsk State Medical University, Omsk, Russia; e-mail: orlov-up@mail.ru

For citation: Orlov YuP, Govorova NV, Kolyadko AV. Deferoxamine's Influence on Iron Metabolism, the Rheological Properties of Blood, Endothelial Dysfunction in an Experimental Model of Ischemia/Reperfusion. Intensive Care Herald. 2017;2:12–16. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-2-12-16

Received: 24.02.2017



Введение. Железо играет одну из ключевых ролей в жизнеобеспечении клеток: связывает кислород и осуществляет его транспортировку гемоглобином и накопление миоглобином, принимает участие в росте и пролиферации

клеток, является важнейшим кофактором митохондриальной дыхательной цепи, цикла Кребса, синтеза ДНК. Сегодня уже немало известно об обмене железа в норме и патологии.

Гомеостаз железа осуществляется целым рядом регуляторов и белков, являясь уникальным процессом, демонстрирующим природную защиту организма от мощного окислителя — свободной молекулы железа. Основными железосвязывающими белками служат ферритин, трансферрин и лактоферрин. Последний, помимо прочего, обладает также бактерицидным, противовоспалительным, антиоксидантным эффектом. Кроме того, важным регулятором обмена железа является гепсидин (повышение его синтеза тормозит всасывание железа, и наоборот) [1, 2].

Свободное железо связывается с трансферрином и с его помощью транспортируется к органам и тканям. Трансферрин представляет собой кислый гликопротеид, имеющий два железосвязывающих положения для двух атомов Fe^{+3} . В норме при гибели эритроцита ферропортин выводит железо в плазму, где его снова захватывает трансферрин, круг замыкается [2]. Железо, не востребованное организмом, хранится «упакованным» в молекулы ферритина и гемосидерина (обратимое и необратимое депо соответственно), структура которых обеспечивает изоляцию агрессивных ионов железа от внутренней среды организма [3].

Почему изоляция ионов железа важна настолько, что для этого создана целая система ферментов, чтобы железо никогда не оставалось «без присмотра»? Как уже сказано выше, свободное железо — сильнейший окислитель, в его присутствии протекают реакции свободно-радикального окисления (СРО), активация перекисного окисления липидов с накоплением активных форм кислорода [3].

Учитывая это, логично предположить, что при состояниях, патогенез которых тесно связан с высвобождением ионов железа и оксидативным стрессом, будет полезно использовать препараты, связывающие свободное железо, например дефероксамин. Описанный далее эксперимент, наглядно демонстрирует вышеизложенное.

Цель исследования. Изучение возможного участия ионов железа в развитии нарушений микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции и реологических свойств крови в условиях ишемии/реперфузии, а также возможность предотвратить реперфузионное повреждение с помощью дефероксамина.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 40 крысах-самцах линии «Вистар» с массой 230 ± 15 г. Экс-

перименты проведены с учетом положений, рекомендованных Международным комитетом по науке о работе с лабораторными животными и поддержанных ВОЗ, согласно требованиям Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. Под эфирным наркозом модель ишемии/реперфузии воспроизводилась путем наложения зажима на корень брыжейки на 15 мин. В последующем снятием зажима восстанавливали кровоток в кишечнике. Период реперфузии длился еще 15 мин, после чего кровь для исследования забирали из брюшной полости после вскрытия нижней полой вены. В ходе эксперимента было сформировано четыре группы животных. В I группе ($n = 10$) моделировалась ишемия/реперфузия без введения каких-либо препаратов. Во II группе ($n = 10$) животным за 2 ч до наложения зажимов вводили дефероксамин внутривенно в дозе 80 мг/кг в 5 мл физиологического раствора. В III группе ($n = 10$) внутривенно вводилось плацебо (5 мл 0,9 % NaCl). IV группа ($n = 10$) включала в себя интактных животных, т. е. являлась группой контроля.

В ходе исследования оценивались следующие показатели: вискозиметрия при различных скоростях сдвига ($150, 100, 50, 20 \text{ с}^{-1}$) на программируемом вискозиметре Brookfield DV-II+Pro, концентрация сывороточного железа [с помощью набора реактивов компании Diasys (Германия) на биохимическом анализаторе «Марс»], ферритина [с помощью иммуноферментного теста UBIMAGIWELFerritin (Франция)], трансферрина [иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab-20», используя реактивы фирмы Sentinel (Италия)] и уровень фактора Виллебранда [иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Technoclone (Австрия)]. Данные представлены в виде среднего значения исследуемых величин (M), средней ошибки (m) для каждого показателя. Все результаты были проверены на нормальность с помощью одновыборочного критерия Колмогорова—Смирнова. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием параметрических (t -критерий Стьюдента) и при негауссовом распределении непараметрических (Манна—Уитни) критериев, пакета прикладных программ Primer of Biostatistics (S. Glanz, 1999), Statistica 6.1 и MS Excel. Различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

Таблица 1

Содержание сывороточного железа, трансферрина и ферритина в сыворотке крови крыс в период реперфузии ($M \pm m$)

Показатели	Группы животных			
	I	II	III	IV
Сывороточное железо, мкмоль/л	$121,3 \pm 9,5^{\#}$	$66,6 \pm 3,9^{* \#}$	$136,5 \pm 10,8^{\#}$	$55,2 \pm 2,7$
Трансферрин, мг/дл	$0,54 \pm 0,11^{\#}$	$1,65 \pm 0,18^{* \#}$	$0,49 \pm 0,17^{\#}$	$1,66 \pm 0,08$
Ферритин, мкг/л	$12,2 \pm 1,7^{\#}$	$0,58 \pm 0,15^{* \#}$	$9,8 \pm 1,2^{\#}$	$0,16 \pm 0,03$

* $p < 0,05$ в сравнении с данными групп I и III.

[#] $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Таблица 2

Вязкость крови (пуаз) при различных скоростях сдвига при реперфузии ($M \pm m$)

Скорость сдвига, c^{-1}	Группы животных			
	I	II	III	IV
150	$1,47 \pm 0,07^{\#}$	$1,81 \pm 0,09^{* \#}$	$1,42 \pm 0,07^{\#}$	$1,63 \pm 0,07$
100	$1,46 \pm 0,19^{* \#}$	$2,41 \pm 0,24^{* \#}$	$1,52 \pm 0,19^{* \#}$	$2,45 \pm 0,08^*$
50	$3,04 \pm 0,11^{\#}$	$4,33 \pm 0,41^{* \#}$	$2,93 \pm 0,11^{\#}$	$4,36 \pm 0,19$
20	$3,31 \pm 0,12^{\#}$	$2,42 \pm 0,18^{* \#}$	$3,32 \pm 0,12^{\#}$	$2,48 \pm 0,09$

* $p < 0,05$ в сравнении с данными групп I и III.

$^{\#} p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Результаты. При исследовании выявлено, что после реперфузии в крови животных I и III групп (не получавших дефероксамин) увеличивалась концентрация сывороточного железа в 2,2 раза по сравнению с группой контроля (табл. 1). Концентрация ферритина в этих же группах возросла по сравнению с группой контроля в 76 раз, а концентрация трансферрина снизилась на 67,5 % (в 3 раза).

Напротив, во II группе (получившей дефероксамин за 2 ч до моделирования ишемии) концентрация сывороточного железа превышала данные контроля только на 20,6 %, при этом снижалась концентрация ферритина, который превышал уровень контроля только в 3,6 раза, а концентрация трансферрина была равна контрольным значениям.

Вязкость крови (табл. 2) при малых скоростях ($20 c^{-1}$) сдвига, отражающая характер кровотока в микрососудах, увеличивалась по сравнению с данными контроля на 32 % в I группе и на 38 % в III группе, а при высоких скоростях сдвига ($150, 100, 50 c^{-1}$), что отражало характер кровотока в крупных сосудах, параметры вязкости, напротив, уменьшались по сравнению с контролем на 12, 40 и 30 %.

Показатели вязкости крови во II группе также были гораздо лучше — при всех скоростях сдвига они практически соответствовали данным контроля.

В группах I и III, не получавших дефероксамин, также регистрировалось увеличение концентрации фактора Виллебранда (основной показатель деструкции эндотелия) в 46,5 и 41 раз соответственно ($0,092 \pm 0,007$ и $0,081 \pm 0,005$ мкг/мг соответственно) по сравнению с контролем ($0,004 \pm 0,0008$ мкг/мг) и на этом фоне отмечено умеренное ($0,014 \pm 0,003$ мкг/мг), лишь в 3,5 раза выше контрольных значений, увеличение уровня фактора Виллебранда в группах животных, получавших предварительно дефероксамин.

Обсуждение. Анализируя полученные данные, можно констатировать, что концентрация сывороточного железа никак не связана с концентрациями трансферрина и ферритина, ответственных за связывание и утилизацию железа. Это подтверждается одинаковым снижением концентраций трансферрина в I и III группах на фоне высокого уровня в плазме крови сывороточного железа. Логично предположить, что в обеих ситуациях имеет место трансферриновая недостаточность, которая не может быть обусловлена недостаточной белковообразующей

функцией печени, а имеет отношение к повышенной трате трансферрина на связывание свободного железа [1, 2]. Вероятность второго варианта развития трансферриновой недостаточности у экспериментальных животных подтверждалась тем, что при одинаковой модели реперфузии только у животных II группы (где предварительно вводился дефероксамин) отмечалось достоверное увеличение концентрации трансферрина практически до нормы. Подобного не было отмечено в группах животных, где предварительно вводили плацебо и выполнялся чистый эксперимент.

Концентрация ферритина в сыворотке крови, как известно, характеризует объем депонированного железа [2]. При истинном дефиците железа характерен низкий уровень ферритина, что свидетельствует об абсолютном уменьшении пула железа в организме [4]. При воспалительных процессах, напротив, значения ферритина нормальные или повышенные [5]. В ряде исследований высказывается мнение о том, что в условиях воспаления уровень ферритина повышается, но при этом концентрации железа и трансферрина в сыворотке крови, напротив, снижаются, т. к. ретикуло-эндотелиальные клетки используют для продукции ферритина железо, высвобождающееся из транспортных белков [6, 7].

Увеличение при реперфузии концентрации ферритина в 76 (I группа) и в 61 раз (III группа) против контроля, по нашему мнению, является следствием гипоксии и ацидоза на фоне гипоперфузии кишечника. Именно в этих условиях ферритин меняет свою валентность ($Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$) и может связывать свободное железо вместо трансферрина [8, 9]. Вполне возможно, что выход ферритина в системный кровоток является защитным механизмом (при трансферриновой недостаточности), т. к. ферритин — это универсальная форма депонирования железа (одна молекула ферритина способна удерживать до 4500 атомов железа), а концентрация ферритина 1 нг/мл (мкг/л) эквивалентна 8 мг (143 мкмоль) железа в организме [1, 2, 10]. По нашему мнению, именно ферритин как вазодилатор в период реперфузии обуславливает снижение сердечного индекса, что отражается на снижении общего сосудистого сопротивления и на системной гемодинамике. Высокие концентрации ферритина и его негативное влияние на показатели системной гемодинамики были выявлено нами ранее у пациентов с панкреонекрозом [11]. К этому

следует добавить, что период ишемии и последующей реперфузии, как следует из данных литературы, всегда сопровождается активацией СРО и артериальная гипотензия во многом обусловлена синтезом пероксинитрита, который также является мощным вазодилататором [12, 13].

В исследованиях [14, 15], направленных на раскрытие механизмов повреждения и поиска возможной профилактики микроциркуляторных нарушений при критических состояниях, авторы обходят стороной вполне логичную ситуацию — начало микроциркуляторных нарушений и синтез эндотелием многочисленных «повреждающих» факторов происходит с учетом причинно-следственной связи, т. е. в ответ на какое-то «первичное» раздражение эндотелия. На наш взгляд, все начинается с реализации защитного фактора — централизация кровообращения в ответ на различные чрезмерные стрессовые факторы (травма, кровопотеря, сепсис и т. д.), как следствие выхода в кровоток эндогенных катехоламинов в ответ на сигнал от баро- и хеморецепторов. Спазм артериол и прекапилляров способствует не только временному увеличению объема циркулирующей крови и поддержанию кровотока в жизненно важных органах (головной мозг, сердце), но и к гипоперфузии в других органах и тканях и, следовательно, к локальной гипоксии и локальному ацидозу. Все вместе взятое создает агрессивную среду (в первую очередь ацидоз) для эритроцитов, которая способствует повреждению их мембраны, проникновению воды и натрия в клетку, увеличению размера эритроцита, внутрисосудистому гемолизу и дальнейшему метаболизму гемоглобина до свободного железа (Fe^{2+}) [16]. Вполне возможно, что механическое раздражение эндотелия увеличенными эритроцитами и продуктами его гемолиза приводит к синтезу супероксидного радикала, который в присутствии Fe^{2+} «включает» реакцию Хабера—Вайса с продукцией более токсичного гидроксильного радикала, дающего начало разветвлению цепи СРО и перекисного окисления липидов [3].

Подтверждение нашей гипотезы реализовалось следующим образом. У животных II группы после предварительного введения дефероксамина регистрировались незначительные расстройства метаболизма железа, параметры вязкости крови практически соответствовали данным контроля при различных скоростях сдвига, а концентрация фактора Виллебранда также незначительно (в 3,5 раза) превышала уровень контроля. Это свидетельствует об отсутствии реологических расстройств на уровне микроциркуляции и умеренном повреждении эндотелия. Напротив, у животных, где выполнялся чистый эксперимент и получавших плацебо, показатели вязкости крови достоверно ($p < 0,05$) отличались от данных II группы, а уровень фактора Виллебранда превышал контрольные значения в несколько десятков раз.

Данное обстоятельство позволяет предположить патогенетическую значимость свободного железа в механизмах нарушения микроциркуляции при критических состояниях различной этиологии, если учесть факт связывания дефероксатином только свободного железа [8]. Экспери-

ментальный вариант введения дефероксамина до создания условий ишемии и последующей реперфузии может с успехом использоваться в неотложной медицине в аналогичном варианте, т. е. начало профилактики ишемии/реперфузии можно начинать в процессе предоперационной подготовки до устранения, например, спаечного варианта кишечной непроходимости.

Заключение. Таким образом, результаты проведенных экспериментов подтверждают участие нарушенного обмена железа в патогенезе расстройств микроциркуляции при критических состояниях. Микрогемодициркуляторные нарушения в условиях эндотелиальной дисфункции являются следствием гиперферритинемии и трансферриновой недостаточности, что свидетельствует о наличии в сыворотке крови высоких концентраций свободных ионов железа. Накопление Fe^{2+} с последующей инициацией СРО приводит к образованию активных форм кислорода и повреждению радикалами мембран эндотелиальных клеток, что подтверждается высокой концентрацией фактора Виллебранда в сыворотке крови экспериментальных животных. Участие ионов свободного железа в патогенезе эндотелиальной дисфункции, развивающейся в период ишемии/реперфузии, подтверждается положительным эффектом от введения дефероксамина — препарата, который связывает избыток ионов металла, высокоактивного в восстановительно-окислительном отношении. Полученные в ходе экспериментов данные открывают широкие перспективы для профилактики реперфузионного синдрома, что на сегодняшний день является одной из важных задач медицины критических состояний. Тактика профилактики реперфузии может с успехом применяться при разрешении различных вариантов непроходимости кишечника, устранении грыж, восстановлении циркуляции в спланхническом кровотоке при локальных тромбозах сосудов кишечника и при устранении синдрома абдоминальной компрессии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Орлов Ю.П. и Колядко А.В. — разработка гипотезы и дизайна эксперимента; Колядко А.В. — осуществление эксперимента и статистическая обработка; Орлов Ю.П. и Говорова Н.В. — редактирование текста статьи.

ORCID авторов

Орлов Ю.П. — 0000-0002-6747-998X

Говорова Н.В. — 0000-0002-0495-902X

Колядко А.В. — 0000-0001-5300-3385

Литература/References

7. Лубянова И.П. Роль повышенного содержания железа в организме в развитии патологии (обзор литературы). Журн. АМН України. 1998; 4(3): 514–529. [Lubyanova I.P. Rol' povyshennogo soderzhaniya zheleza v organizme v razvitii patologii (obzor literatury). Zhurn. AMN Ukraini. 1998; 4(3): 514–529. (In Russ)]
8. Beaumont C., Vaulont S. Iron homeostasis. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. Eur. Sc. Hematologies. 2006; 33: 393–405.
9. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестник РАМН. 1998; 7: 43–51. [Vladimirov Yu.A. Svobodnye radikaly i anrioksidanty. Vestnik RAMN. 1998; 7: 43–51. (In Russ)]

10. *Cadenas E., Kelvin J.A.D.* Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radical Biology and Medicine*. 2000; 29(3–4): 222–230.
11. *Сеппа Е.Р., Фул К.С., Булклей Г.В.* Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2003; 9(2): 127–132.
12. *Daly J.J., Haesler M.N., Hogan C.J., Wood E.D.* Massive intravascular haemolysis with T-activation and disseminated intravascular coagulation due to clostridial sepsis. *Brit. J. Haematol*. 2006; 134: 553–558.
13. *Huang F.R., Xi G., Keer R.F.* Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products. *Neurosurg.* 2002; 96: 287–293.
14. *Brittenham G.M.* Iron chelators and iron toxicity. *Alcohol*. 2003; 10(12): 1021–1034.
15. *Coskun P.T.* The effect of desferrioxamine and guercetin on hepatic ischemia-reperfusion induced renal disturbance. *Prostagland., Leukotrienes and Essent*. 2006; 74(6): 379–383.
16. *Иванов С.Д.* Железо как канцерогенный экзотоксикант. *Токсикологический вестник*. 2011; 2: 34–41. [*Ivanov S.D.* Zhelezo kak kantserogennyi ekzotoksikant. *Toksikologicheskii vestnik*. 2011; 2: 34–41. (In Russ)]
17. *Орлов Ю.П., Ершов А.В.* Ингибирование процессов липопероксидации с помощью десферала при экспериментальном панкреонекрозе. *Общая реаниматология*. 2007; 3(4): 106–109. [*Orlov Yu.P., Ershov A.V.* Ingibirovanie protsessov lipoperoksidatsii s pomoshchyu desferala pri eksperimental'nom pankreonekroze. *Obshchaya reanimatologiya*. 2007; 3(4): 106–109. (In Russ)]
18. *Накашидзе И., Чиковани Т., Саникидзе В., Бахутвешвили В.* Проявления оксидантного стресса и его коррекция при травматическом шоке. *Анест. и реаниматол.* 2003; 5: 22–24. [*Nakashidze I., Chikovani T., Sanikidze V., Bakhutvshvili V.* Proyavleniya oksidantnogo stressa i ego korrektsiya pri travmaticheskom shoke. *Anest. i reanimatol.* 2003; 5: 22–24. (In Russ)]
19. *Биленко М.В., Климакова Л.В., Ладыгина В.Н.* Цитотоксичность и защитный эффект антиоксидантов на жизнеспособность эндотелиальных клеток и окисление ЛПН при ишемии и реперфузии. В сб.: Тез. докл. VII Российского конгресса «Человек и лекарство». М., 2000: 392. [*Bilenko M.V., Klimakova L.V., Ladygina V.N.* Tsitotoksichnost' i zashchitnyi effekt antioksidantov na zhiznesposobnost' endotelial'nykh kletok i okislenie LPN pri ishemii i reperfuzii. In: Tез. dokl. VII Rossiiskogo kongressa «Chelovek i lekarstvo». Moscow; 2000: 392. (In Russ)]
20. *Борисов Ю.А., Спиридонов В.Н., Суглобова Е.Д.* Резистентность эритроцитарных мембран: механизмы, тесты, оценка (обзор литературы). *Клин. лаб. диагностика*. 2007; 12: 36–40. [*Borisov Yu. A., Spiridonov V.N., Suglobova E.D.* Rezistentnost' eritrotsitarnykh membran: mehanizmy, testy, otsenka (obzor literatury). *Klin. lab. diagnostika*. 2007; 12: 36–40. (In Russ)]
21. *Мчедlishvili Г.И.* Гемореология в системе микроциркуляции: ее специфика и практическое значение. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2002; 4(12): 18–24. [*Mchedlishvili G.I.* Gemoreologiya v sisteme mikrotsirkulyatsii: ee spetsifika i prakticheskoe naznachenie. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2002; 4(12): 18–24. (In Russ)]
22. *Васильева Е.М.* Биохимические особенности эритроцитов. Влияние патологии. *Биомед. химия*. 2005; 2(51): 118–126. [*Vasil'eva E.M.* Biohimicheskie osobennosti eritrotsitov. Vliyanie patologii. *Biomed. khimiya*. 2005; 2(51): 118–126. (In Russ)]