

Г.Ф. Лескова¹, Г.Н. Крыжановский¹, В.И. Швец^{1,2}, Ю.М. Краснопольский³

Лечебное воздействие липосом при геморрагическом шоке (экспериментальное исследование)

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова», 119571, Москва, пр. Вернадского, 86

³ Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», Украина, 61002, Харьков, ул. Фрунзе, 21

В опытах на кошках, переживающих геморрагический шок, установлено корректирующее воздействие фосфатидилхолин-содержащих липосом на структуру легких, печени, головного мозга и селезенки. Показано, что липосомы обладают антиоксидантным действием и способны восстанавливать поврежденный фосфолипидный бислой клеточных мембран. Применение липосом на поздней стадии геморрагического шока вызывает в среднем в течение 30 мин повышение артериального давления в среднем до 70 мм рт.ст. (до уровня, при котором прекращается дальнейшее разрушение клеток). Стабилизацию артериального давления на субнормальном уровне наблюдали в среднем в течение 4 ч. Продолжительность жизни животных увеличилась в среднем на 7 часов. Липосомы применяются в небольшом объеме (1 мл/кг) и могут быть использованы для оказания первой медицинской помощи на ранних и поздних стадиях геморрагического шока, а также в комплексной терапии геморрагического шока.

Ключевые слова: геморрагический шок, фосфатидилхолин, липосомы

G.F. Leskova¹, G.N. Kryzhanovskij¹, V.I. Shvets^{1,2}, U.M. Krasnopolsky³

The treat effect of liposomes during haemorrhagic shock (experimental research)

¹ The Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS, 8, Baltiyskaya str., 125315, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow University of Fine Chemical Technology, 86, Prospect Vernadskogo, Moscow, 117571, Russia

³ Kharkiv Polytechnic Institute, 21, Frunze str., 61002, Kharkiv, Ukraine

In experiences on the cats subjected to haemorrhagic shock, it is established the correction effect of phosphatidylcholine-containing liposomes on structure of lungs, a liver, a brain and a spleen. It is shown, that liposomes possess antioxidant action and are capable to restore the damaged phospholipid bilayer of cellular membranes. Application of liposomes at a late stage of haemorrhagic shock causes on the average during 30 mines increase of arterial pressure on the average to 70 mm hg (to level at which the further destruction of cells stops). Stabilisation of arterial pressure at sub-normal level observed on the average during 4 ч. Animals viability increased on the average at 7 o'clock. Liposomes applied in small volume (1 ml/kg) and can be used for rendering of the first medical aid at early and late stages of haemorrhagic shock, and also in complex therapy of haemorrhagic shock.

Key words: haemorrhagic shock, phosphatidylcholine, liposomes

Проблема геморрагического шока остается одной из актуальных областей современной медицинской науки и практического здравоохранения. Несмотря на то, что в последние десятилетия имели место значительные достижения в области хирургии, реаниматологии и трансфузиологии, массивная потеря крови является основной причиной летальности при сложных хирургических операциях, некоторых заболеваниях, ранениях и травмах [12, 14]. В акушерской практике с кровотечениями связано 20—25% материнской смертности

[11]. Особенную важность проблема массивной потери крови, сопровождающейся геморрагическим шоком, приобретает в военно-полевой хирургии, учитывая, что большинство раненых поступает в позднем периоде шока, когда общепринятые методы лечения, в том числе и массивная трансфузионно-инфузионная терапия, часто оказываются неэффективными. В связи с вышесказанным возникает необходимость дальнейшего изучения механизмов шокогенных повреждений и поиска лечебных мероприятий, направленных на существенное повышение эффективности терапии вызванного массивной кровопотерей геморрагического шока, прежде всего, в его позднем периоде.

Для корреспонденции: Лескова Галина Федоровна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. комбинированных повреждений и шока ФГБУ «НИИОПП» РАМН. E-mail: niiopp@mail.ru

Следует отметить, что хотя повреждения, вызванные шоком, имеют место как на системном, так и на клеточном уровнях, в конечном счете именно гибель клеток определяет его исход. Существенной характеристикой, определяющей функциональную активность клеток органов и тканей, является структура их мембран и, в частности, фосфолипидный (ФЛ) состав последних, поскольку с ФЛ связан ряд важнейших клеточных функций. Установлено, что в условиях геморрагического шока повреждение клеточных мембран определяется зачастую прогрессивным падением содержания фосфатидилхолина (ФХ) [7—10]. В связи с этим и с учетом антиоксидантных свойств ФХ [2] были предприняты исследования, направленные на восстановление уровня ФХ в мембранах и снижение активации свободнорадикальных процессов путем введения в организм кошек, переживающих геморрагический шок, ФХ-липосом. Учитывая, что в отличие от других видов шока (травматического, эндотоксического) геморрагический шок вызывает снижение уровня липидов крови [6], полагали, что в условиях геморрагического шока частичный гидролиз ФХ в кровеносном русле с освобождением свободных жирных кислот не приведет к отрицательным побочным явлениям. Следует отметить, что липосомы широко используются в медицинских и биологических исследованиях. Установлена эффективность их клинического применения [1, 3, 16].

Методика

Опыты выполнены на 152 кошках массой $3,0 \pm 0,5$ кг под нембуталовым наркозом (40 мг/кг внутривенно). Усыпление животных проводили внутривенным введением нембутала в дозе 90 мг/кг. В первой серии опытов изучали влияние липосом на динамику системного артериального давления у кошек с геморрагическим шоком и на их выживаемость. Геморрагический шок воспроизводили по методу Уиггера—Файна в течение 2 ч (артериальное давление снижали до 40 мм рт. ст. в течение 30—40 мин и поддерживали его на этом уровне в течение 1,5 ч, после чего прерывали сообщение между сосудистым руслом и резервуаром для кровопускания). Липосомы, приготовленные по методу [9], в дозе 1 мл/кг вводили в/в через 2 ч от начала кровопотери. Использовали два вида липосом: свежеприготовленные (ФХ-липосомы) и стабилизированные, хранившиеся перед употреблением в течение 12 мес. при температуре -18°C (СТ-липосомы). Во второй серии опытов было проведено гистологическое изучение состояния органов (легких, печени, головного мозга, селезенки, почек и сердца). Воспроизведение геморрагического шока и воздействие липосомами проводили по указанной выше схеме.

Из подопытных кошек составили 3 группы:

- 1-я группа — геморрагический шок (павшие);
- 2-я группа — геморрагический шок с лечением ФХ-липосомами и усыплением нембуталом через 70 мин после введения липосом (в срок, составлявший среднюю продолжительность жизни нелеченых животных);
- 3-я группа — геморрагический шок с лечением ФХ-липосомами и усыплением нембуталом через 8 ч после введения липосом (в срок, составлявший среднюю продолжительность жизни леченых животных).

Материал для гистологического исследования собирали при полном системном вскрытии по Шору. Методом световой микроскопии исследованы замороженные срезы легких, печени, селезенки, почек и сердца, окрашенные по Гольдману гематоксилином-эозином и пикрофуксином-фуксиленом по Харту, а также срезы головного мозга, окрашенные по Нислю. В третьей серии опытов изучали биохимические показатели. Подопытные животные были разделены на следующие группы: 1 — интактные кошки, которым вводили гепарин в дозе 2000 ЕД/кг, использовавшийся при моделировании геморрагического шока (контроль); у кошек 2-й группы воспроизводили геморрагический шок в течение 1,5 ч (артериальное давление снижали в течение 30 — 40 мин до 40 мм рт.ст. и поддерживали его на этом уровне 1 ч); у кошек 3 группы воспроизводили геморрагический шок по указанной выше схеме, но через 30 мин от начала кровопотери в/в в дозе 1 мл/кг вводили ФХ-липосомы. Кровопотеря у кошек, произведенная в течение 1,5 ч, составила $3,6 \pm 0,1$ % к массе тела, а в течение 2 ч — $3,9 \pm 0,2$ %. Для биохимических исследований отбирали ткани печени и головного мозга после усыпления животных нембуталом. Плазматические мембраны клеток печени выделяли по методу [13] в модификации [15]. В основу использовавшегося метода выделения митохондрий головного мозга положены работы [19] и [17]. Выделение мембран митохондрий головного мозга проводили по методу [18]. Общие липиды из выделенных мембран экстрагировали по Фолчу. Фосфолипиды (ФЛ) разделяли на фракции с помощью тонкослойной хроматографии [4]. Хроматограммы денситометрировали на «Chromoscan-201» фирмы «Jouce-Loebl» (Великобритания). Обсчет денситограмм проводили на полуавтоматическом анализаторе изображений «Leitz A.S.M.» Определение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени проводили по методу [21] в модификации [5]. Содержание белка в гомогенате печени определяли по методу [20]. Липосомы готовили по методу [10]. Для оценки результатов исследований использовали метод Стюдента.

Результаты и обсуждение

У нелеченых животных, перенесших 2-часовую гипотензию, наблюдали прогрессивное снижение системного артериального давления (АД), и они погибли в среднем через 70 мин (таблица). Внутривенное введение кошкам свежеприготовленных ФХ-липосом через 2 ч от начала кровопотери вызывало повышение АД в течение 20—30 мин в среднем до 70 мм рт. ст. Далее имела место стабилизация АД на субнормальном уровне в течение 4 ч наблюдений. Продолжительность жизни таких животных составляла в среднем 8 ч. Сходные результаты получали при применении СТ-липосом.

Морфологические изменения, вызванные геморрагическим шоком, характеризовались наличием в легких альтераций в стенках альвеол и бронхиол в виде очагового лизирования выстилающего эпителия, сопровождавшихся дистелектазом. Отечная периваскулярная и перибронхиальная строма была инфильтрирована гранулоцитами. Имели место эритродиapedез, эритро- и лейкостазы в капиллярах и венах. Через 70 мин после введения ФХ-липосом животным, перенесшим 2-часовую гипотензию, проявления отека легких уменьшались. Наблюдали венулостазы, появление макрофагов в просвете альвеол. Отмечали полнокровие так называемых «широких» капилляров. При более позднем наблюдении (8 ч после введения липосом) морфологическая картина легких осложнялась появлением в просвете альвеол серозно-геморрагической эксудации.

В препаратах печени при геморрагическом шоке наблюдали запускание венул и синусоидов. В цитоплазме гепатоцитов имела место жировая и вакуолярная дистрофия. У животных, леченных ФХ-липосомами, при обоих вышеуказанных сроках наблюдений в гепатоцитах отсутствовали проявления жировой и вакуолярной дистрофии, в просвете синусоидов встречались форменные элементы крови, отек стенок микрососудов уменьшался. Вместе с тем, наблюдали некоторые признаки дисконфракции долек печени и наличие очажков лимфоидно-клеточной инфильтрации стромы. Изредка находили признаки деструкции гепатоцитов.

В препаратах головного мозга кошек, переживающих геморрагический шок, отмечали периделлюлярный отек. Наблюдали дегенеративные формы нейронов, а также выпадение последних. При лечении таких кошек ФХ-липосомами проявления отека мозга не уменьшались, однако сократилось количество безъядерных клеток.

В селезенке у кошек с геморрагическим шоком было установлено обеднение запасов эритроцитов в красной пульпе и расширение реактивных центров лимфатических фолликулов. У кошек, леченных ФХ-липосомами, в препаратах селезенки выявили отчетливое увеличение красной пульпы, характерное для синдрома усиления утилизационной функции селезенки по отношению к эритроцитам, подвергшимся патологическим изменениям. В целом, у этих живот-

Таблица

Динамика артериального давления (мм рт. ст.) у кошек, подвергнутых геморрагическому шоку

Время наблюдений, мин	Шок (n=10)	Шок + ФХ-липосомы (n=11)	Шок + СТ-липосомы (n=8)
0	40,0±0,0 (n ₁ =10)	40,0±0,0 (n ₁ =11)	40,0±0,0 (n ₁ =8)
30	30,0±2,4 (n ₁ =10)	71,8±4,0 (n ₁ =11)	63,8±4,2 (n ₁ =8)
60	19,0±5,5 (n ₁ =7)	73,6±5,9 (n ₁ =11)	67,5±7,8 (n ₁ =8)
90	9,0±4,3 (n ₁ =4)	73,9±6,9 (n ₁ =11)	65,0±9,4 (n ₁ =8)
120	5,5±3,9 (n ₁ =2)	70,0±8,4 (n ₁ =11)	61,9±10,2 (n ₁ =8)
140	0,0±0,0 (n ₁ =0)	75,7±10,8 (n ₁ =11)	61,2±9,5 (n ₁ =8)
150		77,1±10,6 (n ₁ =11)	61,9±10,0 (n ₁ =8)
180		63,6±10,3 (n ₁ =10)	59,4±10,4 (n ₁ =8)
210		62,3±8,6 (n ₁ =10)	49,4±10,6 (n ₁ =8)
240		55,9±12,0 (n ₁ =9)	45,6±11,4 (n ₁ =8)
300		43,6±12,1 (n ₁ =7)	36,2±10,9 (n ₁ =7)
360		38,2±9,2 (n ₁ =6)	26,9 + 9,7 (n ₁ =5)
420		30,9±10,7 (n ₁ =5)	21,4±10,3 (n ₁ =3)
540		25,9±9,3 (n ₁ =4)	15,4±8,0 (n ₁ =3)
660		14,0±9,4 (n ₁ =2)	5,7±4,2 (n ₁ =2)
720		6,8±6,8 (n ₁ =1)	2,8±2,8 (n ₁ =1)
900		4,5±4,5 (n ₁ =1)	0,0±0,0 (n ₁ =0)
1080		0,0±0,0 (n ₁ =0)	

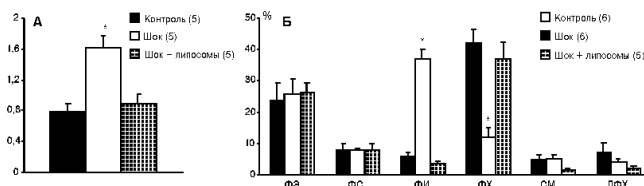


Рис. 1. Воздействие ФХ-липосом на содержание ТБК-активных продуктов (в нмоль/мг белка) в печени (А) и фосфолипидный состав (%) плазматических мембран гепатоцитов (Б): ФЭ – фосфатидилэтанолламин; ФС – фосфатидилсерин; ФИ – фосфатидилинозитол; ФХ – фосфатидилхолин; СМ – сфингомиелин; ЛФХ – лизофосфатидилхолин.
* – $P < 0,05$ по сравнению с контрольными показателями. Здесь и на рис. 2 и 3: в скобках – количество животных.

ных морфологическая картина селезенки была сходной на ранних и поздних сроках наблюдений.

В почках кошек, перенесших геморрагический шок, имели место тяжелые деструктивные изменения аппарата клубочков и эпителия мочевыводящих канальцев. В сердце отмечали множественные микрокровоизлияния, патологические изменения в стенках интрамуральных артерий. Введение ФХ-липосом кошкам с геморрагическим шоком не изменило описанную выше морфологическую картину почек и сердца.

Через 1,5 ч от начала кровопотери уровень ТБК-активных продуктов в печени превышал таковой в контроле в 2,0 раза ($p < 0,01$) (рис. 1). При этом отмечена обратная зависимость между усилением ПОЛ и содержанием ФХ в плазматических мембранах гепатоцитов, которое уменьшилось в 3,2 раза ($p < 0,01$) ($r = -0,79$). Значительное увеличение содержания фосфатидилинозида (ФИ) в плазматических мембранах гепатоцитов через 1,5 ч от начала кровопотери (превышало контрольные значения в 6,1 раза; $p < 0,01$) прямо коррелировало с усилением ПОЛ ($r = 0,72$).

Применение ФХ-липосом через 30 мин от начала кровопотери снизило уровень ТБК-активных продуктов в печени у животных, подвергнутых геморра-

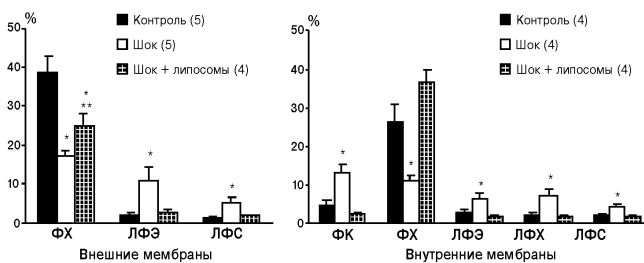


Рис. 2. Влияние ФХ-липосом на состав (%) фосфолипидов мембран митохондрий продолговатого мозга: ФХ – фосфатидилхолин; ЛФЭ – лизофосфатидилэтанолламин; ЛФС – лизофосфатидилсерин; ФК – фосфатидная кислота; ЛФХ – лизофосфатидилхолин.
* – $P < 0,05$ по сравнению с контрольными показателями; ** – $P < 0,05$ по сравнению с показателями у нелеченых животных.

гическому шоку, в 1,8 раза ($p < 0,01$), приблизив его к контрольному. Параллельно отмечали восстановление до контрольного показателя уровня ФХ в плазматических мембранах гепатоцитов, которое коррелировало со снижением уровня продуктов ПОЛ в печени ($r = -0,67$). Введение ФХ-липосом положительно отразилось на обмене ФИ: содержание данного ФЛ в плазматических мембранах гепатоцитов также не отличалось от контрольного показателя, причем нормализация обмена ФИ коррелировала со снижением уровня продуктов ПОЛ в печени ($r = 0,75$). Таким образом, применение ФХ-липосом на ранней стадии развития геморрагического шока у кошек препятствует активации ПОЛ в печени и изменению ФЛ-спектра плазматических мембран гепатоцитов.

Отличительной чертой последствий геморрагического шока было прогрессивное исчезновение ФХ из мембран митохондрий продолговатого мозга: его уровень по сравнению с контрольным оказался сниженным в 2,2 раза ($p < 0,05 - 0,01$) (рис. 2). Кроме того, в этих мембранах в значительном количестве накапливались лизоформы ФЛ. Во внешних и внутренних мембранах митохондрий уровень лизо-ФХ увеличился в 5,2 и 3,0 раза соответственно ($p < 0,5$), а лизофосфатидилсерина (лизо-ФС) — в 4 и 2 раза ($p < 0,05 - 0,01$). Во внутренних мембранах этих митохондрий повышался уровень лизофосфатидилэтанолламина (лизо-ФЭ) — в 2,2 раза ($p < 0,5$), что сочеталось с увеличением содержания фосфатидной кислоты в 2,8 раза ($p < 0,2$). У животных, перенесших геморрагический шок, но леченных ФХ-липосомами, во внешних мембранах митохондрий продолговатого мозга уровень ФХ по сравнению с нелечеными животными повысился на 43,7% ($p < 0,05$), оставаясь ниже контрольного показателя на 35,2% ($p < 0,05$). Во внутренних мембранах митохондрий наблюдали полное восстановление концентрации данного ФЛ. Кроме того, во внутренних мембранах нормализовалось содержание фосфатидной кислоты. Уровень ли-

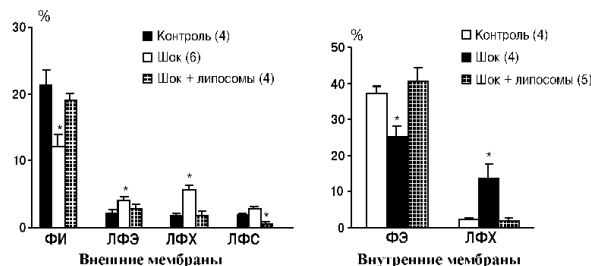


Рис. 3. Влияние ФХ-липосом на состав (%) фосфолипидов мембран митохондрий лобных долей больших полушарий головного мозга: ФИ – фосфатидилинозитол; ЛФЭ – лизофосфатидилэтанолламин; ЛФХ – лизофосфатидилхолин; ЛФС – лизофосфатидилсерин; ФЭ – фосфатидилэтанолламин.
* – $P < 0,05$ по сравнению с контрольными показателями.

зо-ФЛ во внешних и внутренних мембранах митохондрий продолговатого мозга также соответствовал контрольным показателям. Таким образом, применение ФХ-липосом у кошек, подвергнутых геморрагическому шоку, обусловило существенную нормализацию фосфолипидного состава мембран митохондрий продолговатого мозга.

У животных, переживающих геморрагический шок, во внешних мембранах митохондрий лобных долей больших полушарий головного мозга наблюдали уменьшение содержания ФИ на 42,7% ($p < 0,02$, рис. 3). Во внутренних мембранах этих митохондрий уменьшалось содержание фосфатидилэтаноламина (ФЭ) на 32% ($p < 0,02$). Имело место накопление лизоформ ФЛ: повышение уровня лизо-ФХ наблюдали как во внешних (в 3,3 раза; $p < 0,01$), так и во внутренних (в 6,2 раза; $p < 0,02$) мембранах митохондрий, а лизо-ЛФЭ накапливался во внешних мембранах митохондрий (увеличился по сравнению с контрольным показателем в 1,9 раза; $p < 0,05$).

При применении ФХ-липосом у животных, подвергнутых геморрагическому шоку, во внешних мембранах митохондрий лобных долей больших полушарий головного мозга восстанавливалось содержание ФИ, что сочеталось с восстановлением содержания ФЭ во внутренних мембранах этих митохондрий. Кроме того, при лечении животных с геморрагическим шоком ФХ-липосомами в мембранах митохондрий лобных долей больших полушарий головного мозга снизилось содержание лизо-ФЛ. Как во внутренних, так и во внешних мембранах данных митохондрий до контрольных показателей восстанавливалось содержание лизо-ФХ. Во внешних мембранах уровень лизо-ФЭ соответствовал контрольному, а концентрация лизо-ФС оказалась ниже контрольной в 3,3 раза ($p < 0,001$). Таким образом, особенностью применения ФХ-липосом при геморрагическом шоке является коррекция уровня ФЛ в мембранах митохондрий лобных долей больших полушарий головного мозга.

Проведенные исследования показали, что ФХ-липосомы обладают значительным преимуществом по сравнению с другими известными корректорами геморрагического шока, что проявляется в первую очередь в их мембрано-стабилизирующем действии. В частности, лечение геморрагического шока известными фармакологическими препаратами (супероксиддисмутазой, дилтиаземом, бупренорфином, буторфанолом) сопровождается лишь частичным восстановлением в плазматических мембранах гепатоцитов содержания ФЛ, ответственных за поддержание внутриклеточного гомеостаза и клеточную сигнализацию [8], в то время как при применении ФХ-липосом у кошек, переживающих геморрагический шок, состав

ФЛ плазмалеммы гепатоцитов полностью соответствует таковому интактных животных. Кроме того, применение ФХ-липосом на фоне геморрагического шока положительно воздействует на структуру клеток головного мозга, способствуя восстановлению ФЛ-бислоя мембран митохондрий. Одновременно ФХ-липосомы позволяют стабилизировать АД на субнормальном уровне в течение длительного времени. Сочетание указанных свойств ФХ-липосом позволяет в значительной степени решить задачу облегчения течения геморрагического шока не только на ранней стадии его развития, но и на его позднем этапе, характеризующемся стабильно высокой летальностью. В настоящее время нет средства, равного ФХ-липосомам, по эффективности лечения геморрагического шока. Лекарственная форма липосом стабильна в процессе хранения и может быть применена для профилактики геморрагического шока при массивной кровопотере, для оказания первой медицинской помощи на ранних и поздних стадиях геморрагического шока, а также в комплексной терапии геморрагического шока.

Список литературы

1. *Атаулаханов Р.И., Хаитов Р.М.* Адьюванты в составе вакцин. Сообщение 2. Масляные эмульсии, липосомы, виросомы, археосомы, экзосомы // Иммунология. — 2011. — Т. 32, №2. — С. 101–109.
2. *Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г.* Роль токоферолов в пероксидном окислении липидов биомембран // Биол. мембр. — 1998. — Т. 15, №2. — С. 3–11.
3. *Каплун А.П., Ле Банг Шон, Краснополский Ю.М., Швец В.И.* Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ // Вопр. мед. химии. — 1999. — Т. 45. — Вып. 1. — С. 3–12.
4. *Каргаполов А.В., Карцова С.В.* Метод одновременного фракционирования основных фракций лизофосфолипидов и их диацильных производных // Вопр. мед. химии. — 1975. — Т. 21. — Вып. 3. — С. 325–327.
5. *Костюк В.А., Потапович А.И.* Определение продуктов перекисного окисления липидов с помощью тиобарбитуровой кислоты в анаэробных условиях // Вопр. мед. химии. — 1987. — Т. 33. — Вып. 3. — С. 115–118.
6. *Левин Г.С., Каменецкая Ц.Л.* Метаболизм липидов при кровопотере и шоке. — Ташкент: Медицина, 1982. — 168 с.
7. *Лескова Г.Ф.* Роль нарушений липидного обмена в патологии геморрагического шока и пути их коррекции // Усп. совр. биол. — 2001. — Т. 121, №1. — С. 78–89.
8. *Лескова Г.Ф.* Изменения состава фосфолипидов синаптических мембран лобных долей больших полушарий головного мозга кошек на разных стадиях геморрагического шока // Бюл. эксп. биол. и мед. — 2008. — Т. 146, №10. — С. 381–384.
9. *Лескова Г.Ф., Крыжановский Г.Н.* Изменения состава фосфолипидов плазматических мембран кардиомиоцитов при геморрагическом шоке // Бюл. эксп. биол. и мед. — 2011. — Т. 151, №3. — С. 255–258.

10. *Лескова Г.Ф., Крыжановский Г.Н., Архипенко Ю.В.* и др. Способ коррекции геморрагического шока. Пат. РФ №2191583. — 2002.

11. *Миронова Т.А.* Современные аспекты профилактики и терапии массивных акушерских кровотечений // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. — Киров: НИИ гематологии и переливания крови, 1995. — С. 132—133.

12. *Мороз В.В., Крылов Н.Л., Иваницкий Г.Р.* и др. Применение перфторана в клинической медицине // Анестезиология и реаниматология на рубеже XXI века. — 1995. — №6. — С. 12—17.

13. *Невилл Д.* Получение фракций, обогащенных поверхностными клеточными мембранами // Биохимическое исследование мембран. — М.: Мир, 1979 (1976). — С. 30—53.

14. *Неговский В.А.* Старые и новые проблемы реаниматологии // Анестезиология и реаниматология. — 1996. — №5. — С. 4—9.

15. *Поспелова А.В.* Выделение плазматических мембран клеток печени // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 326—329.

16. *Тазина Е.В., Костин К.В., Оборотова Н.А.* Особенности инкапсулирования лекарственных препаратов

в липосомы // Хим.-фарм. ж. — 2011. — Т. 45, №8. — С. 30—40.

17. *Diaz-Munoz M., Tapla R.* Functional changes of brain mitochondria during experimental hepatic encephalopathy // Biochem. Pharmacol. — 1989. — Vol. 38. — P. 3835—3841.

18. *Levy M., Toury R., Andre J.* Separation des membranes mitochondriales, purification et caracterisation enzymatique de la membrane externe // Biochim. Biophys. Acta. — 1967. — Vol. 135. — P. 599—613.

19. *Lovtrup S., Zelander T.* Isolation of brain mitochondria // Exp. Cell Research. — 1962. — Vol. 27. — P. 468—473.

20. *Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J.* Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265—275.

21. *Ohkawa M., Ohishi N., Yagi K.* Assay for lipid peroxides in animal tissue // Analyt. Biochem. — 1979. — Vol. 95. — P. 351—358.

Поступила 04.09.12

Сведения об авторах:

Крыжановский Георгий Николаевич, д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, почётный директор ФГБУ «НИИОПП» РАМН, зав. отд. общей патологии нервной системы и лаб. патофизиологии нервной системы

Швец Виталий Иванович, д-р хим. наук, акад. РАМН, проф., зав. каф. биотехнологии ФГБОУ ВПО «МГАТХТ им. М.В. Ломоносова»

Краснопольский Юрий Михайлович, д-р фарм. наук, проф. каф. «Биотехнология и аналитическая химия» НТУ «ХПИ»