

## ЛОКАЛЬНЫЕ ДЕФЕКТЫ НАНОСТРУКТУРЫ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА КРОВЬ

Е. К. Козлова<sup>а,б,1</sup>, В. А. Сергунова<sup>а</sup>, Е. А. Красавин<sup>б</sup>, А. В. Борейко<sup>б</sup>,  
А. В. Завьялова<sup>а</sup>, А. П. Козлов<sup>б</sup>, А. М. Черныш<sup>а,б</sup>

<sup>а</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского»,  
Москва

<sup>б</sup> ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова  
Минздрава России, Москва

<sup>с</sup> Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

Целью работы является изучение локальных топологических дефектов мембран эритроцитов, возникающих в результате действия ультрафиолетового (УФ) излучения на кровь, *in vitro*. Биологические последствия в эритроцитах после воздействия УФ-излучения с длиной волны  $\lambda = 254$  нм во многом близки эффектам при воздействии  $\gamma$ -излучения. Показано, что окислительные процессы, возникающие в суспензии при действии УФ-излучения, приводят к нарушению наноструктуры мембран эритроцитов. В опытах наблюдали типичные топологические дефекты наноструктуры мембран. Параметры дефектов отличались от характеристик наноструктуры мембран контрольных клеток без облучения. Характерные размеры топологических дефектов соизмеримы с размерами спектринового матрикса. В результате воздействия УФ-излучения наблюдался полиморфизм эритроцитов.

The aim is to study the local topological defects of erythrocytes membranes resulting from the action of ultraviolet (UV) radiation on the blood, *in vitro*. Biological effects of the erythrocytes after exposure to UV radiation with a wavelength  $\lambda = 254$  nm are much similar to the effects when exposed to  $\gamma$  radiation. It is shown that the oxidative processes that occur in the suspension under the action of UV radiation resulted in disruption of the membranes of erythrocytes nanostructure. In the experiments there were observed typical topological defects of membranes nanostructure. Parameters of defects differ from the characteristics of the control cell membrane nanostructure without irradiation. The characteristic dimensions of topological defects are commensurate with the size of spectrin matrix. As a result of exposure to UV radiation polymorphism of erythrocytes was observed.

PACS: 87.53.-j

Как известно, действие ионизирующих излучений и УФ-света на клетки вызывает повреждения не только генетических структур, но и клеточных мембран [1–4]. Особый практический интерес представляет изучение действия излучений на мембраны красных клеток крови (эритроцитов).

---

<sup>1</sup>E-mail: waterlake@mail.ru

Ранее методом калиброванной электропорации было показано, что в мембранах эритроцитов возникают латентные повреждения наноструктуры в широком диапазоне доз. Эти процессы были изучены для  $\gamma$ -излучения, для действия тяжелых ионов — ионов бора, для пучков ускоренных электронов [5–7]. Возникновение дефектов наноструктуры мембран сопровождалось нарушениями ионного обмена и, как следствие, изменениями морфологии клеток. Показано, что при стерилизации донорской крови или эритроцитарной взвеси с помощью ионизирующего излучения в дозах до десятков килогрей гематологические показатели крови изменялись [8]. В результате нарушался газообмен между кровью и тканями, и развивались патологические процессы в организме в целом [9, 10].

Детектирование и изучение особенностей структурных изменений биологических мембран при действии ионизирующих излучений осложняется тем, что требует проведения большого количества экспериментов либо с радиоактивными источниками, либо на ускорителях. В то же время ряд закономерностей можно выявить в экспериментах *in vitro* с помощью ультрафиолетового (УФ) излучения. Биофизическим обоснованием этого является то, что действие УФ-излучения на кровь, так же как и ионизирующего излучения, вызывает образование активных форм кислорода (АФК) и усиление окислительных процессов как в молекулах гемоглобина, так и в молекулах мембран красных клеток крови [9]. Поэтому УФ-излучение является адекватной альтернативой  $\gamma$ -излучения как в клинических случаях, так и в исследованиях *in vitro* [1, 11–13]. Биологические последствия в эритроцитах после воздействия УФ-излучения с длиной волны  $\lambda = 254$  нм во многом близки эффектам при воздействии  $\gamma$ -излучения [8, 11].

Перспективным методом изучения топологии мембран при любых видах воздействий является атомная силовая микроскопия (АСМ) [14–18]. АСМ позволяет регистрировать размеры биологических структур до 0,1 нм. Методом АСМ было показано, что именно локальные изменения наноструктуры мембраны являются пусковым механизмом изменения форм красных клеток крови при длительном хранении донорской крови, при интоксикации, при массивной кровопотере [16, 17, 19–21]. АСМ может быть использована как эффективный метод анализа наноструктуры мембран клеток крови после действия ионизирующего излучения в радиобиологии и ядерной медицине.

Целью работы является изучение локальных топологических дефектов мембран эритроцитов, возникающих в результате действия УФ-излучения на кровь, *in vitro*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проводились по схеме, представленной на рис. 1.

1. Забор крови производили в микроветты с ЭДТА («Sarstedt AG and Co.», Германия) во время профилактического осмотра у четырех доноров мужского пола 27–34 лет. В исследовании использовались группы крови 0, А, В и АВ. В соответствии с требованиями этического комитета НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН было получено согласие всех доноров на проведение исследований.

2. Цельная кровь существенно поглощает УФ-излучение с длиной волны  $\lambda = 254$  нм. Для обеспечения однородности облучения эритроцитов по всему объему (10 мл) цельная кровь разбавлялась в фосфатном буфере (PBS pH 7,4) до гематокрита 0,013. Для этого в медицинские пластиковые кюветы наливали 24 мл буферного раствора и добавляли

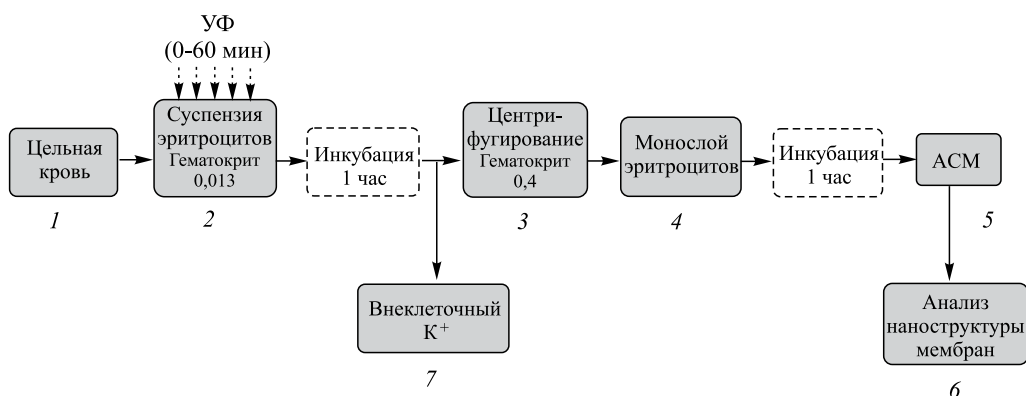


Рис. 1. Схема эксперимента: 1 — приготовление суспензии эритроцитов; 2 — воздействие УФ-излучения; 3 — центрифугирование; 4 — приготовление мазков эритроцитов; 5 — атомная силовая микроскопия; 6 — анализ наноструктуры мембран; 7 — измерение концентрации ионов внеклеточного калия

800 мкл цельной крови (гематокрит 0,4). В результате гематокрит суспензии был 0,013. Из полученной суспензии эритроцитов 12 мл оставляли без облучения (контроль). Другие 12 мл суспензии эритроцитов облучали УФ-излучением *in vitro*. Время хранения суспензии 1 ч.

В качестве источника ультрафиолетового излучения использовался ультрафиолетовый облучатель (ОРУБп-3-3 — КРОНТ, Россия). Длина волны излучения  $\lambda = 254$  нм, энергия фотона  $E = 4,8$  эВ, бактерицидный поток лампы  $\Phi = 4,8$  Вт. Площадь облучаемой поверхности суспензии в кювете  $S = 12$  см<sup>2</sup>.

Оценку поглощенной дозы при действии УФ-излучения на суспензию эритроцитов проводили с помощью дозиметра Фрикке [22]. Мерой поглощенной дозы служила концентрация соли трехвалентного железа  $Fe^{3+}$ , в которую при облучении водного раствора

Таблица 1. Дозы для различных времен облучения

Время облучения, мин	Доза, отн. ед.
0	0
5	0,1
10	0,2
20	0,4
30	0,5
40	0,6
60	0,8

переходила соль двухвалентного железа  $Fe^{2+}$  под действием продуктов радиолиза воды. Концентрацию соли трехвалентного железа измеряли с помощью спектрофотометрического метода на длине волны  $\lambda = 304$  нм (спектрофотометр Unicо 2800, США). При увеличении дозы воздействия УФ-излучения возрастала концентрация  $Fe^{3+}$  и, соответственно, увеличивалась оптическая плотность раствора.

Дозу облучения варьировали изменением времени облучения. Облучение образцов крови проводили в течение 0 (контроль), 5, 10, 20, 30, 40, 60 мин. Для каждой дозы облучения отдельно приготавливали суспензию эритроцитов. Каждый опыт повторяли три раза. Дозы для разных времен воздействия УФ-излучения оценивали по оптической плотности (в относительных единицах измерения). Соответствие времени облучения и доз представлено в табл. 1.

3. Для приготовления монослоев эритроцитов увеличивали гематокрит суспензии до исходного — 0,4. Для этого облученную суспензию центрифугировали (центрифуга «Hettich Mikro 220R», Германия), 1000 об./с, 5 мин) и удаляли надосадочную жидкость.

4. Приготовление монослоев — важный этап получения качественных изображений клеток и наноструктуры их мембран на атомном силовом микроскопе.

Монослой клеток на стекле получали с помощью устройства V-Sampler (Австрия), для чего использовали 10 мкл данной суспензии.

Для каждой дозы облучения приготавливали три монослоя клеток (по  $1,5 \times 1,5$  см). Монослой высушивали на воздухе в течение 1 ч при комнатной температуре. С целью исключения артефактов при анализе наноструктуры мембран химические фиксаторы клеток не применяли. Монослой приготавливали через 1 ч после воздействия на суспензию УФ-излучения.

5. Изображения клеток и их мембран получали с помощью атомного силового микроскопа (NTEGRA Prima, NT-MDT, Россия) в полуконтактном режиме, число точек в каждой линии изображения 512 или 1024. Использовали кантилеверы NSG01 ( $R = 10$  нм, коэффициент упругости кантилевера  $K = 5$  Н/м, резонансная частота — 130 кГц).

6. Анализ морфологии клеток проводили по трем фрагментам  $100 \times 100$  мкм на каждом монослое. Для каждой дозы облучения было получено 27 изображений, включающих по 60–100 клеток на каждом изображении. Каждое изображение включало ряд различных форм эритроцитов в результате пойкилоцитоза. Общий статистический объем составил 11340 клеток.

Исследование наноструктуры мембран проводили на типичных клетках, которые были представлены в большем количестве. Для каждой дозы выбирали 3–10 типичных клеток. На поверхности мембраны каждой клетки выбирали и сканировали 3–4 участка размером от  $1000 \times 1000$  нм до  $2000 \times 2000$  нм. В работе всего было проанализировано 680 фрагментов мембран клеток.

Для обработки полученных АСМ-изображений использовали программное обеспечение FemtoScan Онлайн («Центр перспективных технологий», Москва). Для получения детального изображения поверхности мембраны исходную поверхность мембраны раскладывали на три составляющие, используя пространственное преобразование Фурье. Данный подход был предложен и подробно описан в наших предыдущих работах [15, 18].

7. Измерение концентраций ионов  $K^+$  проводили с помощью ионометрического преобразователя И-510 (АКВИЛОН, Россия). Использовали калий-селективный электрод ХС-К-001 («Сенсорные системы», Россия). Получали калибровочные кривые зависимости электродного потенциала от концентрации ионов калия. В результате измеряли концентрацию внеклеточного калия до облучения и после воздействия УФ-излучения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Изменение морфологии.** В монослое крови, подвергнутой воздействию УФ-излучения, наблюдались: дискциты, стоматоциты, планоциты, эхиноциты, сфероэхиноциты, сфероциты, тени мембран. Их процентное соотношение зависело от дозы воздействия УФ-излучения на кровь (рис. 2).

На рис. 2, *a–в* представлены АСМ 2D-изображения монослоев клеток при различных временах облучения 0, 10, 40 мин. На рис. 2, *г* приведены процентные соотношения клеток разной формы, встречающихся в суспензии после УФ-воздействия на нее. Клетки в контроле (клетки без облучения) — это в основном планоциты и эхиноциты-1 (рис. 2, *a*). Этот мазок отличается от мазка цельной крови, в котором обычно в основном присут-

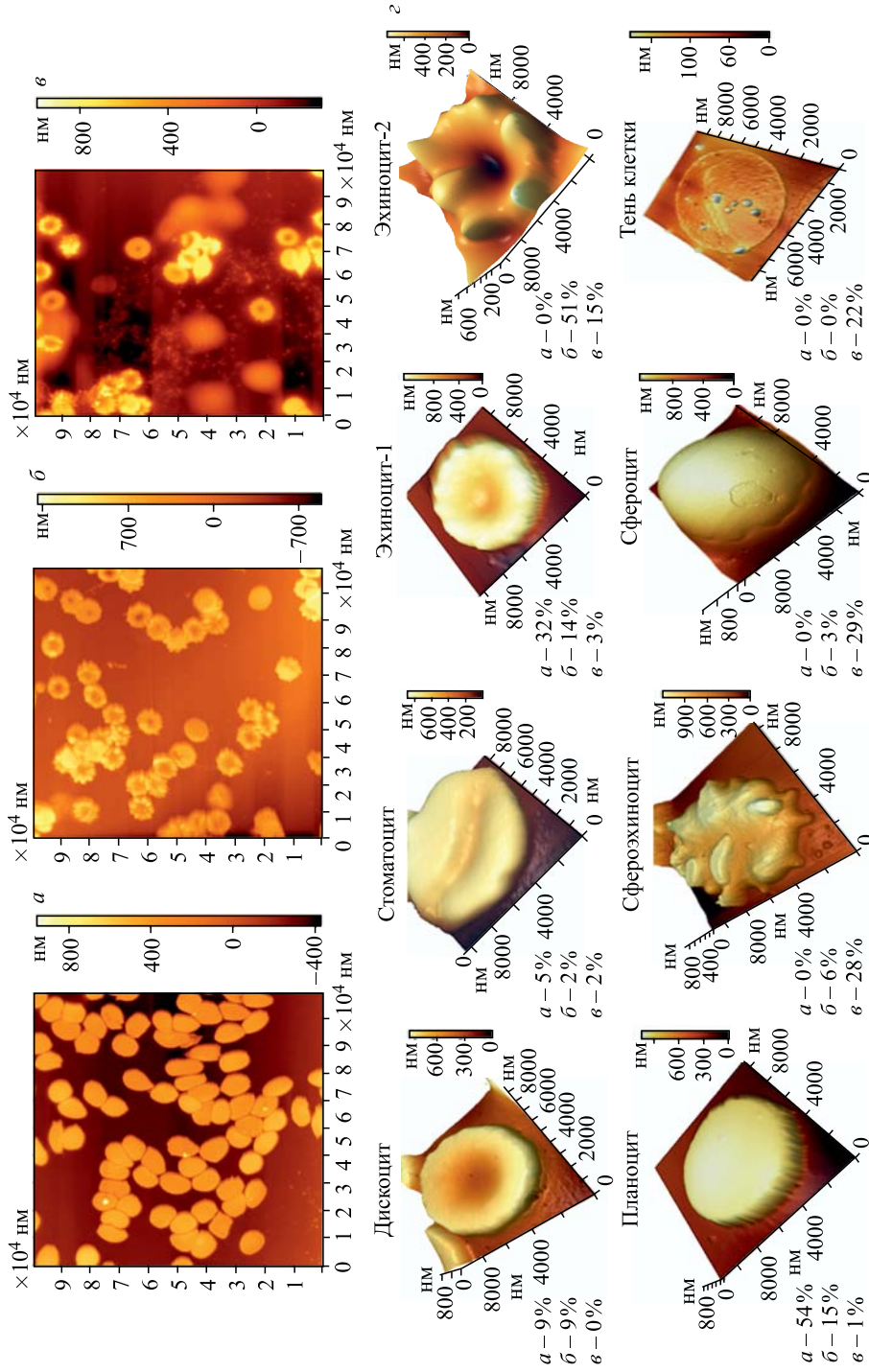


Рис. 2. Изменение процентного соотношения различных форм клеток для разных доз воздействия УФ-излучения на суспензию эритроцитов. АСМ 2D-изображения  $100 \times 100$  мкм монослоев клеток:  $D = 0$  — контроль (*a*),  $D = 0,2$  (*б*),  $D = 0,6$  (*в*). *з*) Статистическое распределение клеток разной формы в мазках *a*–*в*. Время хранения суспензии эритроцитов после облучения  $t_{\text{хран}} = 1$  ч

ствуют дискоциты. Появление в контрольном мазке паноцитов и эхиноцитов-1 вызвано значительным разбавлением цельной крови буфером (почти в 30 раз) и последующим центрифугированием суспензии для восстановления исходного гематокрита. После облучения в монослое (рис. 2, б) наблюдалось 65 % эхиноцитов, 15 % паноцитов, 9 % дискоцитов, 6 % сфероэхиноцитов, 3 % сфероцитов, 2 % стоматоцитов и практически отсутствовали тени. В монослое (рис. 2, в) наблюдалось 29 % сфероцитов, 28 % сфероэхиноцитов, 22 % теней, 18 % эхиноцитов, 2 % стоматоцитов, 1 % паноцитов, а дискоциты практически отсутствовали.

Изменение процентного соотношения различных форм клеток иллюстрирует динамику их последовательного превращения. Например, образование эхиноцитов-2 — это следующая стадия трансформации клеток после образования эхиноцитов-1 и паноцитов. Так, при  $D = 0,2$  количество эхиноцитов-2 возрастает до 51 %, а количество паноцитов и эхиноцитов-1 уменьшается. Однако при дальнейшем увеличении дозы до  $D = 0,6$  часть эхиноцитов-2 преобразуются в сфероэхиноциты. Поэтому количество эхиноцитов-2 уменьшается до 15 %, а количество сфероэхиноцитов растет. Такое нелинейное изменение количества форм клеток свидетельствует о том, что форма клеток эхиноциты-2 — промежуточная между дискоцитом и сфероэхиноцитом.

При увеличении времени облучения наблюдалась динамика перехода клеток в эхиноциты и сфероциты. Такое изменение в морфологии клеток крови может приводить к изменению их функционального состояния и ухудшению газотранспортной функции.

**Изменение наноструктуры поверхности мембран эритроцитов.** Для оценки количественных параметров топологических дефектов АСМ-изображение фрагмента мембраны раскладывали на поверхности первого и второго порядков, используя пространственное преобразование Фурье [18].

На рис. 3 представлены АСМ-изображения контрольной клетки (рис. а), исходного участка мембраны (рис. б), изображения трех составляющих поверхности — первого, второго и третьего порядков (рис. в) и гистограмма высот этих поверхностей (рис. г). При сложении поверхностей, представленных на рис. 3, в, получается изображение исходной поверхности (рис. 3, б).

Ранее было показано, что изменение морфологии клеток начинается с изменения наноструктуры мембран эритроцитов. Это происходит при воздействиях химфармпрепаратов на кровь [18–20], при длительном хранении донорской крови [23, 24]. Разные виды воздействия вызывают специфические топологические дефекты в мембране с выраженными характерными пространственными формами и размерами [15, 18–20].

После воздействия УФ-излучения на суспензию клеток зарегистрированы специфические топологические нанодефекты в структуре мембран красных клеток крови. При этом наблюдалось два типа дефектов: *A* и *B* (рис. 4, 5). Дефекты типа *A* имеют кольцеобразные нановпадины (рис. 4). Дефекты типа *B* представляют собой наноструктуру в виде выступающего кольца (рис. 5).

На рис. 4, а представлено АСМ-изображение клетки, на мембране которой наблюдаются дефекты типа *A*. Исходную наноперверхность мембраны (рис. 4, б) раскладывали на поверхность первого порядка (рис. 4, в) и второго порядка (рис. 4, д). Соответствующие профили этих поверхностей представлены на рис. 4, г, е. Диаметр топологического дефекта типа *A* составляет  $(600 \pm 80)$  нм. Ширина топологического дефекта типа *A* составляет  $L_2 = (170 \pm 40)$  нм, что сопоставимо с размером тетрамера спектрина.

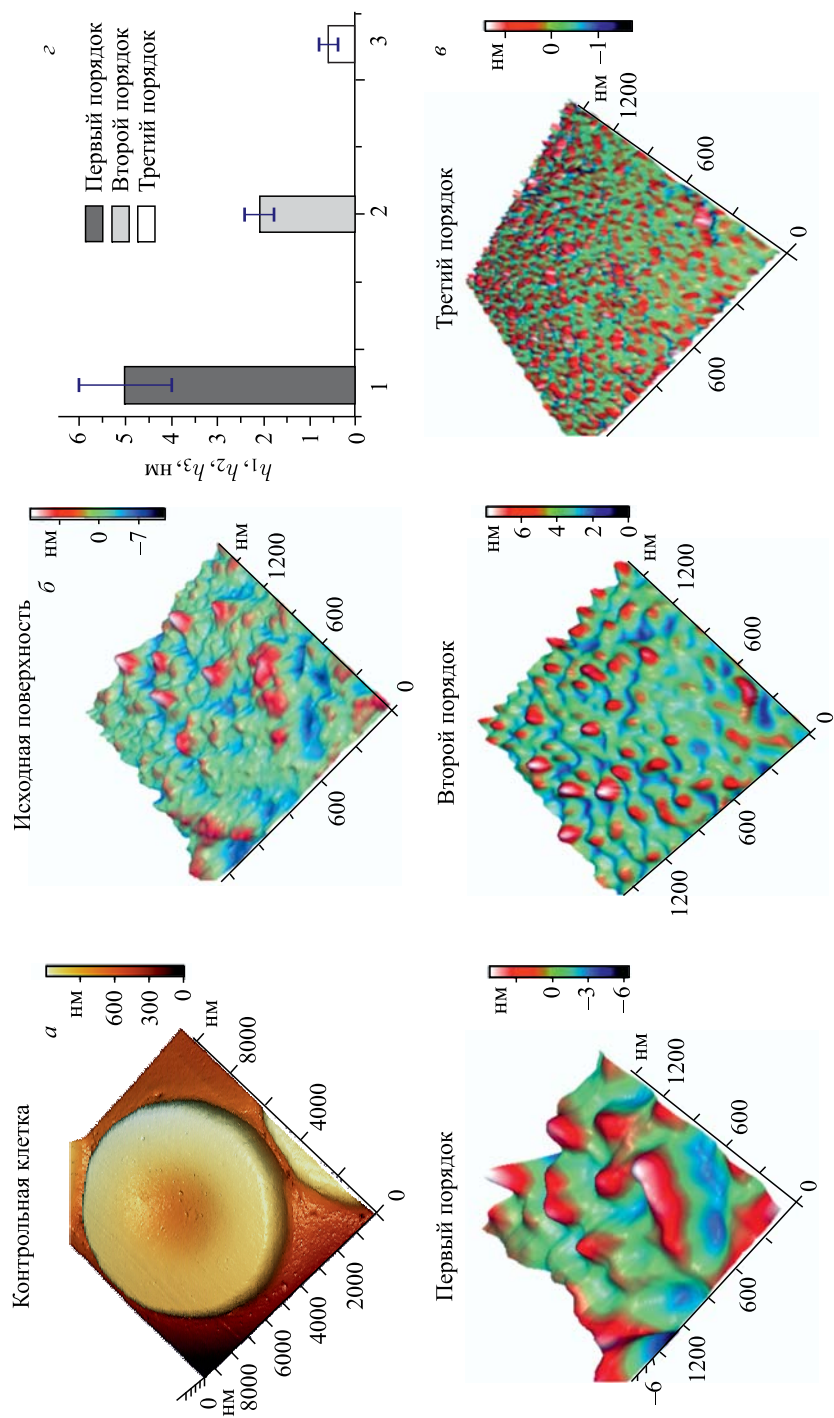


Рис. 3. АСМ-изображение контрольной клетки (а), наноперхность фрагмента мембраны (б), поверхности первого порядка, второго и третьего порядков (в), г), пистограма высот этих поверхностей (з)



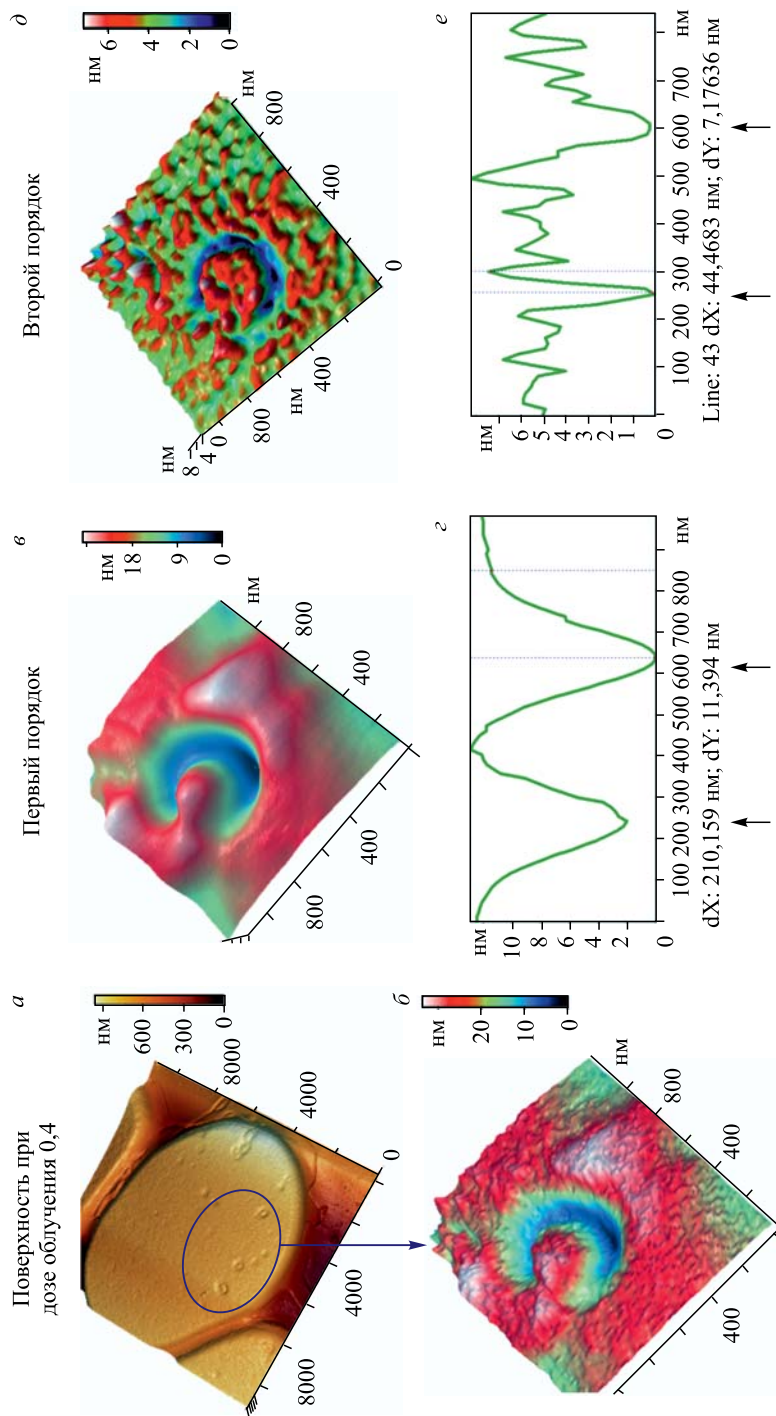


Рис. 4. Изменение наноструктуры мембран эритроцитов после воздействия УФ-излучения — топологический дефект наноструктуры в виде круговой нановпадины (тип А), «везикуляция inside». АСМ 3D-изображение клетки с дефектами на поверхности мембраны  $10 \times 10$  мкм при дозе 0,4 (а), АСМ 3D-изображение  $1 \times 1$  мкм топологического дефекта на поверхности мембраны (б), АСМ 3D-изображение поверхности первого порядка (в) и профиль (г), АСМ 3D-изображение поверхности второго порядка (д) и профиль (е). Стрелками указаны области топологических нанодфектов



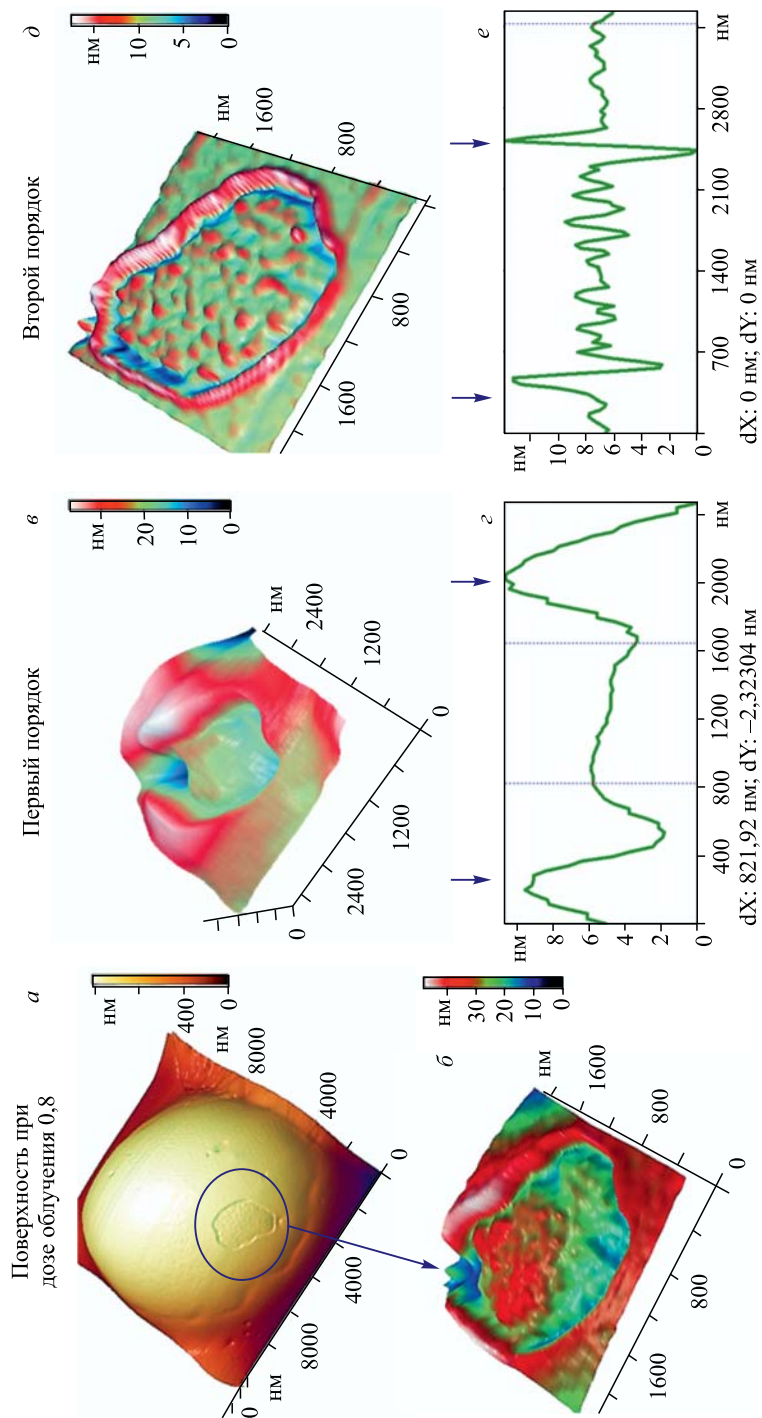


Рис. 5. Изменение наноструктуры мембран эритроцитов после воздействия УФ-излучения — топологический дефект наноструктуры в виде кольца, выступающего над поверхностью мембраны (тип B), «везикуляция outside». АСМ 3D-изображение клетки с дефектом на поверхности мембраны  $10 \times 10$  мкм при дозе 0,8 (а), АСМ 3D-изображение  $2000 \times 2000$  нм топологического дефекта на поверхности мембраны (б), АСМ 3D-изображение поверхности первого порядка (в) и профиль (з), АСМ 3D-изображение поверхности второго порядка (д) и профиль (е). Стрелками указаны области топологических нанодефектов

Таблица 2. Параметры наноповерхности первого и второго порядка

Тип поверхности	Первый порядок		Второй порядок	
	$h_1$ , нм	$L_1$ , нм	$h_2$ , нм	$L_2$ , нм
Контроль	$5 \pm 1$	$800 \pm 300$	$2,1 \pm 0,3$	$100 \pm 30$
Дефект типа <i>A</i>	$9 \pm 3$	$600 \pm 80$	$5,3 \pm 1,2$	$170 \pm 40$
Дефект типа <i>B</i>	$8,5 \pm 1,5$	$1400 \pm 600$	$5 \pm 1$	$90 \pm 20$

Характерными параметрами поверхности  $i$ -го порядка являются высота  $h_i$  и пространственный период  $L_i$  [18]. Для сравнения параметры наноструктуры представлены в табл. 2.

При дозе от 0,2–0,8 отн. ед. топологические дефекты типа *A* наблюдались у 25 % клеток (выборка — 500 клеток). Количество таких дефектов на клетке составляет  $7 \pm 5$ .

Топологические дефекты типа *B* представляют собой кольцевую наноструктуру, выступающую над поверхностью мембраны. На рис. 5, *a* дано АСМ-изображение клетки, на мембране которой наблюдаются дефекты типа *B*. Исходную наноповерхность мембраны (рис. 5, *b*) раскладывали на поверхность первого порядка (рис. 5, *в*) и второго порядка (рис. 5, *д*). Соответствующие профили этих поверхностей представлены на рис. 5, *з, е*. Диаметр топологического дефекта типа *B* составляет  $(1400 \pm 600)$  нм.

Ширина топологического дефекта типа *A* составляла  $L_2 = (90 \pm 20)$  нм, что сопоставимо с размером димера спектрина.

Характерные параметры наноструктуры представлены в табл. 2.

Топологические дефекты типа *B* наблюдались у 8 % клеток при дозе от 0,2–0,8 отн. ед. (выборка — 500 клеток). Количество дефектов на клетке  $2 \pm 1$ .

Из табл. 2 следует, что высоты поверхностей первого и второго порядка отличаются примерно в два раза в области дефекта по сравнению с контрольной поверхностью.

**Развитие окислительных процессов в мембранах.** Для оценки интенсивности развития окислительных процессов в мембранах эритроцитов после воздействия УФ-излучения измерялась концентрация внеклеточного калия в суспензии. С ростом дозы облучения концентрация внеклеточного калия возрастала (рис. 6) от 0,44 мМ (в контрольной суспензии,  $D = 0$ ) до 1,32 мМ (доза 0,8). На рис. 6 приведены типичные клетки и наноструктуры поверхности для соответствующих доз. Из рис. 6 следует, что при дозах 0,6–0,8 наблюдался интенсивный выход калия из клеток в суспензию, что коррелировало с изменением наноструктуры мембран и с необратимым изменением морфологии клеток.

В представленной работе в качестве модельного источника воздействия использовали УФ-излучение. Ранее было показано [11], что влияние УФ-излучения адекватно действию  $\gamma$ -излучения вплоть до высоких доз 5–30 кГр [8]. При действии УФ-излучения на кровь активизируются окислительные процессы и образуются различные АФК. При длине волны УФ-излучения меньше 280 нм происходит реакция образования радикалов  $H_2O \rightarrow H + OH$ . Далее возможны различные реакции, например  $OH + OH \rightarrow H_2O_2$  [10, 25].

Конечные продукты радиолитиза воды при воздействии ионизирующего излучения и УФ-излучения одни и те же. АФК приводят к развитию цепной реакции ПОЛ [10]. В результате в липидах мембран гидрофобная неполярная связь L-H превращается в полярную гидрофильную L-O-O-H. Это приводит к образованию локальных пор в мембране и к изменению условий диффузии для молекул воды и ионов и в целом к нарушению ионного баланса и морфологии клеток. АФК вызывают окисление и белковых частей мо-

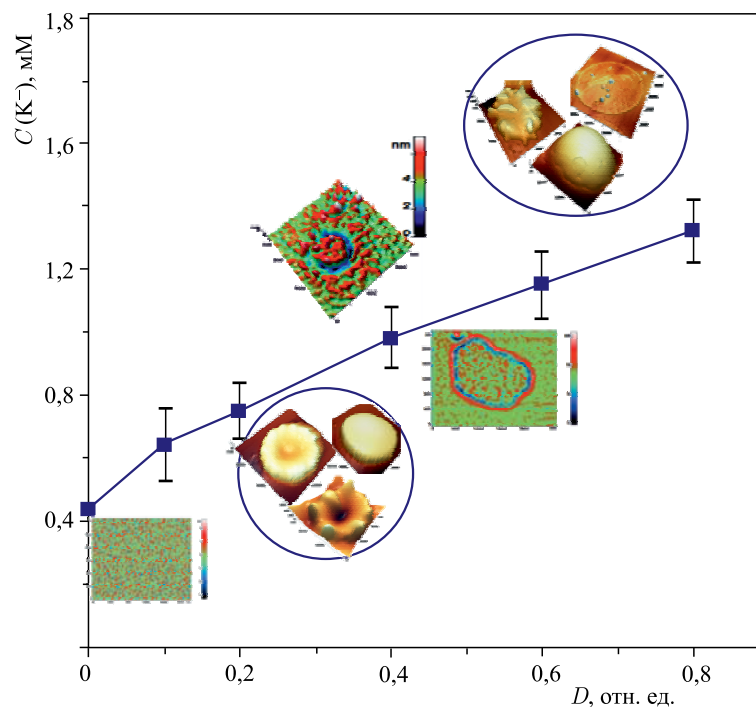


Рис. 6. Зависимость концентрации внеклеточного калия от дозы воздействия УФ-излучения. Показаны АСМ-изображения фрагментов наноструктуры мембраны, соответствующие дозам

лекул. В частности, происходит окисление спектрина, гемоглобина [11, 13]. В результате может возникнуть агрегация белков, что также может локально изменить свойства мембраны. Именно цепь указанных процессов и могла приводить к образованию и развитию локальных топологических дефектов типа *A* и *B*.

Окисление спектрина может приводить к разрыву спектриновых нитей. Превращение спектриновых тетрамеров в димеры приводит к процессу выдавливания части мембраны наружу и затем к отрыву везикул от клетки. Это процесс везикуляции [26, 27]. Дефекты типа *B* могут явиться началом везикуляции — «везикуляция outside».

В то же время обрыв тетрамеров и локальные нарушения связи между спектрином и бислоем могут явиться причиной локального погружения липидного бислоя внутрь клетки. Таким образом, на поверхности мембраны образуются области, которые располагаются ниже поверхности мембраны. Именно эти области и являются дефектами мембраны типа *A*. Подобные эффекты мы наблюдали в работах при действии гемина и фуросемида [18, 19]. Однако параметры топологических дефектов при действии УФ-излучения были специфическими и отличались от характерных дефектов каждого из указанных воздействий. Этот процесс локального погружения мембраны внутрь клетки мы интерпретируем как «везикуляция inside» [19]. Изменение наноструктуры мембран эритроцитов и их морфологии может привести к нарушению реологических свойств крови и явиться пусковым механизмом развития патофизиологических процессов в организме в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Turker H.* Potential Effects of Ultraviolet-C Radiation on the Mole Rats (*Spalaxleucodon*), Hematological Values // *Am. J. Mol. Biol.* 2013. V. 3. P. 235–240.
2. *Myers D. K., Bide R. W.* Biochemical Effects of X-Irradiation on Erythrocytes // *Rad. Res.* 1966. V. 27. P. 250–263.
3. *Mathew R., Drake L.* Approaches for Determining the Effects of UV Radiation on Microorganisms in Ballast Water // *Management Biol. Invasions.* 2013. V. 4, No. 2. P. 87–99.
4. *Castelino J. B. et al.* Effects of Ionizing Radiation on Blood and Blood Components: A Survey. IAEA-TECDOC-934. Vienna, 1997.
5. *Козлов А. П. и др.* Исследование повреждений мембран эритроцитов при действии  $\gamma$ -излучения в широком диапазоне доз с помощью электропорации // *Письма в ЭЧАЯ.* 2008. Т. 5, № 2(144). С. 219–225.
6. *Козлов А. П. и др.* Исследование повреждений мембран эритроцитов при облучении пучком ускоренных ионов бора // *Мед. физика.* 2007. Т. 34, № 1. С. 69–72.
7. *Близнюк У. А. и др.* Исследование глубинного распределения радиационного эффекта при прохождении пучка ускоренных электронов в суспензии эритроцитов с помощью метода электропорации // *Там же.* № 2. С. 67–70.
8. *Manders E. K., Manders C. D.* Sterilization, Stabilization and Preservation of Functional Biologics. Patent Application Publication. US. 2004/0126880 A1. 21 p.
9. *Шмидт Р., Тевс Г.* Физиология человека. М.: Мир, 2005. Т. 2. С. 423–426.
10. *Кудряшов Ю. Б., Беренфельд Б. С.* Основы радиационной биофизики. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1982. 304 с.
11. *Козлова Е. К. и др.* Окислительные процессы при действии ультрафиолетового излучения на красные клетки крови // *Мед. физика.* 2014. № 2. С. 63–70.
12. *Reddy H. L. et al.* Development of a Riboflavin and Ultraviolet Light-Based Device to Treat Whole Blood // *Transfusion.* 2013. V. 53, Suppl. 1. P. 131–136.
13. *Misra R. B., Ray R. S., Hans R. K.* Effect of UVB Radiation on Human Erythrocytes *in vitro* // *Toxicol. in vitro.* 2005. V. 19, No. 3. P. 433–438.
14. *Kozlova E. et al.* Atomic Force Microscope Images of the Nanostructure of Red Blood Cells Membrane under the Action of Ionizing Radiation and Other Physicochemical Influence // *Physics for Health in Europe: Workshop.* CERN, 2010. P. 46.
15. *Moroz V. V. et al.* Comparison of Red Blood Cell Membrane Microstructure after Different Physicochemical Influences: Atomic Force Microscope Research // *J. Crit. Care.* 2010. V. 25. P. 539.e1–539.e12.
16. *Мороз В. В. и др.* Нарушения наноструктуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и их коррекция перфторуглеродной эмульсией // *Общая реаниматология.* 2011. Т. 7, № 2. С. 5–9.
17. *Мороз В. В. и др.* Изменения ультраструктуры поверхности мембран эритроцитов после кровопотери и их коррекция лазерным облучением // *Общая реаниматология.* 2010. Т. 6, № 2. С. 5–9.
18. *Kozlova E. K. et al.* Analysis of Nanostructure of Red Blood Cells Membranes by Space Fourier Transform of AFM Images // *Micron.* 2013. V. 44. P. 218–227.
19. *Kozlova E. et al.* Transformation of Membrane Nanosurface of Red Blood Cells under Hemin Action // *Sci. Rep.* 2014. V. 12, No. 4. P. 6033.
20. *Мороз В. В. и др.* Изменения структуры мембран эритроцитов при действии гемина // *Общая реаниматология.* 2012. Т. 8, № 6. С. 5–10.

21. *Chernysh A. M. et al.* Reversible Zinc-Induced Injuries to Erythrocyte Membrane Nanostructure // *Bull. Exp. Biol. Medicine.* 2012. V. 154, No. 1. P. 84–88.
22. *Wielopolski L., Ciesielski B.* Boron Dose Determination for BNCT Using Fricke and EPR Dosimetry // *Cancer Neutron Capture Therapy.* 1996. P. 467–471.
23. *Bosman G., Stappers M., Novotny V.* Changes in Band 3 Structure as Determinants of Erythrocyte Integrity during Storage and Survival after Transfusion // *Blood Transfus.* 2010. V. 8, Suppl. 3. P. s48–s52.
24. *Мороз В. В. и др.* Изменения структуры поверхности мембран эритроцитов при длительном хранении донорской крови // *Общая реаниматология.* 2012. Т. 8, № 1. С. 5–12.
25. *Jhonson R. E., Quickenden T. I.* Photolysis and Radiolysis of Water Ice on Outer Solar System Bodies // *J. Geophys. Res.* 1997. V. 102, No. 5. P. 10985–10996.
26. *Gov N. et al.* Cytoskeletal Control of Red Blood Cell Shape: Theory and Practice of Vesicle Formation // *Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes.* V. 10 / Eds.: A. Leitmannova Liu and Aleš Iglíč. Burlington: Acad. Press, 2009. P. 95–119.
27. *Wagner G. M. et al.* Spectrin Oxidation Correlates with Membrane Vesiculation in Stored RBCs // *Blood.* 1987. V. 69. P. 1777–1781.

Получено 11 апреля 2015 г.