

УДК: 544.722.14:611.018.51:57.086.13:577.352.4

**Вплив хлорпромазину на стійкість еритроцитів щурів різного віку до гіпертонічних умов середовища****Л.В.Коба, О.О.Шапкіна, А.Є.Жуйкова, В.А.Бондаренко**

Вивчено осмотичну стійкість нативних та модифікованих хлорпромазином (ХПР) еритроцитів 1- та 12-місячних щурів до гіпертонічних умов в розчинах сахарози та до гіпертонічного шоку (4,0 М NaCl). Показано, що 2-хвилинна інкубація еритроцитів щурів різних вікових груп у гіпертонічних сахарозних середовищах не виявляє відмінностей в осмотичній стійкості даних клітин. При цьому ХПР не впливає на рівень гемолізу клітин. Збільшення часу інкубації в гіпертонічних розчинах сахарози до 30 хв дозволило виявити більшу осмотичну чутливість еритроцитів 1-місячних тварин до такого впливу. При цьому встановлено захисний ефект ХПР для еритроцитів старшої вікової групи (12 міс.). Виявлено, що в 4,0 М NaCl рівень гемолізу еритроцитів тварин обох вікових груп зростає при попередньому інкубуванні (2 хв) у сахарозних середовищах із концентрацією 0,7 М і вище. При збільшенні часу експонування (30 хв) в гіпертонічних розчинах сахарози також посилюється сенсibilізація еритроцитів тварин обох вікових груп до дії 4,0 М NaCl. В роботі показано, що вплив ХПР на чутливість еритроцитів 1-місячних тварин до перенесення у 4,0 М NaCl залежить від тоничності та тривалості початкової інкубації клітин в розчинах сахарози. Так, ХПР підвищує осмотичну стійкість еритроцитів, які попередньо експонувались в розчинах сахарози з концентрацією 0,6–0,8 М протягом 2 і 30 хв. Деяке підвищення рівня гемолізу в 4,0 М NaCl модифікованих хлорпромазином еритроцитів цих тварин спостерігається після 2 хв інкубації в розчинах сахарози з концентрацією 0,27–0,5 М. Виявлено виключно протекуючий вплив ХПР на еритроцити 12-місячних тварин в умовах гіпертонічного шоку. Проведена кількісна оцінка ефективності ХПР при гіпертонічному шоці (4,0 М NaCl) еритроцитів тварин різних вікових груп за допомогою розрахунку величини його антигемолітичної активності. Короткотривала інкубація (2 хв) еритроцитів у сахарозному середовищі не виявляє відмінностей у величинах антигемолітичної активності ХПР для еритроцитів щурів обох вікових груп. Для клітин молодших щурів підвищення антигемолітичної активності ХПР спостерігається при інкубації в сахарозному середовищі до 30 хв, а для еритроцитів старшої групи – до 10 хв. При збільшенні часу інкубування до 60 хв ефективність ХПР в гіпертонічному сольовому середовищі знижується для клітин щурів обох вікових груп, але в різному ступені.

**Ключові слова:** хлорпромазин, еритроцити, щури, гіпертонічний шок, вік.

**Influence of chlorpromazine on the resistance of erythrocytes of rats of different ages to hypertonic conditions****L.V.Koba, O.A.Shapkina, A.E.Zhuikova, V.A.Bondarenko**

The osmotic stability of native and modified with chlorpromazine (CPR) erythrocytes of 1- and 12-month rats to hypertonic conditions in sucrose solutions and hypertonic shock (4.0 M NaCl) has been studied. It has been shown that 2-min incubation of rat erythrocytes of different ages in hypertonic sucrose media does not reveal any differences in the osmotic stability of these cells. In this case, CPR does not affect cell hemolysis. An increase of the incubation time in hypertonic sucrose solutions to 30 minutes allowed detecting a greater osmotic sensitivity of erythrocytes of 1-month animals to the action. In this case, the protective effect of CPR for older age rat erythrocytes (12 months) has been established. It has been found that in 4.0 M NaCl the hemolysis level of animal erythrocytes of both age groups increases with preliminary incubation (2 min) in a sucrose medium with a concentration of 0.7 M and above. With increasing exposure time (30 min) in sucrose hypertonic solutions, the sensibilization of animal erythrocytes of both age groups to the action of hypertonic shock is also intensified. In this study it has been shown that the influence of CPR on the sensitivity of 1-month-old animal erythrocytes to the transfer in 4.0 M NaCl depends on the tonicity and duration of the cell initial incubation in sucrose solutions. Thus, CPR increases the osmotic resistance of erythrocytes, which were preexposed in sucrose solutions at a concentration of 0.6–0.8 M for 2 and 30 min. Some increase of hemolysis level of these animals erythrocytes modified with CPR in 4.0 M NaCl has been observed after 2 min of incubation in sucrose solutions at a concentration of 0.27–0.5 M. The exclusively protective influence of CPR on 12-month-old animal erythrocytes in conditions of hypertonic shock has been revealed. A quantitative estimation of the efficiency of CPR at hypertonic shock (4.0 M NaCl) of different age animal erythrocytes has been carried out by calculation of the antihemolytic activity value (AG). Short-term incubation (2 min) in a sucrose media does not reveal any differences in the values of AG of CPR for erythrocytes of both age groups. For the cells of young rats, increase of AG of CPR is observed at incubation in sucrose medium to 30

min and for erythrocytes of the older group – to 10 min. With an increase in incubation time of up to 60 min the CPR efficiency in hypertonic saline media is reduced for rat cells in both age groups but in varying degrees.

**Key words:** *chlorpromazine, erythrocytes, rats, hypertonic shock, age.*

### **Влияние хлорпромазина на устойчивость эритроцитов крыс разного возраста к гипертоническим условиям среды** Л.В.Коба, О.А.Шапкина, А.Е.Жуйкова, В.А.Бондаренко

Изучена осмотическая устойчивость нативных и модифицированных хлорпромазином (ХПР) эритроцитов 1- и 12-месячных крыс к гипертоническим условиям в растворах сахарозы и к гипертоническому шоку (4,0 М NaCl). Показано, что 2-минутная инкубация эритроцитов крыс разных возрастных групп в гипертонических сахарозных средах не выявляет различий в осмотической устойчивости данных клеток. При этом ХПР не влияет на уровень гемолиза клеток. Увеличение времени инкубации в гипертонических растворах сахарозы до 30 мин позволило выявить большую осмотическую чувствительность эритроцитов 1-месячных животных к данному воздействию. При этом обнаружен защитный эффект ХПР для эритроцитов старшей возрастной группы (12 мес.). Обнаружено, что в 4,0 М NaCl уровень гемолиза эритроцитов животных обеих возрастных групп возрастает при предварительном инкубировании (2 мин) в сахарозной среде с концентрацией 0,7 М и выше. При увеличении времени экспонирования (30 мин) в гипертонических растворах сахарозы также усиливается сенсбилизация эритроцитов животных обеих возрастных групп к действию 4,0 М NaCl. В работе показано, что влияние ХПР на чувствительность эритроцитов 1-мес. животных к перенесению в 4,0 М NaCl зависит от тоничности и продолжительности начальной инкубации клеток в растворах сахарозы. Так, ХПР повышает осмотическую устойчивость эритроцитов, которые предварительно экспонировались в растворах сахарозы с концентрацией 0,6–0,8 М в течение 2 и 30 мин. Некоторое повышение уровня гемолиза в 4,0 М NaCl модифицированных хлорпромазином эритроцитов этих животных наблюдается после 2 мин инкубации в растворах сахарозы с концентрацией 0,27–0,5 М. Обнаружено исключительно протектирующее влияние ХПР на эритроциты 12-месячных животных в условиях гипертонического шока. Проведена количественная оценка эффективности ХПР при гипертоническом шоке (4,0 М NaCl) эритроцитов животных разных возрастных групп с помощью расчета величины его антигемолитической активности. Кратковременная инкубация (2 мин) эритроцитов в сахарозной среде не обнаруживает различий в величинах антигемолитической активности ХПР для эритроцитов крыс обеих возрастных групп. Для клеток младших крыс повышение антигемолитической активности ХПР наблюдается при инкубации в сахарозной среде до 30 мин, а для эритроцитов старшей группы – до 10 мин. При увеличении времени инкубирования до 60 мин эффективность ХПР в гипертонической солевой среде снижается для клеток крыс обеих возрастных групп, но в разной степени.

**Ключевые слова:** *хлорпромазин, эритроциты, крысы, гипертонический шок, возраст.*

#### **Вступ**

Численні дослідження показали, що клітинними структурами, які визначають стійкість еритроцитів людини та деяких ссавців до гіпертонічного впливу, є плазматична мембрана та цитоскелет. Структурно-функціональний стан саме цих клітинних структур можна змінювати, експонуючи еритроцити в певних умовах на етапі початкової інкубації перед дією основного стресуючого фактору. Крім того, плазматична мембрана та цитоскелет можуть бути модифіковані деякими речовинами, зокрема катіонними амфіфілами, до яких належить і хлорпромазин (ХПР) (Цымбал и др., 2005; Yershova et al., 2014). Відомо, що ХПР здатен захищати еритроцити ссавців в умовах різних типів стресу (Шпакова, Бондаренко, 1991; Semionova et al., 2016, 2017a). Цей амфіфіл впливає на стан структурно-функціонального комплексу плазматична мембрана-цитоскелет і викликає трансформацію еритроцитів за типом дискоцит-стоматоцит (Єршов та ін., 2007; Шпакова та ін., 2017). Крім того, показано, що характер і ступінь впливу ХПР на стійкість еритроцитів людини до охолодження від 37 до 0°C в гіпертонічних розчинах NaCl залежить від концентрації амфіфільної сполуки (Єршов та ін., 2007; Шпакова, 2014). Враховуючи це, можна припустити, що початкова модифікація еритроцитів ХПР та використання розчинів сахарози з різною тоничністю дозволять виявити вікові особливості стану їх плазматичної мембрани та цитоскелету клітин в умовах подальшої дії 4,0 М розчину NaCl на певних етапах онтогенезу.

Мета роботи – вивчення осмотичної стійкості оброблених хлорпромазином (ХПР) еритроцитів 1- та 12-місячних щурів, що були попередньо проінкубовані в гіпертонічних розчинах сахарози, до дії гіпертонічного шоку (4,0 М NaCl).

#### Об'єкти та методи дослідження

Дослідження проводили на еритроцитах самців щурів лінії Wistar 1- і 12-місячного віку. Кров одержували під час декапітації тварин під легким ефірним наркозом (стабілізатор гепарин, 500 од/мл). Робота з тваринами проводилась відповідно до «Загальних принципів експериментів на тваринах» (V Національний конгрес з біоетики, Київ, 2013), що були узгоджені з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Еритроцити відмивали тричі фізіологічним розчином у 10-кратному об'ємі (0,01 М фосфатний буфер, рН 7,4) шляхом центрифугування при 1500 об/хв протягом 10 хв (центрифуга «ОПн-3У4.2», Киргизстан). Відмиті клітини зберігали при температурі 0°C не більше години.

Еритроцити спочатку витримували в розчинах сахарози з різною концентрацією (0,27–0,8 М) 2–60 хв при 37°C. Після цього клітини піддавали гіпертонічному шоку за допомогою перенесення суспензії еритроцитів у 4,0 М NaCl (0,01 М фосфатний буфер, рН 7,4) при 37°C на 5 хв. Рівень гемолізу еритроцитів вимірювали спектрофотометричним методом при довжині хвилі 543 нм і розраховували у відсотках по відношенню до 100% гемолізу.

Початкову модифікацію еритроцитів хлорпромазином проводили під час інкубації суспензії клітин (30%) із амфифільною сполукою ( $7 \times 10^{-5}$  М) протягом 10 хв при 37°C. Статистичний аналіз результатів проводили загальноприйнятими методами, використовуючи критерії Манна-Уїтні.

#### Результати та обговорення

Раніше були показані особливості реакції еритроцитів щурів даних вікових груп на дію гіпертонічного шоку в широкому часовому діапазоні (Коба та ін., 2018). При порівнянні еритроцитів 1- та 12-місячних щурів виявлено, що клітини тварин старшої вікової групи мають більшу осмотичну стійкість до гіпертонічних неелектролітних середовищ, але суттєво сенсibiliзуються до подальшого перенесення в 4,0 М NaCl (Коба та ін., 2018).

Відомо, що чутливість еритроцитів до температурно-осмотичного стресу може бути скоректована використанням амфифільних сполук (Шпакова, Бондаренко, 1991; Chabanenko et al., 2017; Semionova et al., 2017b). Так, показана здатність амфифілів, що належать до різних класів, захищати клітини від пошкодження в умовах гіпертонічного шоку та гіпертонічного криогемолізу еритроцитів (Єршов та ін., 2007). В умовах різкої зміни (зниження або підвищення) осмоляльності середовища висока ефективність характерна для катіонних амфифільних сполук, антигемолітична активність яких знаходиться на рівні 70–90 % (Дунаевская и др., 1995; Шпакова, 2014). Зокрема, показана ефективність катіонного ХПР при інкубації еритроцитів щурів у гіпертонічних умовах (Матвиенко и др., 2002). Вищевикладене дозволяє припустити, що в умовах гіпертонічного шоку ХПР буде проявляти різну ефективність по відношенню до еритроцитів тварин різних вікових груп.

На рис. 1 представлені дані про вплив ХПР на гемоліз еритроцитів щура в гіпертонічному сахарозному середовищі. Видно, що чутливість еритроцитів до гіпертонічних розчинів сахарози при 2-хвилинній інкубації однакова для еритроцитів 1- та 12-місячних щурів. При цьому ХПР не впливає на рівень гемолізу клітин. Збільшення тривалості інкубації до 30 хв дозволяє виявити вікові відмінності осмотичної стійкості еритроцитів. Так, клітини 1-місячних щурів більш чутливі до гіпертонічних умов (рівень гемолізу в 0,6–0,8 М сахарозі вище у 1,7–1,9 разів). Слід зазначити, що обробка еритроцитів 1-місячних тварин хлорпромазином не впливає на рівень гемолітичного пошкодження, тоді як обробка клітин 12-місячних щурів значно знижує рівень гемолізу. Таким чином, захисний ефект ХПР спостерігається тільки для еритроцитів старшої вікової групи.

Зазначений захисний ефект амфифільних сполук пов'язують зі здатністю амфифілів впливати на стан плазматичної мембрани (Єршов та ін., 2007), при цьому автори (Цымбал и др., 2005; Шпакова, 2014) припускають, що вбудовування амфифільних молекул пов'язане зі швидкою реорганізацією еритроцитарної мембрани. Отримані результати дозволяють припустити наявність відмінностей в стані клітинної мембрани еритроцитів даних вікових груп. Той факт, що захисний ефект ХПР проявляється на клітинах 12-місячних тварин, свідчить на користь того, що

еритроцитарна мембрана останніх більш пластична, менш ригідна, що і дозволяє амфифільним молекулам ХПР вбудовуватися і розподілятися в ній, викликаючи її реорганізацію.

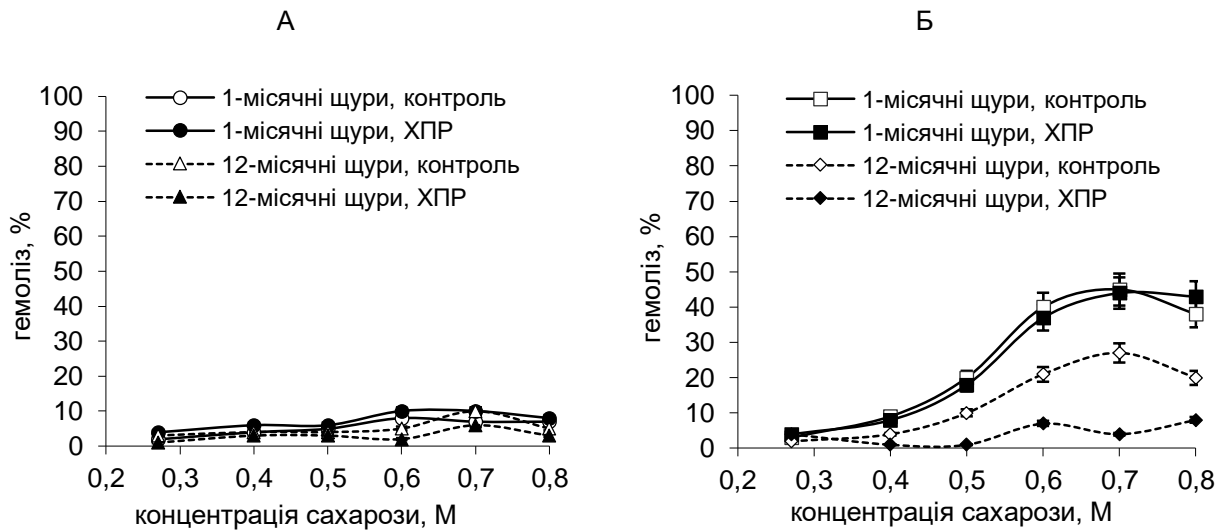


Рис. 1. Вплив ХПР на гемоліз еритроцитів 1- та 12-місячних щурів в розчинах сахарози; час інкубації 2 хв (А) і 30 хв (Б) (37°C, рН 7,4)

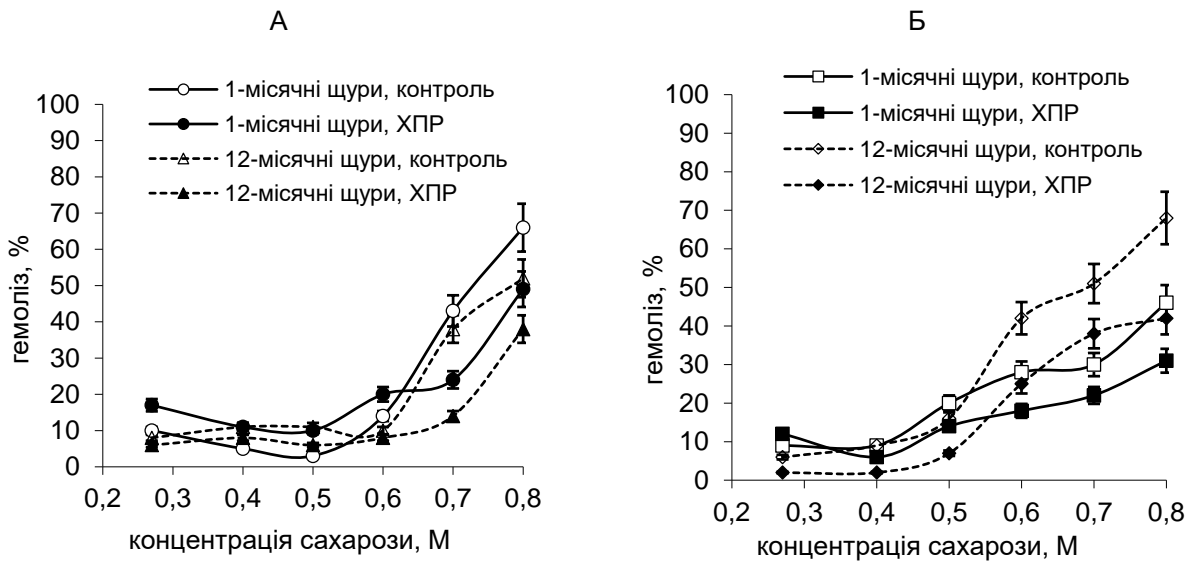


Рис. 2. Вплив ХПР на гіпертонічний гемоліз еритроцитів 1- та 12-місячних щурів (4,0 М NaCl, 37°C, 5 хв), що були попередньо проінкубовані в гіпертонічних розчинах сахарози; час інкубації в сахарозі 2 хв (А) і 30 хв (Б)

Після інкубування в сахарозному середовищі клітини піддавали дії гіпертонічного шоку в результаті перенесення в розчин, що містить 4,0 М NaCl. Дані представлені на рис. 2. Видно, що рівень гемолізу еритроцитів обох вікових груп в 4,0 М NaCl зростає при попередньому інкубуванні (2 хв) у сахарозних середовищах із концентрацією 0,7 М і вище (рис. 2). Максимальний рівень

гемолізу еритроцитів 1-місячних тварин в гіпертонічному розчині NaCl дорівнює ~70%, а 12-місячних щурів – ~50%.

При збільшенні часу експонування (30 хв) в гіпертонічних розчинах сахарози також посилюється сенсибілізація еритроцитів тварин обох вікових груп до перенесення у 4,0 М NaCl (рис. 2Б). При цьому спостерігається зростання гемолітичного пошкодження у гіпертонічному сольовому розчині еритроцитів, які були попередньо проінкубовані у середовищі, що містили сахарозу в концентрації 0,5 М і вище.

Обробка клітин хлорпромазином змінює стійкість еритроцитів тварин обох вікових груп до подальшого перенесення еритроцитів у 4,0 М NaCl (рис. 2). Цей вплив на еритроцити тварин молодшої групи є різноспрямованим, його характер залежить від тоничності та тривалості початкової інкубації клітин в розчинах сахарози. Так, ХПР підвищує осмотичну стійкість еритроцитів, які попередньо експонувались в розчинах сахарози з концентрацією 0,6–0,8 М протягом 2 і 30 хв. Незначне підвищення рівня гемолізу (не більш 8%) в 4,0 М NaCl модифікованих хлорпромазином еритроцитів цих тварин спостерігається після 2 хв інкубації в розчинах сахарози з більш низьким рівнем тоничності середовища (0,27–0,5 М) (рис. 2). На еритроцити 12-місячних тварин в умовах гіпертонічного шоку (4,0 М NaCl) сполука має виключно протектуючий вплив (рис. 2).

Для кількісної оцінки ефективності ХПР при гіпертонічному шоці еритроцитів тварин даних вікових груп використовували величини антигемолітичної активності речовини, виражені як відсоток зниження гемолізу клітин в присутності речовин по відношенню до гемолізу в пробі, що не містить амфіфілія. Значення максимальної антигемолітичної активності ( $АГ_{\max}$ ) ХПР розраховували за формулою:  $АГ_{\max} = ((k - a) / k) \times 100\%$ , де  $k$  – величина гемолізу еритроцитів у відсутності ХПР;  $a$  – мінімальна величина гемолізу еритроцитів у присутності ХПР.

Еритроцити після інкубування в 0,8 М сахарози протягом різного часу (від 2 до 60 хв) переносили в середовище, що містить 4,0 М NaCl. Після чого вимірювали рівень гемолітичного пошкодження клітин при використанні ХПР і без нього та розраховували величини антигемолітичної активності ХПР (табл. 1).

Таблиця 1.

**Величини антигемолітичної активності ХПР (%) при перенесенні у 4,0 М NaCl еритроцитів щурів, що були попередньо проінкубовані в гіпертонічних розчинах сахарози**

Вік тварини	Тривалість інкубації в 0,8 М сахарозі, хв			
	2	10	30	60
1 міс.	26	24	33	6
12 міс.	27	48	38	30

Після нетривалого інкубування (2 хв) еритроцитів у сахарозному середовищі і при їх подальшому перенесенні у 4,0 М NaCl величини АГ активності ХПР не відрізняються для клітин щурів обох вікових груп. З табл. 1 видно немонотонний характер зміни значень АГ активності ХПР при варіюванні тривалості інкубування клітин в неелектролітному середовищі. Однак, якщо для клітин молодших щурів підвищення АГ активності ХПР спостерігається до 30-ої хв, то для еритроцитів старшої групи – до 10-ої хв, причому воно в останньому випадку виражено більшою мірою. Добре видно, що зі збільшенням тривалості перебування клітин в неелектролітному середовищі до 60 хв ефективність ХПР в гіпертонічному сольовому середовищі (4,0 М NaCl) знижується для клітин щурів обох вікових груп, але в різному ступені. Якщо для еритроцитів молодших тварин спостерігається зниження в 4 рази, то для клітин 12-місячних щурів – у 1,6 разів. Мабуть, особливості стану мембрани тварин на даному етапі онтогенезу знижують здатність амфіфільних молекул ХПР вбудовуватися і розподілятися в ній, особливо це виражено для клітин молодших тварин.

Пошкодження еритроцитів в гіпертонічних умовах пов'язують із формуванням у мембрані дефектів та їх зростанням до розміру гемолітичних пор. Існують різні точки зору на механізм захисної дії ХПР в умовах осмотичного стресу. Амфіфільні властивості ХПР зумовлюють можливість його вбудовування в клітинну мембрану, а позитивний заряд сполуки сприяє розподілу його молекул саме у внутрішньому моношарі плазматичної мембрани, що містить негативно



заряджений фосфатидилсерин. Знаходження ХПР на межі цитоскелету і внутрішньої поверхні мембрани може призводити до зниження стабілізуючого впливу білків цитоскелету на дефекти структури мембрани, що розвиваються в гіпертонічних умовах (Minetti et al., 1984). У роботах (Шпакова и др., 1995; Semionova et al., 2017a) показано, що для прояву захисного ефекту ХПР повинен бути присутнім в середовищі в момент різкої зміни температурних і осмотичних умов, а не в результаті попередньої обробки клітин.

Результати, представлені в роботі, свідчать про різну осмотичну стійкість нативних та модифікованих хлорпромазином еритроцитів 1- і 12-місячних щурів до гіпертонічних розчинів сахарози та в 4,0 М NaCl. Це свідчить про те, що на цих етапах онтогенезу щурів (1- і 12-місячні) існують вікові особливості стану структурно-функціонального комплексу цитоскелет-мембрана у клітин даного типу. Вірогідно, що вони зумовлені більш загальними особливостями структури, властивостей, функціональних та адаптивних можливостей еритроцитів в цілому, які можуть бути пов'язані з певними етапами індивідуального розвитку організму. Так, у ранньому онтогенезі щурів виявлено два критичні періоди розвитку гемопоєзу: неонатальний та період між 9 і 17 днями їх постнатального життя (Новожилов, 2009). Показано, що протягом цього часу системи червоної та білої крові цих тварин переходять на новий рівень функціонування порівняно зі станом новонародженості. В період постнатального онтогенезу щурів (до одного місяця) кардинально змінюються морфо-функціональні і біохімічні властивості еритроцитів (Иванова и др., 2002). Це є наслідком поступового переходу організму на гемопоєз, який продовжує формуватися до періоду досягнення його статевої зрілості. Встановлено, що в цей час зазнають змін такі реологічні характеристики клітин, як здатність деформуватися під впливом механічних навантажень, показник S/V, агрегаційні властивості еритроцитів, їх кислоторезистентність (Новожилов, Катюшин, 2008; Березнякова, Жемела, 2013). Було встановлено, що протягом перших трьох місяців життя щурів гетерогенність еритроцитарних клітин зменшується порівняно зі станом новонародженості (Новожилов, Катюшин, 2008; Березнякова, Жемела, 2013). Вона досягає показників видової норми статевозрілого організму у трьохмісячному віці та зберігається до початку його старіння (з 20,5 місяців).

Таким чином, виявлені особливості осмотичної чутливості нативних та модифікованих хлорпромазином еритроцитів щурів 1- та 12-місячного віку можуть бути наслідками різного структурно-функціонального стану клітин еритроцитарної популяції на даних етапах онтогенезу, що знаходить своє відображення в різниці збереження бар'єрної функції мембрани еритроцитів в гіпертонічних середовищах.

### Висновки

Хлорпромазин протектує еритроцити 12-місячних тварин від ушкодження як в гіпертонічних розчинах сахарози, так і при їх перенесенні у 4,0 М NaCl. Вплив даної сполуки на еритроцити 1-місячних щурів виявлено при їх перенесенні у 4,0 М розчин NaCl. Характер дії хлорпромазину визначається попередніми осмотичними умовами та часом експонування клітин в неелектролітних розчинах. Протектуючий вплив хлорпромазину більш виражений для еритроцитів 12-місячних тварин в 4,0 М NaCl порівняно з клітинами 1-місячних щурів.

### Список літератури / References

- Березнякова А.І., Жемела О.Д. Здатність до деформації мембран еритроцитів у щурів різного віку при гіпоксії // Фізіологічний журнал. – 2013. – Т.59 (3). – С. 72–77. /Bereznyakova A.I., Zhemela O.D. Deformability of the erythrocytes membrane in rats of different age in hypoxia // Fiziologichnyi zhurnal. – 2013. – Vol.59 (3). – P. 72–77./
- Дунаевская О.Н., Панталер Е.Р., Шпакова Н.М., Бондаренко В.А. Некоторые возможности повышения устойчивости эритроцитов к холодному и гиперосмотическому воздействиям при использовании катионных амфипатов // Проблемы криобиологии. – 1995. – №1. – С. 21–27. /Dunayevskaya O.N., Pantaler Ye.R., Shpakova N.M., Bondarenko V.A. Some possible methods of increasing red blood cells stability to the action of cold and hyperosmotic influence at the application of cation amphipates // Problems of Cryobiology. – 1995. – No. 1. – P. 21–27./
- Єршов С.С., Писаренко Н.А., Орлова Н.В., Шпакова Н.М. Вплив катіонних та аніонних амфифільних сполук на гіпертонічний криогемоліз еритроцитів ссавців // Фізіологічний журнал. – 2007. – Т.53 (6). – С. 78–84. /Yershov S.S., Pysarenko N.A., Orlova N.V., Shpakova N.M. Effect of cationic and anionic amphiphilic compounds on hypertonic cryohemolysis of mammalian red blood cells // Fiziologichnyi zhurnal. – 2007. – Vol.53 (6). – P. 78–84./

- Иванова И.А., Эндакова Э.А., Новгородцева Т.П. Возрастные и половые особенности фосфолипидного состава эритроцитов крыс линии Вистар в процессе постнатального онтогенеза // Российский физиологический журнал. – 2002. – №1. – С. 53–62. /Ivanova I.A., Endakova E.A., Novgorodtseva T.P. Age and sex characteristics of the phospholipid composition of erythrocytes of Wistar rats in the process of postnatal ontogenesis // Russian Journal of Physiology. – 2002. – No. 1. – P. 53–62./
- Коба Л.В., Шапкина О.О., Жуйкова А.С., Бондаренко В.А. Стійкість еритроцитів щурів різного віку до гіпертонічних умов середовища // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Т.145 (3). – С. 389–392. /Koba L.V., Shapkina O.O., Zhuykova A.Y., Bondarenko V.A. Stability of different age rat erythrocytes to hypertonic medium // Bulletin of Problems in Biology and Medicine. – 2018. – Vol.145 (3). – P. 389–392./
- Матвиенко Е.А., Коба Л.В., Шпакова Н.М., Бондаренко В.А. Возрастные особенности устойчивости эритроцитов крыс к гипертоническому воздействию под влиянием хлорпромазина // Проблемы криобиологии. – 2002. – №1. – С. 19–23. /Matviyenko Ye.A., Koba L.V., Shpakova N.M., Bondarenko V.A. Age peculiarities of rat erythrocytes' resistance to hypertonic effect with influence of chlorpromazine // Problems of Cryobiology. – 2002. – No. 1. – P. 19–23./
- Новожилов А.В. Динамика реологических и гематологических показателей у незрело- и зрелорождающихся животных в постнатальном онтогенезе. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Санкт-Петербург, 2009. – 18с. /Novozhilov A.V. Dynamics of rheological and hematological parameters in non-mature and mature animals in postnatal ontogenesis. Abstract of Ph.D. thesis (Biology). – Sankt-Petersburg, 2009. – 18p./
- Новожилов А.В., Катюшин Л.Н. Динамика гематологических показателей крови белых крыс в постнатальном онтогенезе // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2008. – Т.44 (6). – С. 613–621. /Novozhilov A.V., Katyushin L.N. Dynamics of hematological parameters of blood of white rats in postnatal ontogenesis // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. – 2008. – Vol.44 (6). – P. 613–621./
- Цымбал Л.В., Орлова Н.В., Шпакова Н.М. Модификация хлорпромазином структурно-функционального состояния мембран эритроцитов // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. – 2005. – Т.22 (4). – С. 327–335. /Tsymbal L.V., Orlova N.V., Shpakova N.M. Modification of the structure-functional state of erythrocyte membranes by chlorpromazine // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. – 2005. – Vol.22 (4). – P. 327–335./
- Шпакова Н.М. Температурна та осмотична стійкість еритроцитів різних видів ссавців. Автореф. дис. ... докт. біол. наук. – Харків, 2014. – 44с. /Shpakova N.M. Temperature and osmotic resistance of erythrocytes of different mammalian species. Abstract of Ph.D. thesis (Biology). – Kharkiv, 2014. – 44p./
- Шпакова Н.М., Бондаренко В.А. Действие хлорпромазина на температурную и осмотическую чувствительность эритроцитов // Биохимия. – 1991. – Т.56 (12). – С. 2125–2130. /Shpakova N.M., Bondarenko V.A. The effect of chlorpromazine on the temperature and osmotic sensitivity of erythrocytes // Biochemistry. – 1991. – Vol.56 (12). – P. 2125–2130./
- Шпакова Н.М., Панталер Е.Р., Бондаренко В.А. Антигемолитический эффект хлорпромазина при гипертоническом и холодом шок эритроцитов // Биохимия. – 1995. – Т.60 (10). – С. 1624–1631. /Shpakova N.M., Pantaler Ye.R., Bondarenko V.A. Anti-hemolytic effect of chlorpromazine with hypertonic and cold shock of erythrocytes // Biochemistry. – 1995. – Vol.60 (10). – P. 1624–1631./
- Шпакова Н.М., Семіонова К.А., Коваленко І.Ф. та ін. Морфологічні особливості температурної та осмотичної реакції еритроцитів за наявності хлорпромазину // Фізіологічний журнал. – 2017. – Т.63 (5). – С. 62–69. /Shpakova N.M., Syemionova K.A., Kovalenko I.F. et al. Morphological peculiarities of temperature and osmotic response of erythrocytes in presence of chlorpromazine // Fiziolohichnyi zhurnal. – 2017. – Vol.63 (5). – P. 62–69./
- Chabanenko O.O., Semionova E.A., Shpakova N.M. Chlorpromazine and posthypertonic stress as model of damage in cryopreserved cells during thawing // Problems of Cryobiology and Cryomedicine. – 2017. – Vol.27 (2). – P.161.
- Minetti M., Ceccarini M., Di Stasi A.M. Role of membrane thermotropic properties on hypotonic hemolysis and hypertonic cryohemolysis of human red blood cells // J. Cell Biochem. – 1984. – Vol.25 (2). – P. 61–72.
- Semionova E.A., Chabanenko E.A., Orlova N.V. et al. About mechanism of antihemolytic action of chlorpromazine under posthypertonic stress in erythrocytes // Problems of Cryobiology and Cryomedicine. – 2017a. – Vol.27 (3). – P. 219–229.
- Semionova E.A., Iershova N.A., Orlova N.V., Shpakova N.M. Hypotonic lysis of mammalian erythrocytes in chlorpromazine presence // Eastern European Scientific Journal. – 2016. – No. 2. – P. 7–17.
- Semionova Y.A., Zemlyanskikh N.G., Orlova N.V. Antihemolytic efficiency of chlorpromazine under posthypertonic shock and glycerol removal from erythrocytes after thawing // Problems of Cryobiology and Cryomedicine. – 2017b. – Vol.27 (1). – P. 51–60.

Yershova N.A., Nipot E.E., Shpakova N.M. et al. Effect of trifluoperazine and dodecyl- $\beta$ ,D-maltoside on hypertonic stress of mammalian erythrocytes // Problems of Cryobiology and Cryomedicine. – 2014. – Vol.24 (3). – P. 231–237.

**Представлено: Н.О.Карпенко / Presented by: N.O.Karpenko**

**Рецензент: Є.Є.Перський / Reviewer: Ye.E.Persky**

*Подано до редакції / Received: 03.10.2018*

**About the authors:** L.V.Koba – V.N.Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022, lilia.v.koba@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7293-7191>

O.A.Shapkina – Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the NASU, Pereyaslavskaya Str., 23, Kharkiv, Ukraine, 61016, oleinolsh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0595-7130>

A.E.Zhuikova – V.N.Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022, asya.zhuikova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8409-4467>

V.A.Bondarenko – V.N.Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022; Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the NASU, Pereyaslavskaya Str., 23, Kharkiv, Ukraine, 61016, valant.bond@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1352-9782>

**Про авторів:** Л.В.Коба – Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна, пл. Свободи, 4, Харків, Україна, 61022, lilia.v.koba@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7293-7191>

О.О.Шапкина – Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, вул. Переяславська, 23, Харків, Україна, 61016, oleinolsh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0595-7130>

А.Є.Жуйкова – Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна, пл. Свободи, 4, Харків, Україна, 61022, asya.zhuikova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8409-4467>

В.А.Бондаренко – Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна, пл. Свободи, 4, Харків, Україна, 61022; Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, вул. Переяславська, 23, Харків, Україна, 61016, valant.bond@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1352-9782>

**Об авторах:** Л.В.Коба – Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина, пл. Свободы, 4, Харьков, Украина, 61022, lilia.v.koba@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7293-7191>

О.А.Шапкина – Институт проблем кробиологии и криомедицины НАН Украины, ул. Переяславская, 23, Харьков, Украина, 61016, oleinolsh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0595-7130>

А.Е.Жуйкова – Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина, пл. Свободы, 4, Харьков, Украина, 61022, asya.zhuikova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8409-4467>

В.А.Бондаренко – Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина, пл. Свободы, 4, Харьков, Украина, 61022; Институт проблем кробиологии и криомедицины НАН Украины, ул. Переяславская, 23, Харьков, Украина, 61016, valant.bond@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1352-9782>