

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2017
УДК 612.111.6:616-006-074
DOI:10.23888/НМЖ20173361-369

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

М.Н. МАКАРОВА, И.Д. ГРАЧЕВА, Р.А. НОВИКОВА, А.Т. КОЛЧИНА

Нижегородская государственная медицинская академия, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
603005, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

Цель исследования – изучение электрофоретической подвижности эритроцитов у пациентов при злокачественных и доброкачественных новообразованиях. Были исследованы эритроциты 25 больных злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей (рак кишечника, почки, мочевого пузыря, простаты, шейки матки) – 14 женщин, 11 мужчин в возрасте от 48 до 76 лет и 12 пациентов со злокачественными опухолями головного мозга (глиома, глиобластома, астроцитомы) – 6 женщин и 6 мужчин в возрастной категории от 39 до 53 лет, 7 больных с доброкачественными опухолями головного мозга (менингиома, субэпендимомы) – 3 женщины и 4 мужчины в возрасте от 37 до 59 лет, ранее не подвергавшихся противоопухолевому лечению. После оперативного вмешательства у онкологических больных, было проведено гистологическое исследование опухолевого материала по результатам которого была установлена стадия и злокачественность опухоли. В качестве контроля использовали кровь от 10 практически здоровых людей (5 мужчин и 5 женщин в возрастной категории от 35 до 65 лет). Группу сравнения составили больные с неонкологическими патологиями, сопоставимые по полу и возрасту: сердечно-сосудистыми (острый инфаркт миокарда, артериальная гипертония, стенокардия, миокардит, сердечная недостаточность), бронхо-легочными (хроническая обструктивная болезнь лёгких, острый бронхит, острая внебольничная пневмония), гинекологическими (угроза выкидыша, обострение хронического эндометрита, дисфункциональное маточное кровотечение), гастроэнтерологическими заболеваниями (язвенная болезнь желудка, холецистит, острый гастрит, острый панкреатит) не онкологического генеза (по 15 пациентов в каждой группе). Исследование электрофоретической подвижности эритроцитов и клинический анализ крови проводили при поступлении пациентов в стационар до начала терапевтических мероприятий. Измерение электрофоретической подвижности эритроцитов производили методом микроэлектрофореза. Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 и BIOSTAT с применением методов дисперсионного анализа. Выяснилось, что при доброкачественных опухолях как головного мозга, так и новообразованиях других локализаций, подвижность эритроцитов выше, чем при злокачественных новообразованиях, что может быть использовано для их дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: электрофоретическая подвижность эритроцитов, злокачественные новообразования головного мозга, опухоли эпителиальных тканей, канцерогенез.

USE OF ELECTROKINETIC CHARACTERISTICS OF RED BLOOD CELLS IN CANCER DIAGNOSTICS

M.N. MAKAROVA, I.D. GRACHEVA, R.A. NOVIKIVA, A.T. KOLCHINA

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin & Pozharskiy sq., 10/1,
603005, Nizhny Novgorod, Russian Federation

The purpose of research is the study of the electrophoretic mobility of red blood cells in patients with malignant and benign tumors. Were investigated in erythrocytes of 25 patients with malignant tumors of epithelial tissues (colon cancer, kidney, bladder, prostate, cervix), 14 are women, 11 men aged 48 to 76 years, and 12 patients with malignant brain tumors (glioma, glioblastoma, astrocytoma) – 6 women and 6 men in the age group of 39 to 53 years, 7 patients with benign brain tumors (meningioma, subependymoma) – 3 women and 4 men aged from 37 to 59 years, not previously exposed to cancer treatment. After surgery in cancer patients, was performed histological examination of tumor material, the results of which were mounted the stage and malignancy of the tumor. As a control used blood from 10 healthy individuals (5 men and 5 women in the age group of 35 to 65 years). The comparison group consisted of patients with non-oncological pathologies, matched by sex and age: cardiovascular (acute myocardial infarction, arterial hypertension, angina pectoris, myocarditis, heart failure), broncho-pulmonary (chronic obstructive pulmonary disease, acute bronchitis, acute community-acquired pneumonia), gynecological (threat of miscarriage, chronic endometritis exacerbation, dysfunctional uterine bleeding), gastroenterological diseases (peptic ulcer, cholecystitis, acute gastritis, acute pancreatitis) non-cancer origin (15 patients in each group). The study, of the electrophoretic mobility of red blood cells and clinical analysis of blood was performed at admission of patients to hospital before the start of therapy. Measurement of the electrophoretic mobility of red blood cells produced by microelectrophoresis. The statistical analysis was performed using the software package BIOSTAT and Statistica 6.0 with the use of methods of analysis of variance. It turned out, that benign tumors both of brain tumors and neoplasms of other locations the mobility of red blood cells is higher than in malignant tumors which can be used for their differential diagnosis.

Keywords: electrophoretic mobility of erythrocytes, malignant brain tumors, tumors of epithelial tissue, carcinogenesis.

Эффективность лечения онкологических заболеваний существенно возрастает при их выявлении на ранней стадии заболевания: так, при раке молочной железы на первой стадии излечиваются примерно 90% пациентов, на третьей стадии – 55-65%, на четвертой – менее 10%. Таким образом, раннее выявление злокачественных новообразований – важный фактор снижения смертности от данного заболевания. Однако скрининговые программы для разных типов онкологических заболеваний существенно отличаются. Разра-

ботка методики, позволяющей выявить любое злокачественное заболевание на ранней стадии, существенно повысила бы эффективность лечения и привела к снижению смертности. Также является интегральным показателем, комплексно характеризующим гомеостаз организма, поскольку любая патология или стресс, переживаемый организмом, прежде всего опосредованно влияет на мембранные системы клеток. Состояние мембраны во многом определяет протекание физиологических и биохимических процессов и,

тем самым, является исходным звеном в сложной цепи приспособительных модификаций на всех уровнях. Электрофоретическая подвижность эритроцитов (ЭФПЭ), как интегральный показатель морфофункционального состояния мембран служит индикатором состояния системы крови и организма в целом [1]. На сегодняшний день выявлены изменения ЭФПЭ крови у больных при самых разных заболеваниях [2]. Однако целесообразность использования ЭФПЭ для ранней диагностики злокачественных новообразований на сегодняшний день мало изучена.

Цель исследования

Разработка не инвазивного дооперационного способа дифференциальной диагностики злокачественности новообразований на основе анализа электрокинетических параметров эритроцитов.

Материалы и методы

В работе был проведен анализ электрофоретической подвижности эритроцитов крови 25 больных злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей (рак кишечника, почки, мочевого пузыря, простаты, шейки матки)-14 женщин, 11 мужчин в возрасте от 48 до 76 лет и 12 пациентов со злокачественными опухолями головного мозга (глиома, глиобластома, астроцитомы) – 6 женщин и 6 мужчин в возрастной категории от 39 до 53 лет, 7 больных с доброкачественными опухолями головного мозга (менингиома, субэпендимомы) – 3 женщины и 4 мужчины в возрасте от 37 до 59 лет, ранее не подвергавшихся противоопухолевому лечению. После оперативного вмешательства у онкологических больных, было проведено гистологическое исследование опухолевого материала по результатам которого была установлена стадия и злокачественность опухоли. В качестве контроля использовали кровь от 10 практически здоровых людей (5 мужчин и 5 женщин в возрастной категории от 35 до 65 лет). Группу сравнения составили больные с неонкологическими патологиями, сопоставимые по полу и возрасту: сердечно-сосудистыми (острый инфаркт миокарда,

артериальная гипертония, стенокардия, миокардит, сердечная недостаточность), бронхо-легочными (хроническая обструктивная болезнь лёгких, острый бронхит, острая внебольничная пневмония), гинекологическими (угроза выкидыша, обострение хронического эндометрита, дисфункциональное маточное кровотечение), гастроэнтерологическими заболеваниями (язвенная болезнь желудка, холецистит, острый гастрит, острый панкреатит) не онкологического генеза (по 15 пациентов в каждой группе).

Забор крови у больных и практически здоровых людей проводился из локтевой вены натощак.

Исследование ЭФПЭ и клинический анализ крови проводили при поступлении пациентов в стационар до начала терапевтических мероприятий. Измерение ЭФПЭ производили методом микроэлектрофореза [3]. В день определения ЭФПЭ готовили взвесь эритроцитов и использовали ее для измерения электрофоретической подвижности отмытых эритроцитов. Отмытые эритроциты получали трехкратным центрифугированием при 1500 об/мин в течении 10 минут с 0,9% раствором хлористого натрия. Суспензию клеток разводили в 10 мМтрис HCl буфере (pH 7,4) и измеряли ЭФПЭ методом микроэлектрофореза в горизонтальной микрокамере при силе тока 12-15 мА.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 и BIOSTAT с применением методов дисперсионного анализа. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При патологиях не онкологического генеза ЭФПЭ была снижена относительно уровня физиологической нормы ($1,75 \pm 0,04$ мкм·см/В·с): при сердечно-сосудистых заболеваниях на 30% ($1,22 \pm 0,07$); при пульмонологических заболеваниях на 38% ($1,09 \pm 0,09$); при гинекологических заболеваниях на 34% ($1,15 \pm 0,06$); при гастроэнтерологических заболеваниях на 30% ($1,22 \pm 0,02$). Значительно более сильное снижение дан-

ного параметра наблюдалось у пациентов с онкологическими заболеваниями – более, чем в 2 раза (на 59%) ($0,72 \pm 0,12$).

В ходе проведенного исследования была выявлена общая тенденция снижения электрофоретической подвижности эритроцитов при патологиях разного гене-

за (рис. 1). Однако наиболее значимые изменения данного показателя регистрировались у пациентов с онкологическими заболеваниями, что выражалось снижением данного показателя более чем на 30% по сравнению с патологиями не онкологического характера заболевания.

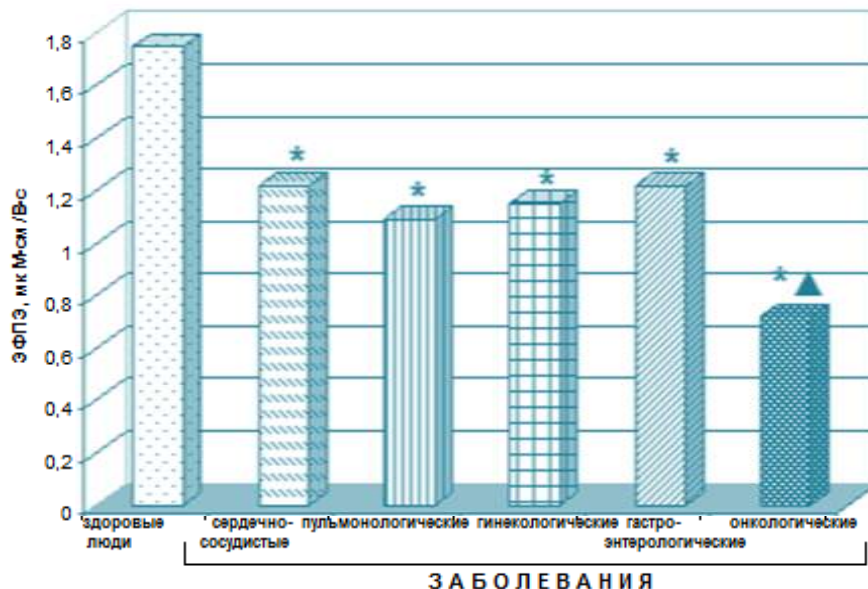


Рис. 1. Уровень электрофоретической подвижности эритроцитов у пациентов с [■]-сердечно-сосудистыми, [▨]-пульмонологическими, [▧]-гинекологическими, [▩]-гастроэнтерологическими и [▣]-онкологическими заболеваниями по сравнению со здоровыми людьми-[□]

*- различия с показателями контрольной группы достоверны ($p < 0,05$)

▲ - различия с показателями между группами достоверны ($p < 0,05$)

Анализируя полученные показатели, следует пролагать, что изменения ЭФПЭ опосредованы модификацией белок-липидной структуры их мембран. Диссоциация кислотных и основных групп поверхности мембраны создает мозаику отрицательных и положительных зарядов, но вследствие преобладания кислотных групп, эритроцит несет на своей поверхности избыточный отрицательный заряд. В формировании отрицательного заряда наружной поверхности мембраны эритроцита участвуют N-ацетилнейраминная кислота, содержащаяся в гликопротеинах и гликолипидах; COOH группы аспарагиновой и глутаминовой кислот и кислых фосфолипидов, что составляет $1,6 \times 10^7$ от-

рицательно заряженных групп на клетку [4]. Положительный заряд создается аминокислотными группами белковых цепей; имидазольными группами гистидиновых остатков; фосфо- и гликолипидными атомами азота и аммонийными группами холинов. Количество положительно заряженных групп на поверхности клетки является незначительным (9×10^5 на клетку), по сравнению с отрицательными ионогенными группами [5].

Полученные результаты о снижении ЭФПЭ при патологиях неонкологического генеза сочетаются с данными литературы об однообразной реакции ЭФПЭ (ее снижении) при разных видах патологии у человека [6]. Снижение ЭФПЭ, проявляю-

щееся при разных заболеваниях, вероятно, является закономерным изменением в ответ на текущий патологический процесс, который может рассматриваться как длительно действующий стрессовый фактор [7]. При этом показано [8], что изменения ЭФПЭ связаны с развитием стресс-реакции и зависят от включения стресс-реализующих систем организма. Первая реакция системы крови на стресс определяется активацией симпато-адреналовой системы организма, сопровождается появлением в крови дигоксин-подобного фактора и адреналина, изменением состава фосфолипидов и активности Na^+, K^+ -АТФазы мембраны, накоплением Ca^{2+} в цитозоле клетки. Рост Ca^{2+} приводит к активации фосфолипаз [9].

Активация фосфолипаз и усиление липолиза вызывает накопление жирных кислот, которые перетурбируют структуру липидного бислоя и распределяясь по обе стороны бислоевой липидной мембраны, изменяют потенциал в поверхностном слое [10]. Кроме того, активация процессов перекисного окисления липидов и увеличение концентрации внутриклеточного кальция приводит к увеличению относительной микровязкости липидного слоя мембран, к изменению характера межмолекулярных взаимодействий интегральных белков и белков цитоскелета [11], к удалению сиалогликопротеинов (белков, несущих основной отрицательный заряд эритроцитарной мембраны) из фосфолипидного слоя, что, по всей видимости, определяет уменьшение суммарного поверхностного заряда и их ЭФПЭ.

Механизм изменения электроотрицательности эритроцитов при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей также может быть связан с перераспределением заряда мембраны вследствие изменения белок-липидной составляющей мембраны. Так, показано [12], что развитие опухолевого процесса приводит к изменениям липидного спектра мембран эритроцитов: увеличение содержания холестерина и лизофосфатидилхолина при одновременном снижении коли-

чества общих липидов и относительного содержания арахидоновой кислоты во фракциях фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина. Кроме того, наблюдается снижение количества легко окисляемых фосфолипидов: фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, кардиолипина, фосфатидилинозита. Данные нарушения могут быть обусловлены активацией перекисного окисления липидов при новообразованиях. Усиление процессов перекисного окисления липидов может оказывать влияние непосредственно на белковые компоненты мембран путем ослабления липид-белковых взаимодействий и образования поперечных белковых "сшивок" [13]. Обнаружено снижение концентрации SH-групп и высокомолекулярных полипептидов при одновременном нарастании количества низкомолекулярных белков в эритроцитах при раке [14]. Все вышеперечисленное может приводить к увеличению вязкости липидного бислоя мембран, изменению активности мембраносвязанных ферментов и, соответственно, нарушению электрокинетических характеристик эритроцитов.

Анализ ЭФПЭ в зависимости от стадии онкологического заболевания выявил резкое снижение данного показателя на начальном этапе: при I ($0,62 \pm 0,024$) и II ($0,69 \pm 0,044$) стадиях и менее значительном, но достоверном отличии от уровня у здоровых людей при терминальных стадиях: III ($0,86 \pm 0,29$) и особенно IV ($1,11 \pm 0,37$). Интересно, что обнаружено статистически значимое различие уровня ЭФПЭ при I и стадиях IV злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей (рис. 2).

По всей видимости, снижение ЭФПЭ наиболее выражено в острый период заболевания, что сочетается с усилением активности симпатоадреналовой системы. При этом степень изменения ЭФПЭ зависит от степени дизадаптации организма. Результаты свидетельствуют, что заболевания не онкологического генеза (в период обострения) вызывают снижение ЭФПЭ не превышающие 50% от средних значений физиологической нормы, тогда как дизадаптация, развивающаяся на фоне



Рис. 2. Электрофоретическая подвижность эритроцитов у пациентов при различных стадиях злокачественных новообразований эпителиальных тканей: ■- I стадия, ▨- II стадия, ▩- III стадия, ▪- IV стадия онкологическими заболеваниями по сравнению со здоровыми людьми-□

*- различия с показателями контрольной группы достоверны ($p < 0,05$)
▲ - различия с показателями между группами достоверны ($p < 0,05$)

злокачественных новообразований, приводит к более значительному снижению ЭФПЭ (снижение более 50%). При этом в процессе хронического стресса, в частности, при развитии онкологии, возможно вовлечение гипофизарно-надпочечникового звена стресс-реализующих систем организма, что и приводит к частичному увеличению ЭФПЭ.

При сравнении электрофоретической подвижности эритроцитов при злокачественных и доброкачественных опухолях головного мозга, было выявлено более значительное нарушение электрокинетических свойств эритроцитов при злокачественных новообразованиях ($0,90 \pm 0,05$ мкм·см/В·с), чем при доброкачественных новообразованиях головного мозга ($1,06 \pm 0,06$ мкм·см/В·с) (рис. 3).

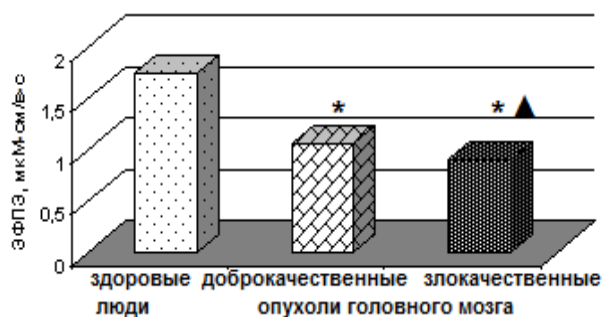


Рис. 3. Электрофоретическая подвижность эритроцитов у пациентов при злокачественных ▪ и доброкачественных ▨ опухолях головного мозга по сравнению со здоровыми людьми-□

*- различия с показателями контрольной группы достоверны ($p < 0,05$)
▲ - различия с показателями между группами достоверны ($p < 0,05$)

Выводы

Развитие злокачественных новообразований различных локализаций сопровождается значительно более выраженным снижением электрофоретической подвижности

эритроцитов (более чем на 50% от средних значений физиологической нормы), в отличие от заболеваний неонкологического генеза. Наиболее значительное изменение электрокинетических свойств эритроцитов на-

блюдается на начальных стадиях канцерогенеза. При злокачественных опухолях головного мозга подвижность эритроцитов ниже, чем при доброкачественных новообразованиях. Электрофоретическая подвижность

эритроцитов может быть использована для ранней диагностики опухолей эпителиальных тканей и дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга.

*Работа осуществлена при поддержке гранта
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Фонд содействия развития малых форм предприятий
в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям),
№ 3804ГУ1/2014 (код 0005652) от 29.10.2014.*

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Крылов В.Н., Дерюгина А.В. Типовые изменения электрофоретической подвижности эритроцитов при стрессовых воздействиях // Бюлл. экп. биол. и мед. 2005. Т. 136, №4. С. 364-366.
2. Aki A., Nihei Y., Asai H., Ukai T., Marimoto H., Nakajima Y., Hanajiri T., Maekawa T. Detection of surface immunoreactions on individual cells by electrophoretic mobility measurement in a micro-channel// Sensor. Actuat. B: Chem. 2008. Vol. 131. P. 285-289.
3. Бирюкова Л.С., Пурло Н.В., Козинец Г.И. Морфофункциональные свойства эритроцитов у больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности, получающих заместительное лечение программным гемодиализом и эритропоэтином // Нефрология и диализ. 2003. Т. 5, №1. С. 43-49.
4. Козинец Г.И., Попова О.В., Будник М.И., Шмаров Д.А., Погорелов В. М., Проценко Д.Д. Электрический заряд клеток крови. М: Практическая медицина, 2007. 208 с.
5. Харамоненко С.С., Ракитянская А.А. Электрофорез клеток крови в норме и при патологии. Минск: Беларусь, 1974. 144 с.
6. Petelska A.D., Figaszewski Z.A. Effect of pH on the interfacial tension of bilayer lipid membrane formed from phosphatidylcholine or phosphatidylserine // Biochem., Biophys. Acta. 2002. Vol. 1561. P. 131-146.
7. Seaman G.V.F., Walter H., Krob E.J., Tambiyn C.H. Surface alterations of erythrocytes with cell age // Bioch. and bioph. reserch communications. 1983. Vol. 97. P. 107-113.
8. Аладашвили Н.З., Сарычева Т.Г., Попова О.В., Чернов В.М., Козинец Г.И. Электрофоретическая подвижность эритроцитов у детей с заболеваниями органов дыхания // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003. Т. 2, №4. С. 36-39.
9. Dobrzynska I., Szachowicz-Petelska B., Skrzydlewska E., Figaszewski Z.A. Protective effect of green tea on electric properties of rat erythrocytes membrane during ethanol intoxication // Journal of Environmental Biology. 2006. Vol. 27, №2. P. 161-166.
10. Kaiser M.M. Adaptation to stress in physical and mental illness. Proceedings of the International society for adaptive medicine (ISAM) / VIII World Congress. Moscow. 2006. P. 136.
11. Крылов В.Н., Дерюгина А.В. Изменение электрофоретической подвижности изолированных эритроцитов при действии стресс-факторов // Гематология и трансфузиология. 2011. №5. С. 18-21.
12. Матвеев А.Г. Феномен цитотоксичности и механизмы повреждения нейронов новой коры при гипоксии и ишемии // Медицинский журнал. 2004. №2. С. 18-23.
13. Li Y., Yu B. Z., Zhu H., Jain M.K., Tsai M.D. Phospholipase A2 engineering. Structural and functional roles of the highly conserved active site residue aspartate-49 // Biochemistry. 1994. Vol. 33, №49. P. 14714-14722.
14. Nakao M. New insights into regulation of erythrocyte shape // Current Opin-

ion Hematology. 2002. Vol. 9. P. 127-132.

15. Баженова Н.Г. Роль липидного спектра мембран в нарушении поверхностной архитектоники эритроцитов у больных злокачественными новообразованиями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск. 1997. 20 с.

16. Caraceni, P., Maria, N.D., Ryu, H.S., Colatoni, A., Roberts, L., Maitt, M.L., Pye, Q., Bernardi, M., Thiel, D.H.V., Floyd, R.A. Proteins but not nucleic acids are molecular targets for the free radical attack during reoxygenation of rat hepatocytes // *Free Rad. Biol. Med.* 1997. Vol. 23. P. 339-344.

17. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Гольдберг В.Е. и др. Эритроциты и злокачественные новообразования. Томск: STT, 2000. 288 с.

References

1. Krylov VN, Deryugina AV. Tipovye izmeneniya ehlektroforeticheskoy podvizhnosti ehritroцитов pri stressovyh vozdeystviyah [Typical changes in the electrophoretic mobility of erythrocytes under stress conditions]. *Byull. ehkp. biol. i med. [Bull. EKP. Biol. and med]*. 2005; (136) 4: 364-6. (in Russian)

2. Aki A, Nihei Y, Asai H, Ukai T, Marimoto H, Nakajima Y, Hanajiri T, Maekawa T. Detection of surface immunoreactions on individual cells by electrophoretic mobility measurement in a micro-channel. *Sensor. Actuat. B: Chem.* 2008; 131: 285-9.

3. Biryukova LS, Purlo N In, Kozinets GI. Morfofunkcional'nye svoystva ehritroцитов u bol'nyh v terminal'noj stadii hronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti, poluchayushchih zamestitel'noe lechenie programmym gemodializom i ehritropoehthinom [The Morphofunctional properties of erythrocytes in patients with end-stage chronic renal failure receiving substitution treatment program hemodialysis and erythropoietin]. *Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis]*. 2003; (5) 1: 43-9. (in Russian)

4. Kozinets GI, Popova OV, Budnik MI, Shmarov DA, Pogorelov VM, Protsenko D. Ehlektricheskij zaryad kletok krovi [Electrical charge of blood cells]. M: Practical medicine, 2007. 208 p. (in Russian)

5. Hramonenko SS, Rakityanskaya AA. Ehlektroforez kletok krovi v norme i pri patologii [Electrophoresis of blood cells in norm and at a pathology]. Minsk: Belarus, 1974. 144 p. (in Russian)

6. Petelska AD, Figaszewski ZA. Effect of pH on the interfacial tension of bilayer lipid membrane formed from phosphatidylcholine or phosphatidylserine. *Biochem., Biophys. Acta.* 2002; 1561: 131-46.

7. Seaman GVF, Walter H, Krob EJ, Tambiyn CH. Surface alterations of erythrocytes with cell age. *Bioch. and bioph. reserch communications.* 1983; 97: 107-13.

8. Aladashvili NZ, Sarycheva TG, Popova OV, Chernov VM, Kozinets G I. Ehlektroforeticheskaya podvizhnost' ehritroцитов u detej s zabolevaniyami organov dyhaniya [Electrophoretic mobility of erythrocytes in children with diseases of respiratory organs] *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii [Problems of Hematology, Oncology and immunopathology in Pediatrics]*. 2003; (2) 4: 36-9. (in Russian)

9. Dobrzynska I, Szachowicz-Petelska B, Skrzydlewska E, Figaszewski ZA. Protective effect of green tea on electric properties of rat erythrocytes membrane during ethanol intoxication. *Journal of Environmental Biology.* 2006; (27) 2: 161-6.

10. Kaiser MM. Adaptation to stress in physical and mental illness. Proceedings of the International society for adaptive medicine. (ISAM) VIII World Congress. Moscow. 2006. P. 136.

11. Krylov VN, Deryugina AV. Izmenenie ehlektroforeticheskoy podvizhnosti izolirovannyh ehritroцитов pri deystvii stress-faktorov [Changes in the electrophoretic mobility of isolated erythrocytes in the presence of stress factors]. *Gematologiya i transfuziologiya [Hematology and Transfusiology]*. 2011; 5: 18-21. (in Russian)

12. Matveev AG. Fenomen citotoksichnosti i mekhanizmy povrezhdeniya nejronov novoj kory pri gipoksii i ishemii [The Phenomenon of cytotoxicity and mechanisms of damage to neurons of the neocortex during hypoxia and ischemia].

Medicinskij zhurnal [Medical journal]. 2004; 2: 18-23. (in Russian)

13. Li Y, Yu BZ, Zhu H, Jain MK, Tsai MD. Phospholipase A2 engineering. Structural and functional roles of the highly conserved active site residue aspartate – 49. *Biochemistry*. 1994; (33) 49: 14714-22.

14. Nakao M. New insights into regulation of erythrocyte shape. *Current Opinion Hematology*. 2002; 9: 127-32.

15. Bazhenova NG. Rol' lipidnogo spektra membran v narushenii poverhnostnoj arhitektoniki ehritocitov u bol'nyh zlokachestvennymi novoobrazovaniyami [The role of lipid membranes in the violation of sur-

face architectonics of erythrocytes in patients with malignant tumors]. Abstract. Diss..Cand. med. Sciences. Tomsk, 1997. 20 p. (in Russian)

16. Caraceni P, Maria ND, Ryu HS, Colatoni A, Roberts L, Maitt ML, Pye Q, Bernardi M, Thiel DHV, Floyd RA. Proteins but not nucleic acids are molecular targets for the free radical attack during reoxygenation of rat hepatocytes. *Free Rad. Biol. Med.* 1997; 23: 339-44.

17. Novitskiy VV, Stepovaya EA, Goldberg VE. [et al.] Ehritocity i zlokachestvennye novoobrazovaniya [Red blood cells and malignant neoplasms]. Tomsk: STT, 2000. 288 p. (in Russian)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Грачева И.Д. – студентка 2 курса лечебного факультета, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород.

E-mail: ira.gra4yova@yandex.ru

Макарова М.Н. – студентка 5 курса лечебного факультета, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород.

E-mail: makarova_mariya_94@mail.ru

Новикова Р.А. – студентка 3 курса лечебного факультета, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород.

E-mail: regina30.29.28@gmail.com

Колчина А.Т. – ученица 11 класса МБОУ «Лицей №40» г. Нижнего Новгорода.

E-mail: kolchina.a.t@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Gracheva I.D. – 2nd year student of the medical faculty of the Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod.

E-mail: ira.gra4yova@yandex.ru

Makarova M.N. – 5-year student of the medical faculty of the Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod.

E-mail: makarova_mariya_94@mail.ru

Novikova R.A. – the 3rd year student of the medical faculty of the Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod.

E-mail: regina30.29.28@gmail.com

Kolchina A.T. – grade 11 student MBOU "School №40" Nizhny Novgorod.

E-mail: kolchina.a.t@mail.ru