

## Фенотипические особенности эритроцитов и активность эритропоэза у кардиохирургических больных с различной степенью выраженности постперфузионного гемолиза

Новицкий В.В.<sup>1</sup>, Чумакова С.П.<sup>1</sup>, Уразова О.И.<sup>1</sup>, Шипулин В.М.<sup>2</sup>, Хохлов О.А.<sup>1</sup>, Колобовникова Ю.В.<sup>1</sup>

## Phenotypic features of erythrocytes and activity of erythropoiesis in cardiosurgical patients with various degree of postperfusion hemolysis manifestation

Novitsky V.V., Chumakova S.P., Urazova O.I., Shipulin V.M., Khokhlov O.A., Kolobovnikova Yu.V.

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск

© Новицкий В.В., Чумакова С.П., Уразова О.И. и др.

Проведена оценка фенотипических характеристик эритроцитов и показателей активности эритропоэза у кардиохирургических больных с умеренным (40 человек) и выраженным (18 человек) гемолизом после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. До и после операции изучали содержание CD35<sup>+</sup>, CD55<sup>+</sup>, гликофорин А<sup>+</sup>, гликофорин В<sup>+</sup>-эритроцитов и ретикулоцитов в крови, свободного гемоглобина, эритропоэтина и фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в плазме крови. Установлено, что развитие выраженного гемолиза ассоциировано с более высоким, чем при умеренном гемолизе, содержанием ретикулоцитов в крови, нормальной продукцией эритропоэтина и ФНО- $\alpha$ , а также с дефицитом CD55<sup>+</sup>-эритроцитов до операции. Для больных с умеренным гемолизом характерно нормальное содержание CD55<sup>+</sup>-эритроцитов в крови на фоне гиперпродукции эритропоэтина и ФНО- $\alpha$  при дефиците гликофорин А<sup>+</sup>- и В<sup>+</sup>-клеток в дооперационном периоде.

**Ключевые слова:** гемолиз, эритроциты, эритропоэз, гликофорины, ингибиторы комплемента, искусственное кровообращение.

A study of phenotypic characteristics of erythrocytes and indicators of activity of erythropoiesis in cardiosurgical patients with moderated (40 patients) and expressed (18 patients) hemolysis after coronary artery bypass grafting in conditions of cardiopulmonary bypass was carried out. Before and after the operation the contents CD35<sup>+</sup>, CD55<sup>+</sup>, glycophorin A<sup>+</sup>, glycophorin B<sup>+</sup>-erythrocytes and reticulocytes in blood, free hemoglobin, erythropoietin and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in blood plasma. It was established that development expressed hemolysis is associated with higher (than under moderate hemolysis) the contents reticulocytes in blood, normal production of erythropoietin and TNF- $\alpha$ , and also with deficiency of CD55<sup>+</sup>-erythrocytes before operation. For patients with moderate the hemolysis normal contents of CD55<sup>+</sup>-erythrocytes in blood against hyperproduction of erythropoietin and TNF- $\alpha$  is characteristic at deficiency of glycophorins A<sup>+</sup>- and B<sup>+</sup>-cells in the presurgical period.

**Key words:** hemolysis, erythrocytes, erythropoiesis, glycophorins, compliment inhibitors, cardiopulmonary bypass.

УДК 616.12-089-092:616.155.18

### Введение

Несмотря на очевидный прогресс в области экстракорпоральных технологий, развитие гемолиза во время операций с использованием искусственного

кровообращения (ИК) до сих пор остается серьезной проблемой мировой кардиохирургии и перфузиологии [2, 15]. Известно, что интенсивность разрушения эритроцитов в аппаратах ИК во многом определяется типом перфузиологического оборудования.

Однако в действительности уровень постперфузионной гемоглобинемии сильно варьирует у пациентов, оперированных с применением идентичных экстракорпоральных контуров.

Цитодеструктивное действие ИК реализуется за счет механической травмы клеток крови, индукции процессов свободнорадикального окисления и комплементзависимого лизиса эритроцитов [15]. При этом синтетические материалы экстракорпорального контура оказывают на эритроциты как прямое воздействие, которое определяется зарядом контактирующих поверхностей, так и опосредованное, обусловленное степенью активации системы комплемента. В свою очередь, оба показателя сильно зависят от структурных особенностей мембраны эритроцитов. Так, презентация на ее поверхности сialосодержащих гликофоринов формирует отрицательный поверхностный заряд красных клеток крови, а экспонирование протективных молекул CD35 и CD55 на эритроцитах модулирует активацию системы комплемента [6, 7]. Поскольку зрелые эритроциты не способны синтезировать компоненты собственной мембраны [9], то вполне возможно, что причиной варибельности постперфузионной гемоглобинемии могут быть различия в структурной организации плазмолеммы эритроцитов, которые приобретаются клетками еще в процессе эритропоэза.

Цель исследования — изучить особенности презентации гликофоринов и молекул-ингибиторов комплемента на мембране эритроцитов во взаимосвязи с показателями эритропоэза у больных ишемической болезнью сердца при умеренном и выраженном гемолизе после операций с искусственным кровообращением.

## Материал и методы

В исследовании участвовали 58 больных (51 мужчина и 7 женщин) в возрасте от 48 до 67 лет, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) с многососудистым поражением и перенесших операцию коронарного шунтирования с использованием ИК. Реваскуляризация миокарда проводилась в условиях нормотермии ( $36,07 \pm 0,18$  °C) и кристаллоидной кардиopleгии (кустоидол, Германия). Экстракорпоральная перфузия осуществлялась на аппаратах ИК производства Stokert (Германия), оснащенных роликовыми насоса-

ми, с применением одноразовых мембранных оксигенаторов Quadrox (Швеция).

Критериями исключения из исследования считали проведение у пациентов продленного после операции ИК и выполнение сочетанных операций.

В соответствии с обозначенной целью исследования проводили в двух группах пациентов, сформированных в зависимости от концентрации свободного гемоглобина в плазме крови после операции: с умеренным (гемоглобинемия менее 40 мг/дл, 35 мужчин и 5 женщин) и выраженным гемолизом (гемоглобинемия свыше 40 мг/дл, 16 мужчин и 2 женщины). Концентрация свободного гемоглобина в плазме крови 40 мг/дл была выбрана в качестве критерия распределения больных на группы, учитывая, что при гемоглобинемии свыше этого уровня наблюдаются клинические проявления внутрисосудистого гемолиза (прежде всего, желтуха) [3]. Больные двух групп сравнения были сопоставимыми по возрасту (в среднем  $59,42 \pm 1,08$  года) и полу (87,93% мужчин и 12,07% женщин), функциональному классу стенокардии (III—IV) и продолжительности ИБС ( $4,53 \pm 0,64$  года), но отличались по длительности ИК: при умеренном гемолизе ( $112,63 \pm 7,82$  мин, при выраженном ( $140,06 \pm 12,22$  мин ( $p < 0,05$ ).

В контрольную группу вошли 12 практически здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с группами больных ИБС, не страдающих патологией сердечно-сосудистой системы, а также заболеваниями других систем органов в стадии обострения.

Материалом исследования служила гепаринизированная 50 ЕД/мл венозная кровь. Из цельной крови готовили тонкие мазки, которые суправитально окрашивали 1,2%-м раствором бриллиантового крезилового синего для подсчета количества ретикулоцитов. В плазме крови определяли содержание свободного гемоглобина бензидиновым методом [8], уровень эритропоэтина (ЭПО) и фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) — методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов «Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ» и «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Эритроциты, трижды отмытые изотоническим 10 ммоль трис-НСl буфером (рН 7,4), использовали для изучения презентации гликофоринов А, В и молекул CD35, CD55 на мембране эритроцитов методом прямой поверхностной иммунофлуоресценции с применением соответствующих

комплементарных моноклональных антител производства Santa Cruz Biotechnology INC (США), меченных флуоресцеина изотиоцианатом. Исследование выполняли согласно рекомендациям, указанным в инструкции фирмы-производителя, и в соответствии со стандартным протоколом по иммунофлуоресценции, изложенным на официальном сайте Santa Cruz Biotechnology INC.

Все исследования проводили двукратно: непосредственно перед операцией и через 1 ч после завершения ИК и нейтрализации гепарина адекватной дозой протамина сульфата. По данным клинических карт учитывали содержание эритроцитов в крови до операции.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 8.0 и Excel 2007. Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое  $M$  и ошибку среднего  $m$ . Для проверки гипотезы о нормальном законе распределения использовали тест Шапиро—Уилки. Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок и непараметрических критериев Ман-

на—Уитни (для независимых выборок) и Вилкоксона (для зависимых выборок). Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований было показано, что концентрация свободного гемоглобина в плазме крови и содержание ретикулоцитов в крови у больных ИБС обеих групп сравнения превышали контрольные значения не только после операции, но и до ее проведения (таблица). Последнее, вероятно, отражает дисфункцию эритроцитов на фоне атеросклероза, ведущую к ускоренной их гибели и компенсаторной активации эритропоэза [5]. При этом изменения в наибольшей степени выявлялись у пациентов с выраженным постперфузионным гемолизом. Равнозначное увеличение уровня ретикулоцитов в крови и свободного гемоглобина в плазме крови до операции у больных с выраженной постперфузионной гемоглобинемией может свидетельствовать об активации преимущественно внутрисосудистого механизма гемолиза.

**Фенотипические особенности эритроцитов и показатели эритропоэза у кардиохирургических больных до и после операции в условиях искусственного кровообращения ( $M \pm m$ )**

Показатель	Здоровые доноры	Больные с умеренным постперфузионным гемолизом		Больные с выраженным постперфузионным гемолизом	
		До операции	После операции	До операции	После операции
Концентрация свободного гемоглобина, мг/дл	6,35 ± 0,81	10,31 ± 0,64 $p_k < 0,05$	21,08 ± 1,14 $p_k < 0,01$ $p_1 < 0,01$	13,47 ± 0,88 $p_k < 0,01$ $p_2 < 0,05$	51,83 ± 4,57 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
Содержание ретикулоцитов в крови, ‰	6,22 ± 0,79	10,75 ± 0,67 $p_k < 0,05$	18,11 ± 0,94 $p_k < 0,05$ $p_1 < 0,05$	12,35 ± 0,83 $p_k < 0,05$ $p_2 < 0,05$	16,64 ± 1,39 $p_k < 0,05$ $p_1 < 0,05$
Концентрация эритропоэтина в плазме крови, мМЕ/мл	10,09 ± 0,66	13,59 ± 0,51 $p_k < 0,05$	21,08 ± 1,55 $p_k < 0,05$ $p_1 < 0,001$	11,61 ± 0,99	16,26 ± 1,33 $p_k < 0,05$ $p_1 < 0,05$
Концентрация ФНО- $\alpha$ в плазме крови, пг/мл	1,77 ± 0,30	3,78 ± 0,29 $p_k < 0,001$	7,52 ± 1,27 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$	1,95 ± 0,23 $p_2 < 0,05$	6,18 ± 1,55 $p_k < 0,01$ $p_1 < 0,05$
Содержание в крови гликофорин А <sup>+</sup> -эритроцитов, ‰	93,70 ± 1,21	87,4 ± 1,47 $p_k < 0,05$	95,22 ± 1,20 $p_1 < 0,01$	91,82 ± 2,55	92,33 ± 1,13
Содержание в крови гликофорин В <sup>+</sup> -эритроцитов, ‰	79,60 ± 1,90	68,86 ± 1,54 $p_k < 0,01$	77,29 ± 1,43 $p_1 < 0,01$	73,37 ± 2,73	75,61 ± 1,21
Содержание в крови CD35 <sup>+</sup> -эритроцитов, ‰	72,18 ± 10,23	58,09 ± 9,34	65,15 ± 8,90	52,83 ± 11,21	57,24 ± 10,36
Содержание в крови CD55 <sup>+</sup> -эритроцитов, ‰	81,45 ± 4,93	74,18 ± 5,82	79,31 ± 6,10	60,09 ± 5,22 $p_k < 0,05$	62,15 ± 4,77 $p_k < 0,05$

Примечание.  $p_k$  — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров;  $p_1$  — у кардиохирургических больных до и после операции;  $p_2$  — у больных с умеренным и выраженным гемолизом на аналогичном этапе исследования.

После операции степень выраженности гемоглобинемии еще более нарастала по сравнению с исходными значениями как у больных с умеренным, так и с выраженным гемолизом (таблица). Внутрисосудистое разрушение клеток крови во время ИК, как известно, обусловлено турбулентностью потока крови и критической величиной напряжений сдвига, действием струйных сил, сил гидродинамического удара и поверхностного натяжения, влиянием повышенного давления в насосах аппарата ИК и отрицательного давления в коронарном отсосе [15]. При этом важным фактором, определяющим степень интраоперационного гемолиза, является длительность ИК [2, 15]. Между тем, время ИК у больных с выраженным гемолизом было лишь на 30% больше, чем у пациентов с умеренной гемоглобинемией, а уровень постперфузионной гемоглобинемии — в 2,5 раза. Следовательно, массивный лизис эритроцитов нельзя объяснить только большей продолжительностью экстракорпоральной перфузии. Возможно, у больных ИБС до операции имеет место качественный дефект эритроцитов, снижающий их гемолитическую стойкость.

Содержание ретикулоцитов после операции у больных с умеренной гемоглобинемией возрастало на 69% ( $p_1 < 0,05$ ) от исходного уровня, в то время как у больных с выраженным гемолизом — лишь на 35% ( $p_1 < 0,05$ ) (таблица). Поступление этих клеток в кровь в столь короткие сроки (в 1-е сут после операции) можно объяснить наличием в костном мозге некоторого резерва ретикулоцитов, созревающих после обезьядривания оксифильных нормобластов [9]. Это позволяет предположить истощение костномозгового резерва молодых форм эритроцитов до операции у больных с выраженной гемоглобинемией, что наряду с предсуществующим ретикулоцитозом свидетельствует о большей (чем при умеренной гемоглобинемии) напряженности эритропоэза у данной категории лиц накануне хирургического вмешательства. Между тем содержание эритроцитов в крови до операции у больных с выраженным гемолизом оказалось меньше, чем во второй группе пациентов ( $(4,59 \pm 0,08)$  и  $(4,94 \pm 0,07)$  Т/л соответственно,  $p < 0,05$ ). Очевидно, что у пациентов с выраженной гемоглобинемией, регенерация красного ростка в дооперационном периоде не покрывает

убыли эритроцитов, обусловленной интенсификацией процессов внутрисосудистого гемолиза.

Причиной подобного дисбаланса, видимо, служит дисрегуляция процессов эритропоэза. Так, до хирургического вмешательства некоторое увеличение числа ретикулоцитов в крови у пациентов с умеренной гемоглобинемией сопровождалось высокой продукцией ЭПО, в то время как отчетливый ретикулоцитоз у больных с выраженным гемолизом, напротив, сочетался с нормальным содержанием гормона (таблица). Первое представляет собой закономерную реакцию организма при заболеваниях, сопровождающихся гипоксией. Недостаточная оксигенация тканей при ИБС и сердечной недостаточности индуцирует синтез ЭПО в клетках юкстагломерулярного аппарата почек, что служит компенсаторным механизмом, направленным на увеличение кислородной емкости крови за счет продукции дополнительного количества эритроцитов [10, 11]. Однако степень тяжести недостаточности кровообращения у пациентов с умеренным и выраженным гемолизом была сопоставимой (степень тяжести по NYHA: I — у 12,5% больных, II — у 80,0%, III — у 7,5% и I — у 5,6% больных, II — у 77,8%, III — у 16,3% соответственно), что позволяет предположить у этих больных, скорее, не отсутствие стимулирующих влияний на продукцию ЭПО, а чрезмерное воздействие факторов негативной регуляции.

Основными индукторами, снижающими синтез эндогенного ЭПО, являются повышенная концентрация фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в крови и нарушение функционального состояния почек с уменьшением их фильтрационной функции [4, 10, 11]. Однако в настоящем исследовании именно у больных с умеренным гемолизом концентрация ФНО- $\alpha$  в плазме крови была повышенной (см. таблицу) и заболевания мочевыделительной системы (в основном хронический пиелонефрит и мочекаменная болезнь) регистрировались чаще, чем у пациентов с выраженной гемоглобинемией ( $(47,50 \pm 7,97)$  и  $(16,67 \pm 9,04)$ % соответственно,  $p < 0,05$ ). Это позволяет утверждать, что в основе анергии ЭПО-продуцирующих клеток при гипоксии у больных ИБС лежат механизмы, не связанные с патологией почек и гиперпродукцией ФНО- $\alpha$ . Более того, данный цитокин может оказывать само-

стоятельные неоднозначные эффекты на кинетику эритропоэза как стимулирующего характера — за счет активации ранних предшественников миелоидного ростка, так и негативного — при воздействии на более зрелые клетки эритроидного ряда [10, 11].

После операции концентрация ЭПО и ФНО- $\alpha$  в плазме крови возрастала по сравнению с дооперационным этапом в обеих группах исследования (см. таблицу), отражая, очевидно, ишемию (гипоксию) тканей и развитие системной воспалительной реакции во время ИК. При этом у больных с умеренным гемолизом данные показатели превышали таковые у больных второй группы.

Известно, что ЭПО контролирует пролиферацию и дифференцировку эритрокариоцитов от стадии колониеобразующей единицы эритроцитов (КОЕ-Э) до базофильного нормобласта [10]. Кроме того, для более дифференцированных эритроидных клеток он служит антиапоптотическим фактором, а в циркулирующих эритроцитах препятствует инициации эритроза (запрограммированной их гибели) [1, 10, 11]. Вероятно, повышенное содержание ЭПО у больных с умеренным гемолизом способствует более длительному выживанию эритроцитов в условиях гипоксии и окислительного стресса, поскольку взаимодействие ЭПО с его рецептором поддерживает кальциевые каналы в закрытом состоянии и, следовательно, предотвращает каскад кальцийзависимых механизмов деструкции клетки (активация фосфолипаз, снижение деформируемости, изменение формы клеток) [5]. Нормальное содержание ЭПО в крови на фоне гипоксии у больных с выраженной гемоглобинемией способствует ускоренной гибели эритроцитов до операции, инициируя усиленную регенерацию красного ростка кроветворения за счет, очевидно, эритропоэтиннезависимых механизмов (продуктов распада эритроцитов, факторов гемопоэзиндуцирующего микроокружения). Между тем активация эритропоэза сопровождается сокращением генерационного времени эритрокариоцитов и, следовательно, уменьшением времени синтеза белковых молекул, содержание которых определяет структурно-метаболическую и функциональную полноценность эритроцитов [9]. При этом для обеспечения адекватных биосинтетических процессов в эритрокариоцитах костного мозга необходимо высокое содержание ЭПО, который активирует транскрип-

ционный фактор GATA-1, усиливающий наработку в клетках ферментных белков, протеинов цитоскелета и молекул ионного транспорта [10, 11]. Поэтому не исключено, что у больных с выраженным гемолизом активация эритропоэза на фоне нормального содержания ЭПО опосредует снижение гемолитической стойкости эритроцитов вследствие дефицита внутриклеточных и поверхностных белковых структур клеток.

Так, доля эритроцитов, несущих CD35 на своей поверхности, была сопоставимой между группами больных на обоих этапах исследования и находилась в пределах нормы. Данный факт, видимо, связан с достаточной сильной вариабельностью экспрессии молекулы CD35 на клетках красной крови популяции [7]. Численность CD55<sup>+</sup>-эритроцитов до операции у больных с выраженным гемолизом в отличие от пациентов с умеренной гемоглобинемией определялась ниже нормальных значений и после хирургического вмешательства не изменялась (см. таблицу).

Известно, что CD55 в норме угнетает образование комплекса C3bBb системы комплемента (C3-конвертазы альтернативного пути) и ускоряет его диссоциацию в отличие от CD35-молекулы, которая обладает только вторым эффектом [6]. Поэтому дефицит CD55<sup>+</sup>-эритроцитов у больных с выраженным гемолизом, вероятно, потенцирует «холостую» сборку комплекса C3bBb в дооперационном периоде, активацию альтернативного пути комплемента и внутрисосудистый лизис эритроцитов мембраноатакующим комплексом [6]. Это объясняет повышенный уровень гемоглобинемии у данных больных еще до проведения ИК и дальнейший его многократный рост после операции. Очевидно, что недостаточное экспонирование CD55 на мембране эритроцитов обусловлено нарушением образования молекулы в процессе эритропоэза, чего не наблюдается у больных с умеренным гемолизом, для которых характерно нормальное содержание CD55<sup>+</sup>-эритроцитов в крови до операции и отчетливая тенденция к повышению показателя в послеоперационном периоде (см. таблицу). По данным литературы, кратковременная реакция костного мозга на введение эритропоэтина (больным с депрессией красного ростка при хронической почечной недостаточности) сопровождается активацией эритропоэза и увеличением численности CD55<sup>+</sup>-эритроцитов, однако длительная стимуляция красного ростка (вследствие гемолиза на

фоне малярии), напротив, опосредует снижение данного показателя. При этом презентация CD35 в обоих случаях не изменяется [13, 14].

Содержание эритроцитов, презентующих сиалосодержащие гликофорины А и В, у больных с выраженным постперфузионным гемолизом находилось в пределах нормы как до, так и после операции, что в первом случае обусловлено циркуляцией в крови более молодой (чем у больных с умеренной гемоглобемией) популяции эритроцитов, а во втором — слабовыраженным увеличением числа ретикулоцитов в крови после ИК (см. таблицу). По данным литературы, высокое содержание гликофоринов в мембране эритроцитов обнаруживается в молодых клетках и снижается по мере их созревания и старения [12], ускоряющегося на фоне атеросклероза [5]. Согласно данным закономерностям вполне логично, что у пациентов с умеренным гемолизом при невысоком содержании ретикулоцитов в крови до операции определялся дефицит гликофоринпозитивных эритроцитов, который после ИК сменялся нормальными значениями изучаемых параметров на фоне ярко выраженного увеличения числа молодых форм эритроцитов (см. таблицу).

По всей видимости, активация эритропоэза не приводит к дефициту молекул гликофоринов А и В на эритроцитах, поскольку эти белки представляют собой гликопротеины, имеющие кроме внутриклеточного и трансмембранного доменов интенсивно гликозилированный экстраклеточный участок [7]. Возможно, что при ускоренном созревании эритрокариоцитов синтез олигосахаридных молекул страдает в меньшей степени, чем белковый анаболизм, и внеклеточные домены гликофоринов подвергаются большему гликозилированию, компенсируя тем самым недостаток пептидных компартментов. Данное предположение подтверждается тем, что фенотипы эритроцитов с дефицитом гликофорина А не встречаются даже в эндемичных регионах по малярии, для которой характерна интенсивная регенерация красного ростка кроветворения вследствие массивного внутрисосудистого гемолиза [7]. Между тем молекула CD55, являясь по своей структуре также гликопротеином, очевидно, подвержена гипоэкспрессии, так как ее белковая часть расположена вне клетки и фиксируется в мембране с помощью гликозилфосфатидилинозитола, т.е. углеводный участок CD55 лишь удерживает полипептид и

поэтому не может повлиять на количество антигенных детерминант [7, 13, 14].

## Заключение

Таким образом, развитие умеренного гемолиза у больных ИБС при операциях с ИК ассоциировано с активацией эритропоэза на фоне гиперпродукции ЭПО и ФНО- $\alpha$  до операции, что способствует образованию эритроцитов с нормальным содержанием молекул CD55 на их мембране, обеспечивающих гемолитическую стойкость клеток красной крови к действию системы комплемента. Формирование выраженной гемоглобемии сочетается с усиленной регенерацией красного ростка кроветворения до операции, которая осуществляется на фоне нормального содержания ЭПО и ФНО- $\alpha$  в плазме крови и приводит к образованию эритроцитов с пониженной презентацией CD55, что предрасполагает клетки красной крови к комплементзависимой деструкции как до, так и во время операции. При этом усиленная активация эритропоэза до операции у больных с выраженным гемолизом не сопряжена с дефицитом гликофоринов А и В на поверхности эритроцитов, который, напротив, отмечается у больных с умеренным гемолизом и, очевидно, обусловлен модификацией мембранных структур клеток красной крови при ускоренном их старении на фоне атеросклероза.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009—2013 годы» (соглашения №14.А18.21.0206 и №14.А18.21.0174) и РФФИ по тематике «Механизмы нарушений гемолитической стойкости эритроцитов к факторам экстракорпоральной перфузии» (номер заявки 12-04-31655).*

## Литература

1. Глушков В.С., Сторожок С.А. Запрограммированная гибель эритроцитов (эриптоз) // Вестн. урал. мед. академ. науки. 2009. Т. 25, № 2. С. 107.
2. Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Чарная М.А. Интраоперационное повышение концентрации свободного гемоглобина в плазме крови (гемолиз) в кардиохирургии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. № 6. С. 60—63.
3. Дуткевич И.Г. Тактика экстренной диагностики и лечения гемолитических гемотрансфузионных осложнений //

- Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 2007. Т. 166, № 6. С. 77—80.
4. Захаров Ю.М., Макарова Н.А. О соотношении уровней эритропоэтина и опухоленекротизирующего фактора  $\alpha$  в плазме крови при острой сердечной недостаточности // Вестн. урал. мед. академ. науки. 2009. Т. 25. № 2. С. 90—92.
  5. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. 202 с.
  6. Одицов Ю.Н., Перельмутер В.М. Биологические функции комплемента // Бюл. сиб. медицины. 2007. Т. 6, № 2. С. 72—82.
  7. Оловникова Н.И., Николаева Т.Л. Антигены эритроцитов человека // Гематология и трансфузиология. 2001. Т. 46, № 5. С. 37—45.
  8. Рождественская М.А. Определение гемоглобина в плазме консервированной крови // Актуал. вопросы переливания крови. 1955. № 4. С. 55.
  9. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 3. / Ю.Н. Андреев, З.С. Баркаган, А.Ю. Буланов и др.; под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. 416 с.
  10. Dicato M., Plawny L., Diederich M. Anemia in cancer // Ann Oncol. 2009. V. 21, № 7. P. 159—161.
  11. Koury M.J., Bondurant M.C. The molecular mechanisms of erythropoietin action // Eur J. Biochem. 1992. V. 210. P. 649—663.
  12. Liu J.J., Guo X.A., Mohandas N.M. et al. Membrane remodeling during reticulocyte maturation // Blood. 2010. V. 115, № 10. P. 2021—2027.
  13. Mahajan R.C., Narain K., Mahanta J. Anaemia & expression levels of CD35, CD55 & CD59 on red blood cells in *Plasmodium falciparum* malaria patients from India // Indian J. Med. Res. 2011. V. 133, № 6. P. 662—664.
  14. Ohi H., Tamano M., Sudo S., Okada N. Recombinant EPO therapy increases erythrocyte expression of complement regulatory proteins // Am J. Kidney Dis. 2003. V. 41, № 1. P. 179—185.
  15. Vercamst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm // The J. of Extra Corporeal Technology. 2008. V. 40, № 4. P. 257—267.

Поступила в редакцию 19.07.2012 г.

Утверждена к печати 09.10.2012 г.

#### Сведения об авторах

**В.В. Новицкий** — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**С.П. Чумакова** — канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**О.И. Уразова** — д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**В.М. Шипулин** — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, научный руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

**О.А. Хохлов** — аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**Ю.В. Колобовникова** — канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Чумакова Светлана Петровна**, тел.: 8 (382-2) 55-36-13, 8-909-539-5109; e-mail: Chumakova\_S@mail.ru