

С.П. Чумакова¹, О.И. Уразова¹, В.В. Новицкий¹, В.М. Шипулин², И.В. Мальцева¹, О.А. Хохлов¹,
Т.В. Емельянова², О.В. Юрлова¹

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», Томск

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАМН», Томск

Факторы внутрисосудистого гемолиза у кардиохирургических больных после операций с искусственным кровообращением

В исследование вошли больные ишемической болезнью сердца с умеренным (52 человека) и выраженным (23 человека) гемолизом после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. До и после операции изучали концентрацию свободного гемоглобина в плазме крови, механическую резистентность и сорбционную емкость эритроцитов, содержание ТБК-активных продуктов, холестерина и фосфолипидов в эритроцитах, уровень ретикулоцитов в крови. Установлено, что у больных с выраженным постперфузионным гемолизом (по сравнению с умеренным) до операции повышены сорбционная емкость эритроцитов и количество ретикулоцитов в крови, а после операции нарастает уровень ТБК-активных продуктов в эритроцитах. Развитие умеренного гемолиза ассоциировано с низкой механической резистентностью эритроцитов и высоким соотношением холестерин/фосфолипиды в их мембране до операции. Таким образом, в основе индивидуально-обусловленного выраженного постперфузионного гемолиза лежит свободнорадикальный механизм повреждения эритроцитов, а умеренный уровень гемоглобина обусловлен механической травмой клеток крови в процессе искусственного кровообращения.

Ключевые слова: гемолиз, мембрана эритроцитов, искусственное кровообращение.

15

В настоящее время хирургическая реваскуляризация миокарда является общепризнанным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС), широко вошедшим в клиническую практику. Ежегодно во всем мире выполняется более 800 тыс. операций коронарного шунтирования, среди которых основную часть составляют оперативные вмешательства в условиях искусственного кровообращения (ИК) [1]. При этом до сих пор основной проблемой современной перфузиологии, анестезиологии/реаниматологии и кардиохирургии в целом остается феномен травматизации клеток крови в магистральных экстракорпорального контура с развитием интраоперационного гемолиза [2].

В результате многолетних исследований ведущим фактором в патогенезе внутрисосудистого гемолиза при операциях с ИК была названа механическая травма эритроцитов в магистральных «нефизиологичного» экстракорпорального контура. Важную роль в этом процессе также играет активация свободнорадикального окисления в клетках крови и системы комплемента при контакте с чужеродными поверхностями перфузионного оборудования [3, 4]. При этом сложилось мнение, что основными причинами интраоперационного гемолиза являются особенности перфузионного обеспечения операции: тип используемого оксигенатора и насосов, длительность ИК, интенсивность работы коронарного отсоса,

S.P. Chumakova¹, O.I. Urazova¹, V.V. Novitskiy¹, V.M. Shipulin², I.V. Maltseva¹, O.A. Hohlov¹, T.V. Emelyanova²,
O.V. Yurlova¹

¹Siberian State Medical University

²Research Institute of Cardiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

Factors of intravascular hemolysis in cardiosurgical patients after cardiopulmonary bypass procedures

The study included patients with ischemic heart disease with moderate (52 patients) and apparent (23 patients) hemolysis after coronary bypass surgery in cardiopulmonary bypass (CB). The concentration of free hemoglobin in blood plasma, mechanical resistance and sorption capacity of red cells as well as the content of TBA-active products, cholesterol and phospholipids in red cells and reticulocytes levels in blood were studied before and after operation. It was shown that among patients with apparent post-perfusion hemolysis (in contrast to the patients with a moderate hemolysis) the sorption capacity of red cells and amount of reticulocytes in blood are increased before operation; level of TBA-active products in erythrocytes is increasing after operation. Development of moderate hemolysis is associated with the decreased mechanical resistance of erythrocytes and increased cholesterol/phospholipid-ratio in membranes before operation. Thus, individually-specified apparent post-perfusion hemolysis is based on free-radical mechanism of erythrocytes damage and moderate hemoglobin level is referred to mechanical trauma of blood cells during CB.

Key words: hemolysis; membrane of erythrocytes; cardiopulmonary bypass.

биосовместимость используемых материалов, методика проведения экстракорпоральной перфузии и некоторые другие [2, 5]. Однако в последние годы сотрудниками НИИ кардиологии СО РАМН (Томск) было отмечено, что выраженный гемолиз устанавливается далеко не у всех пациентов, оперированных с применением идентичных перфузионных систем примерно в равных условиях [6]. Закономерно возникает предположение, что неоднородность гемолитических реакций связана с особенностями физического статуса пациента и/или структурно-метаболического состояния эритроцитов на момент хирургического вмешательства, которые обуславливают формирование постперфузионной гемоглобинемии различной по степени выраженности и/или механизму развития.

Цель исследования: установить патогенетические факторы умеренного и выраженного постперфузионного гемолиза у больных с ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях ИК.

Материалы и методы

В исследование вошло 75 больных (66 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 47 до 69 лет с ИБС, перенесших операцию коронарного шунтирования с использованием ИК. Реваскуляризация миокарда проводилась в условиях нормотермии ($36,07 \pm 0,18^\circ\text{C}$) и кристаллоидной кардиopleгии (Кустодиол, Германия). Экстракорпоральная перфузия осуществлялась на аппаратах ИК производства «Stokert» (Германия), оснащенных роликовыми насосами, с применением одноразовых мембранных оксигенаторов «Quadrox» (Германия). 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 гемолизом (гемоглобинемия менее 40 мг/дл; $n=52$) и выраженным гемолизом (гемоглобинемия свыше 40 мг/дл; $n=23$). 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) [7]. Больные двух групп сравнения оказались сопоставимыми по возрасту ($55,43 \pm 2,12$ лет), полу (85–90% мужчины), тяжести ИБС (III–IV функциональный класс стенокардии), количеству выполненных анастомозов ($2,79 \pm 0,28$), длительности ИК ($126,18 \pm 15,21$ мин) и ишемии миокарда ($87,14 \pm 15,39$ мин), объему интраоперационной кровопотери ($867,12 \pm 59,44$ мл).

В контрольную группу вошло 20 практически здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с группами больных ИБС и не страдающих патологией сердечно-сосудистой системы, а также заболеваниями других систем органов в стадии обострения.

Материалом исследования служила гепаринизированная венозная кровь в количестве 5 мл. Из цельной крови готовили тонкие мазки, которые суправитально окрашивали 1,2% раствором бриллиантового крезилового синего для подсчета ретикулоцитов (%). Содержание свободного гемоглобина (мг/дл) в плазме крови определяли бензидиновым методом [8]. Эритроцитарную массу, трижды отмытую изотоническим 10 мМ трис-НСl-буфером ($\text{pH}=7,4$), использовали для оценки механической резистентности красных

клеток крови, содержания холестерина и фосфолипидов в мембране эритроцитов, изучения ее сорбционной емкости. Механическую резистентность эритроцитов определяли методом Я.В. Ганиткевич, Л.И. Черненко [9] в собственной модификации, регистрируя концентрацию свободного гемоглобина в 2% суспензии эритроцитов (дилуент — раствор Рингера, забуференный HEPES [$\text{pH}=7,4$] и содержащий 0,1% глюкозы), подвергнутой механическому воздействию путем постоянной ротации в течение 30 мин при 1500 об/мин. Результат выражали в виде % гемолизованных клеток после механического воздействия, принимая за 100% гемолиза содержание свободного гемоглобина в 2% гемолизате эритроцитов (дилуент — дистиллированная вода). Липиды эритроцитарной мембраны экстрагировали из отмытых эритроцитов в смеси хлороформ–метанол–вода (2:1:0,8) [10]. После выпаривания экстрактов определяли концентрацию фосфолипидов (ФЛ) по содержанию неорганического фосфора [10] и уровень общего холестерина (ХС) с использованием диагностического набора «Новохол А» (Вектор-Бест, Новосибирск). Результаты выражали в ммоль фосфолипидов или холестерина на 1 л эритроцитарной массы. Исследование сорбционной емкости мембраны эритроцитов по отношению к витальным красителям проводили путем инкубации суспензии эритроцитов в 0,025% изотоническом растворе метиленового синего [11], способного проникать внутрь клетки или адсорбироваться на ее поверхности. Результат выражали в % поглощенного красителя. В лизате эритроцитов (соотношение эритроциты и гипоосмолярного 10 мМ трис-НСl-буфера ($\text{pH}=7,4$), содержащего 40 мМ ЭДТА, 1:9) определяли концентрацию ТБК-активных продуктов в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [10], представляя результат в мкмоль/л эритроцитарной массы. Все исследования проводили двукратно: непосредственно до операции и в постперфузионном периоде через 1 ч после нейтрализации гепарина адекватной дозой протамина сульфата.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое (\bar{X}) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыборочных величин проводили с использованием t -критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок, непараметрических критериев Манна–Уитни (для независимых выборок) и Вилкоксона (для зависимых выборок). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Оценку взаимосвязей изучаемых величин проводили путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена, величину которого считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение интенсивности внутрисосудистого гемолиза у кардиохирургических больных констатировало высокий уровень гемоглобинемии как до, так и после операции в условиях ИК ($p_k < 0,05$; табл. 1). После хирургического вмешательства концентрация свободного гемоглобина в плазме крови у пациентов с выраженной гемоглобинемией превышала таковую у лиц с умеренной гемоглобинемией в 3,43 раза ($p_2 < 0,001$), в то время как до операции была сопоставимой. Данный факт отчетливо демонстрирует вариабельность внутрисосудистого гемолиза у кардиохирургических больных после операции с ИК.

Действительно, по данным разных авторов, концентрация свободного гемоглобина в плазме крови после операций на остановленном сердце регистрируется

Таблица 1. Концентрация свободного гемоглобина в плазме крови, механическая резистентность эритроцитов и структурная характеристика их мембраны у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), оперированных в условиях искусственного кровообращения ($M \pm n$)

Группы обследованных лиц		Концентрация свободного гемоглобина в плазме крови, мг/дл	Механическая резистентность эритроцитов, % гемолизированных клеток	Фосфолипиды (ммоль/л)	Холестерин/фосфолипиды
Здоровые доноры, n=20		5,87±0,93	2,82±0,44	2,04±0,04	0,88±0,04
Больные ИБС с умеренным постперфузионным гемолизом, n=52	До операции	9,23±1,02 pк<0,05	3,93±0,63 pк<0,05	1,41±0,04 pк<0,001	1,52±0,12 pк<0,001
	После операции	23,05±2,46 pк<0,05 p1<0,001	5,65±0,67 pк<0,05 p1<0,05	1,71±0,12 pк<0,01 p1<0,05	1,21±0,06 pк<0,001
Больные ИБС с выраженным постперфузионным гемолизом, n=23	До операции	11,49±0,82 pк<0,05	3,32±0,95	1,64±0,16 pк<0,001 p2<0,05	1,16±0,11 pк<0,01 p2<0,01
	После операции	78,97±12,15 pк<0,05 p1<0,05 p2<0,001	5,52±1,10 pк<0,05 p1<0,05	1,34±0,13 pк<0,001	1,40±0,08 pк<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_к — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров, p₁ — у кардиохирургических больных до и после операции, p₂ — у больных с умеренным и выраженным гемолизом на соответствующем этапе исследования.

в широких пределах — от 2,5 [2] до 1000 мг/дл [3]. Это может быть вызвано особенностями перфузионного оборудования и методик, применяемых в различных кардиохирургических клиниках. Между тем, настоящее исследование показало, что гемолитические реакции, индуцированные ИК, носят индивидуальный характер, поскольку у больных с умеренным и выраженным гемолизом экстракорпоральная перфузия выполнялась с помощью одинаковых перфузионных систем, аппаратов ИК и оксигенаторов. Интересно, что в группах больных с умеренным и выраженным гемолизом параметры перфузии (объемная скорость перфузии — 5,46±0,48 и 5,19±0,62 л/мин, длительность ИК — 119,82±14,06 и 131,23±14,58 мин), определяющие динамические характеристики потока крови в экстракорпоральном контуре и интенсивность сдвиговой нагрузки, были равными.

Исходя из концепции о ведущей роли механического фактора в интраоперационной гибели эритроцитов, неоднозначность гемолитических реакций на фоне равного деформирующего воздействия извне может быть обусловлена изменениями механических свойств самих клеток больного. В связи с этим у пациентов с выраженной гемоглобинемией закономерно было бы ожидать низкую механическую резистентность эритроцитов до и/или после операции. Однако у данной категории больных механическая стойкость клеток накануне хирургического вмешательства определялась в пределах нормы (в отличие от пациентов, проявляющих умеренный гемолиз) при низкой механической резистентности эритроцитов (см. табл. 1). Течение постперфузионного периода характеризовалось угнетением механической стойкости клеток красной крови в обеих группах обследованных пациентов в равной степени, что соответствует данным литературы и может быть вызвано сублетальными повреждениями эритроцитов во время ИК [5].

Как известно, пониженная устойчивость эритроцитов к механическому воздействию на фоне атерогенеза обусловлена нарушением деформируемости клеток вследствие избыточной сорбции ХС на мембране эритроцитов и окислительной модификацией ее структур [12]. Изучение структурной организации мембраны эритроцитов продемонстрировало одинаково высокое содержание холесте-

рина (в среднем 2,04±0,12 ммоль/л; p_к<0,001) у больных ИБС обеих групп исследования, которое после операции существенно не изменялось. Недостаточное содержание ФЛ и высокое ХС/ФЛ-соотношение в мембране красных клеток крови было выявлено у всех больных ИБС как до, так и после операции (см. табл. 1). Данное явление связано, по-видимому, с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов при атеросклерозе, в результате чего происходит взаимодействие свободных радикалов с ФЛ клеточных мембран, обеднение их фосфолипидами и потенцирование роста соотношения ХС/ФЛ в эритроцитах [12].

Соотношение ХС/ФЛ в мембране эритроцитов после операции достоверно не изменялось, хотя до ее проведения этот показатель был ниже у больных с выраженным постперфузионным гемолизом (см. табл. 1). Интересно, что после хирургического вмешательства концентрация ФЛ в мембране эритроцитов у пациентов с умеренным гемолизом возростала (по сравнению с предоперационным этапом), тогда как в группе пациентов с выраженной гемоглобинемией оставалась неизменной, проявляя лишь тенденцию к снижению (см. табл. 1). Учитывая, что эритроциты лишены способности синтезировать ФЛ, то увеличение их содержания в мембране после операции, вероятно, связано с мобилизацией молодых форм эритроцитов (ретикулоцитов), составляющих костномозговой резерв клеток красной крови [13].

Изучение количества ретикулоцитов в крови у больных с умеренным гемолизом подтвердило положительную динамику показателя в постперфузионном периоде по сравнению с дооперационными значениями (табл. 2). При этом развитие выраженной гемоглобинемии не сопровождалось статистически значимыми изменениями уровня ретикулоцитов в крови после операции, что свидетельствует о сокращении костномозгового пула молодых форм эритроцитов еще до хирургического вмешательства. Действительно, в дооперационном периоде у больных с выраженным постперфузионным гемолизом обнаруживался ретикулоцитоз, отражающий ускоренную элиминацию эритроидных клеток из костного мозга. В связи с этим циркуляция в крови более молодой популяции эритроцитов у больных с выраженным гемолизом объяс-

Таблица 2. Содержание ретикулоцитов в крови, сорбционная емкость и концентрация ТБК-активных продуктов в эритроцитах у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), оперированных в условиях искусственного кровообращения ($X \pm m$)

Группы обследованных лиц		Содержание ретикулоцитов в крови, ‰	Сорбционная емкость эритроцитов, %	Концентрация ТБК-активных продуктов в эритроцитах, мкмоль/л
Здоровые доноры, n=20		5,17±0,63	51,71±1,31	3,08±0,10
Больные ИБС с умеренным постперфузионным гемолизом, n=52	До операции	9,90±0,72 рк<0,01	40,067±4,99 рк<0,05	7,45±0,63 рк<0,001
	После операции	17,91±0,98 рк<0,001 р1<0,05	51,91±4,52 р1<0,05	7,72±0,55 рк<0,001
Больные ИБС с выраженным постперфузионным гемолизом, n=23	До операции	11,80±0,95 рк<0,01	55,44±6,51 рк<0,05 р2<0,05	6,94±0,77 рк<0,001
	После операции	15,06±0,93 рк<0,01	58,64±6,59 рк<0,05 р1<0,05	9,75±1,18 рк<0,001 р1<0,05 р2<0,05

Примечание. ТБК — тиобарбитуровая кислота.

18

няет их нормальную механическую резистентность и «неглубокий» дефицит мембранных ФЛ на фоне атеросклеротического процесса. Усиление эритропоэтической функции костного мозга у лиц обеих категорий, по всей видимости, обусловлено циркуляторной гипоксией на фоне ИБС, нарушением реологических свойств эритроцитов и ускоренным их разрушением.

Вероятный механизм чрезмерной интенсификации гибели эритроцитов у пациентов с выраженной гемоглобинемией — это предсуществующий дефект красных клеток крови, заключающийся в нарушении барьерной функции мембраны эритроцитов. Так, до операции у пациентов с умеренным постперфузионным гемолизом сорбционная емкость клеток красной крови оказалась сниженной (см. табл. 2), что, очевидно, вызвано избыточной сорбцией ХС на эритроцитарной мембране на фоне атеросклероза. Развитие выраженной гемоглобинемии, наоборот, сопровождалось исходно высокими значениями показателя, что отражало повышенную проницаемость клеточной мембраны. После завершения экстракорпоральной перфузии сорбционная емкость мембраны эритроцитов еще более возростала вне зависимости от степени интраоперационной гемоглобинемии (при умеренной — до нормы, при выраженной — выше таковой), что можно объяснить как повреждением мембраны красных клеток крови во время ИК, так и выходом в кровотоки молодых форм эритроцитов, несущих меньшее количество ХС на своей поверхности.

Безусловно, исходно высокая проницаемость мембраны эритроцитов является прямым доказательством деструкции клеток во время ИК, когда предсуществующий дефект эритроцитов усугубляется за счет мощной активации системы комплемента и свободно-радикального окисления [5, 13]. Однако опосредованное влияние на гемолитическую стойкость эритроцитов у больных с выраженным постперфузионным гемолизом может оказывать и продолжительная регенерация красного роста костного мозга. Показано, что старение эритроцитов, образованных в условиях напряженного эритропоэза, сопровождается более быстрым, чем в норме, снижением активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и изменением кинетических параметров фермента, определяющего антиоксидантный статус клетки [14]. При этом интенсификация перекисного окисления липидов мембраны эритроцитов названа одним из ведущих пато-

генетических факторов интраоперационного гемолиза [5]. Тем не менее, в настоящем исследовании рост уровня ТБК-активных продуктов в эритроцитах после выполнения ИК отмечался только у больных с выраженным гемолизом. Очевидно, это связано с незрелостью систем антирадикальной защиты молодых эритроцитов, подвергающихся негативному влиянию высоких концентраций кислорода во время операции, а также действию кислородных радикалов, образующихся при реперфузии после длительной ишемии тканей [5]. Важно отметить, что в постперфузионном периоде содержание ТБК-активных продуктов в эритроцитах положительно коррелировало с уровнем свободного гемоглобина в плазме крови ($r=0,68$; $p<0,05$). Это указывает на определяющую роль процессов свободнорадикального окисления в механизмах формирования выраженного гемолиза после проведения операций в условиях ИК. Наряду с этим активация перекисного окисления липидов мембраны эритроцитов, видимо, не является причиной повышенной проницаемости последней до операции у больных с выраженным гемолизом, так как на данном этапе концентрация ТБК-активных продуктов в эритроцитах у больных с различной степенью гемолиза хотя и превышала нормальные значения, но определялась на одинаковом уровне (см. табл. 2).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных с выраженным гемолизом основным фактором ускоренной гибели эритроцитов как после, так до операции является повышенная проницаемость клеточной мембраны. При этом разрушение измененных эритроцитов на дооперационном этапе индуцирует активацию эритропоэза с поступлением в кровотоки молодых форм клеток со сниженным соотношением ХС/ФЛ (меньшим, чем у больных с умеренным гемолизом, но большим, чем в норме) и нормальной механической резистентностью, но, видимо, недостаточным антиоксидантным потенциалом. Экстремальные условия ИК потенцируют патологический процесс в клетке и выявляют скрытый дефект эритроцитов. Это приводит к интенсификации перекисного окисления липидов во время ИК и свободнорадикальному повреждению мембраны эритроцитов, что обуславливает развитие выраженного постперфузионного гемолиза. Формирование умеренной гемоглобинемии связано, очевидно, с негативным влиянием сдвиговых нагрузок в экстракорпоральном контуре на эритроциты с низкой механической резистентностью.

REFERENCES

1. Shipulin V.M., Karpov R.S. Fundamental'ny'e aspekty' lecheniia serdechnoi' nedostatochnosti v kardiokirurgii. *Tomsk: STT*. 2009. 262 s.
2. Wright G. Haemolysis during cardiopulmonary bypass: update. *Perfusion*. 2001; 16 (5): 345–351.
3. Dement'eva I.I., Morozov Iu.A., Charnaia M.A. Intraoperatsionnoe povыshenie qoncentratsii svobodnogo gemoglobina v plazme qrovi (gemoliz) v kardiokirurgii. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaia hirurgiya*. 2008; 6: 60–63.
4. Paparella D., Yau T.M., Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur. J. of Cardio-thoracic Surg*. 2002; 21 (2): 232–244.
5. Vercamest L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corporeal Technology*. 2008; 40 (4): 257–267.
6. Chumaqova S.P., Urazova O.I., Shipulin V.M. i dr. Strukturny'e osobennosti membrany' e'ritrotsitov pri postperfuzionnom gemolize razlichnoi' stepeni vy'razhennosti. *Vestnyq ural'skoi' meditsin'skoi' aqademicheskoi' nauki*. 2011; 33 (1): 73–76.
7. Dutqevich I.G. Taqtiqa e'qstrennoi' diagnostiki i lecheniia gemolicheskikh gemotransfuzionny'kh oslozhnenii'. *Vestnyq hirurgii im. I.I. Greqova*. 2007; 166 (6): 77–80.
8. Rozhdestvenskaia M.A. Opredelenie gemoglobina v plazme qon-servirovannoi' qrovi *Aqtual'ny'e voprosy' perelivaniia qrovi*. 1955; 4: 55.
9. Ganitqevich Ia.V., Chernenqo L.I. Metodiqa opredeleniia mehanicheskoi' rezistentnosti e'ritrotsitov. *Laboratornoe delo*. 1978; 2: 116–117.
10. Kamy'shniqov V.S. Spravochniq po kliniqo-biohimicheskoi' laboratornoi' diagnostiqe. *Minsk: Belarus'*. 2000; 2: 496.
11. Kopy'tova T.V. Issledovanie sorbtcionnoi' emqosti membran e'ritrotsitov dlia ocenqi haraqtera e'ndogennoi' intoqsikatcii pri dermatozakh. *Clinicheskaya laboratornaia diagnostiqe*. 2006; 1: 18–19.
12. Novitcqii' V.V., Riazantceva N.V., Stepovaia E.A. Fiziologiya i patofiziologiya e'ritrotsita. *Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta*. 2004. 202 s.
13. Andreev Iu.N., Barqagan Z.S., Bulanov A.Iu. i dr. Ruqovodstvo po gematologii. *M.: N'iudimed*. 2005; 3: 416.
14. Laqomaia Iu.A., Kolosova M.V., Titova N.M. Izuchenie svoi'stv fermentov v e'ritrotsitakh napriazhennogo e'ritropoe'za. *Rossii'skii' fiziologicheskii' zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2004; 8: 139.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чумакова Светлана Петровна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

Тел.: (3822)55-36-13, факс: (3822)53-33-09

Е-mail: Chumakova_S@mail.ru

Уразова Ольга Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

Тел.: (3822)55-36-13, факс: (3822)53-33-09

Новицкий Вячеслав Викторович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой патофизиологии и ректор ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

Тел.: (3822)55-36-13, факс: (3822)53-33-09

Шипулин Владимир Митрофанович, доктор медицинских наук, профессор научный руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии У РАМН «Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук»

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а

Тел.: (3822) 56-21-64, 8(3822)55-54-20; факс: (3822)55-54-83

Мальцева Инна Викторовна, аспирант кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

Тел.: (3822)55-36-13, факс: (3822)53-33-09

Хохлов Олег Алексеевич, аспирант кафедры патофизиологии ; ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

Тел.: (3822)55-36-13, факс: (3822)53-33-09

Емельянова Татьяна Валентиновна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, научный сотрудник У РАМН «Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук»

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а

Тел.: (3822)55-39-81, факс: (3822)55-54-83

Юрлова Оксана Владимировна, студентка VI курса кафедры биофизики медико-биологического ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

Тел.: (3822)55-36-13