

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КЛЕТОЧНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

DOI: 10.7868/S0869813918070080

**УЧАСТИЕ SH-ГРУПП В РЕГУЛЯЦИИ Ca^{2+} -ЗАВИСИМОЙ
КАЛИЕВОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ
ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ**

© И. В. Петрова,¹ Ю. Г. Бирулина,¹ О. А. Трубачева,² Ю. А. Розенбаум,¹
Л. В. Смаглий,¹ В. С. Рыдченко,¹ С. В. Гусакова¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия
E-mail: ivpetrova57@yandex.ru

² НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия

Потенциометрическим методом исследована Ca^{2+} -зависимая калиевая проницаемость мембраны эритроцитов здоровых доноров и больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Установлено, что амплитуда, скорость развития и скорость восстановления мембранного потенциала (МП) A23187-стимулированного гиперполяризационного ответа (ГО) были выше в эритроцитах больных АГ в сочетании с ИБС по сравнению со здоровыми донорами. Параметры редокс-стимулированного ГО, за исключением скорости восстановления МП, не отличались в обеих группах обследованных. Модификаторы SH-групп снижали амплитуду A23187-, но не редокс-стимулированного ГО в эритроцитах здоровых доноров, и приводили к снижению как A23187-, так и редокс-стимулированного ГО в эритроцитах больных. Выявленные изменения Ca^{2+} -зависимой калиевой проницаемости мембраны эритроцитов связаны с нарушениями структурно-функциональных свойств эритроцитов при развитии сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: эритроциты, Ca^{2+} -зависимые калиевые каналы, SH-группы, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 7. С. 827—834. 2018

I. V. Petrova,¹ Yu. G. Birulina,¹ O. A. Trybacheva,² Yu. A. Rozenbaum,¹ L. V. Smaglyi,¹ V. S. Rydchenko,¹ S. V. Gusakova.¹ ROLE OF SULFHYDRYL GROUPS IN THE REGULATION OF Ca^{2+} -ACTIVATED POTASSIUM PERMEABILITY OF THE MEMBRANE OF ERYTHROCYTES IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY. ¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; e-mail: ivpetrova57@yandex.ru; ² Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia.

The Ca^{2+} -activated potassium permeability of the erythrocyte membrane of healthy donors and patients with arterial hypertension in combination with coronary heart disease was performed with potentiometric method. It is found that the amplitude, rate of development and regeneration of membrane potential (MP) A23187-stimulated hyperpolarizing response (HR) was higher in the erythrocytes of patients as compared to healthy donors. Parameters of redox-stimulated HR, except for the rate of MP recovery, did not differ in both groups of subjects. Modifiers of SH-groups reduced the amplitude of A23187-, but not of redox-stimulated HR in the erythrocytes of healthy donors, and led to a decrease in both A23187- and redox-sti-

mulated HR in the erythrocytes patients. Such changes in Ca^{2+} -dependent potassium permeability of the erythrocyte membrane are associated with impaired structural and functional properties of erythrocytes in the development of cardiovascular pathology.

Key words: erythrocytes, Ca^{2+} -dependent potassium channels, SH-groups, arterial hypertension, coronary heart disease.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 7. P. 827—834. 2018

Известно, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в частности артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) немаловажную роль играют нарушения структурно-функционального статуса эритроцитов [1, 4, 10]. Вместе с тем красные клетки крови традиционно рассматриваются в качестве модели для оценки степени повреждения мембран при патологическом процессе, протекающем в организме. Наиболее существенными нарушениями при этом являются рост внутриклеточной концентрации ионизированного кальция, снижение продолжительности жизни эритроцитов и их деформируемости. Даже небольшое уменьшение деформируемости эритроцитов вызывает значительное повышение вязкости крови и сопротивления микрососудов.

Установлено, что у больных, страдающих АГ и ИБС, изменен фосфолипидный состав и жирнокислотный спектр эритроцитарной мембраны, отмечено повышенное встраивание холестерина в мембрану, что приводит к увеличению микровязкости липидного бислоя [7], значительно усилена липидная пероксидация и снижен антиоксидантный потенциал [2, 9]. При развитии окислительного стресса, который отмечается и при АГ, и при ИБС, наблюдается образование сшивок между спектрином — основным белком цитоскелета эритроцитов, и гемоглобином, что ведет к изменениям формы клеток и снижению их деформируемости [17].

Изменение физико-химических свойств и структурная дезорганизация плазматической мембраны эритроцитов при сердечно-сосудистой патологии ведут и к нарушению ее ион-транспортной функции, в которой важная роль отводится Gardos-каналам — Ca^{2+} -зависимым калиевым каналам (K_{Ca} -каналам), активность которых обуславливает эриптоз красных клеток крови [11], а также их деформируемость [6]. Важно отметить, что регуляция работы ион-транспортных систем сопряжена с модификацией сульфгидрильных групп (SH-групп), которыми богата мембрана и белки цитоскелета эритроцитов, участвующие в поддержании формы клеток. В мембране эритроцитов человека обнаружены компоненты дыхательной цепи, а именно NADH-дегидрогеназа, цитохром b, цитохром c. В частности, NADH-дегидрогеназа участвует в регуляции K_{Ca} -каналов [8].

Вероятно, что акцепторами электронов могут служить тиоловые группы как белков K_{Ca} -каналов, так и их регуляторных белков, что обеспечивает редокс-регуляцию этих ионных каналов [14]. В связи с вышесказанным целью исследования явилось изучение механизмов регуляции K_{Ca} -каналов у здоровых доноров и больных АГ в сочетании с ИБС, в том числе при модуляции SH-групп.

МЕТОДИКА

Получение эритроцитов крови. Эритроциты получали из венозной крови, стабилизированной гепарином (25 ед/мл крови), забираемой из локтевой вены утром, натощак. После центрифугирования (1000 g, 5 мин, 4 °C) клетки

белой крови и плазму удаляли, а осадок эритроцитов дважды промывали изотоническим раствором NaCl (150 мМ), содержащим 5 мМ натрий-фосфатного буфера (рН 7.4), и один раз средой, содержащей (мМ): 150 NaCl, 1 KCl, 1 MgCl₂, 10 глюкозы, при тех же условиях центрифугирования. После этого осажденные эритроциты переносили на лед и хранили не более 12 ч. В исследовании использовали кровь 16 здоровых добровольцев в возрасте 23—35 лет и 25 больных АГ в сочетании с ИБС в возрасте 35—57 лет. Клинический диагноз верифицировали с помощью клинико-лабораторных методов исследования на базе отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Все исследования проводили спустя 4 недели после отмены предшествующей гипотензивной терапии.

Изучение Ca²⁺-зависимой калиевой проницаемости мембраны эритроцитов проводили потенциометрическим методом посредством непрерывной регистрации мембранного потенциала клеток по изменениям рН среды, основанным на том, что в присутствии протонофора (CICCP — carbonylcyanide-m-chlorophenylhydrazon, 20 мкМ) распределение протонов зависит от мембранного потенциала (E_m) следующим образом: $E_m = RT/F (pH_i - pH_0)$, где pH_i и pH_0 — значения рН цитоплазмы и среды инкубации соответственно. Для определения pH_i по окончании эксперимента в суспензию эритроцитов добавляли тритон X-100 до конечной концентрации 0.2%. Гиперполяризационный ответ (ГО) эритроцитов индуцировали добавлением в изотоническую среду инкубации, содержащую (мМ): 150 NaCl, 1 KCl, 1 MgCl₂, 10 глюкозы и 10 мкМ CaCl₂ (320 мосм/л); Ca²⁺-ионофора A23187 (0.5 мкМ) или системы аскорбат (10 мМ)—феназинметосульфат (ФМС, 0.1 мМ). Оценивали амплитуду ГО (ΔE), V_1 (скорость гиперполяризации, мэкВ ОН⁻/мин · л клеток) и V_2 (скорость восстановления мембранного потенциала, мэкВ Н⁺/мин · л клеток).

Исследование роли сульфгидрильных групп в регуляции Ca²⁺-зависимой калиевой проницаемости мембраны эритроцитов выполняли после 5-минутной инкубации эритроцитов в изотонических условиях в присутствии блокаторов SH-групп: 1 мМ N-этилмалеимида (N-Ethylmaleimide, NEM), 1 мМ γ -малеимидбутирата, 1 мМ ϵ -малеимидкапроновой кислоты или их восстановителя — 1 мМ 1,4-дитиоэритритола (ДТЭ). Растворы NEM, γ -малеимидбутирата, ϵ -малеимидкапроновой кислоты и ДТЭ готовили на основе диметилсульфоксида (ДМСО). Конечная концентрация растворителя в среде инкубации эритроцитов не влияла на активность изучаемых K⁺-каналов, поскольку не превышала 0.5%.

Статистический анализ. Анализ данных проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 21. Характер распределения полученных результатов оценивали W-критерием Шапиро—Уилка. Достоверность различий определяли непараметрическими критериями: *t*-критерий Вилкоксона (Wilcoxon Singed Ranks Test) для зависимых и U-критерий Манна—Уитни (U test Mann—Whitney) для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0.05$. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q₁; Q₃).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение Ca²⁺-зависимой калиевой проводимости мембраны эритроцитов здоровых доноров и больных АГ в сочетании с ИБС. Стимуляцию K_{Ca}-каналов эритроцитов осуществляли с помощью Ca²⁺-ионофора A23187 или ис-

Таблица 1

Параметры гиперполяризационного ответа эритроцитов здоровых доноров и больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца, Ме (Q₁; Q₃)

Группа	ГО при действии Ca ²⁺ -ионофора A23187			ГО при действии аскорбат—ФМС		
	амплитуда ГО, мВ	V ₁ , мэкв ОН ⁻ /мин · л клеток	V ₂ , мэкв Н ⁺ /мин · л клеток	амплитуда ГО, мВ	V ₁ , мэкв ОН ⁻ /мин · л клеток	V ₂ , мэкв Н ⁺ /мин · л клеток
Здоровые	-28.3 (-32.2; -21.1) (n = 16)	2.3 (1.8; 2.9) (n = 16)	0.7 (0.4; 0.9) (n = 16)	-48.7 (-51.2; -45.4) (n = 14)	7.3 (6.9; 7.8) (n = 14)	1.4 (1.1; 1.6) (n = 14)
Больные	-35.1* (-39.2; -32.7) (n = 20)	3.7* (3.4; 4.2) (n = 20)	1.5* (1.2; 1.9) (n = 20)	-49.1 (-52.7; -42.5) (n = 18)	7.2 (6.7; 7.9) (n = 18)	2.1* (1.9; 2.4) (n = 18)

Примечание. * Достоверные различия с параметрами здоровых доноров ($p < 0.05$).

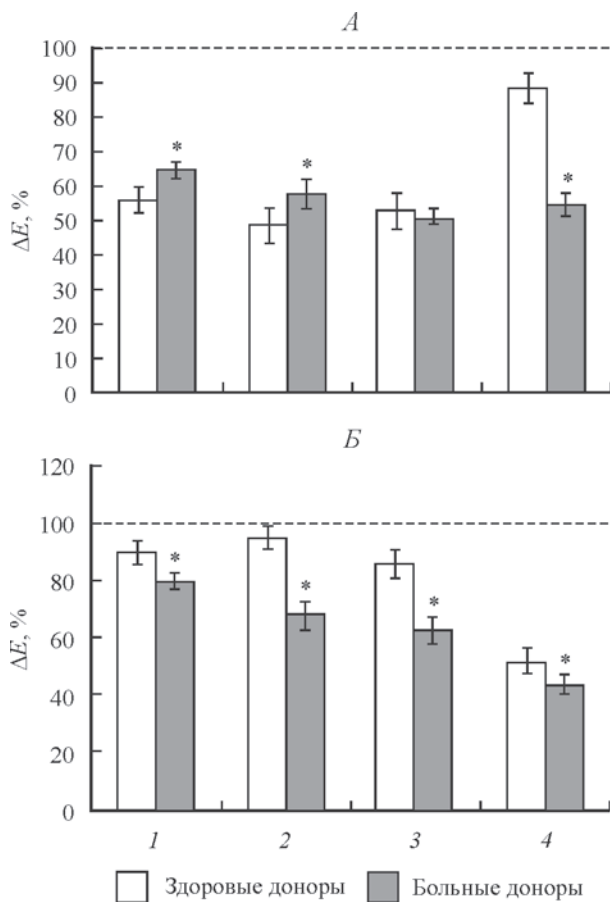
кусственной электронно-донорной системы аскорбат — ФМС, что приводило либо к росту внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺, либо к увеличению сродства канала к Ca²⁺, последующему выходу ионов калия из клеток и сдвигу мембранного потенциала в сторону гиперполяризации, т. е. развитию гиперполяризационного ответа (ГО) [5]. В ответ на добавление Ca²⁺-ионофора A23187 к суспензии эритроцитов, полученных от больных АГ в сочетании с ИБС, происходило увеличение амплитуды ГО эритроцитов, скорости развития (V₁) и скорости восстановления мембранного потенциала эритроцитов (V₂) по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0.05$). Инкубация эритроцитов больных в присутствии искусственной электронно-донорной системы не приводила к статистически значимому изменению величины амплитуды ГО и скорости развития редокс-индуцированной гиперполяризации мембраны эритроцитов (V₁) ($p > 0.05$) по сравнению со здоровыми донорами (табл. 1).

Таблица 2

Изменение амплитуды гиперполяризационного ответа эритроцитов здоровых доноров при действии блокаторов SH-групп, Ме (Q₁; Q₃)

Группа	Амплитуда гиперполяризационного ответа, мВ	
	при действии ионофора A23187	при действии аскорбат—ФМС
Контроль	-29.8 (-31.6; -25.7) (n = 18)	-47.1 (-51.5; -42.4) (n = 18)
+NEM, 1 мМ	-16.7* (-20.2; -14.9) (n = 12)	-42.4 (-46.8; -39.9) (n = 12)
+γ-Малеимидбутират, 1 мМ	-14.6* (-18.3; -12) (n = 12)	-46.7 (-50.2; -41.3) (n = 12)
+ε-Малеимидкапроновая кислота, 1 мМ	-15.7* (-19.5; -13.2) (n = 12)	-40.5 (-44.6; -35.5) (n = 12)

Примечание. * Достоверные различия с контролем ($p < 0.05$).



Влияние сульфгидрильных агентов на A23187- (А) и редокс- (Б) индуцированную гиперполяризацию эритроцитов здоровых доноров и больных АГ в сочетании с ИБС.

По вертикали: амплитуда гиперполяризационного ответа эритроцитов (ΔE , %). По горизонтали: 1 — N-этилмаленид, 1 мМ; 2 — γ -малеимидбутират, 1 мМ; 3 — ϵ -малеимидкапроновая кислота, 1 мМ; 4 — 1,4-дитиоэритритол, 1 мМ. За 100% принято значение амплитуды гиперполяризационного ответа эритроцитов в отсутствие этих агентов. * Достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0.05$) в присутствии агентов.

Роль SH-групп в регуляции Ca^{2+} -зависимой калиевой проницаемости мембраны эритроцитов здоровых доноров и больных АГ в сочетании с ИБС. Инкубация эритроцитов здоровых доноров в присутствии блокаторов SH-групп NEM, γ -малеимидбутирата или ϵ -малеимидкапроновой кислоты приводила к снижению амплитуды ГО эритроцитов, вызванного кальциевым ионофором A23187, по сравнению с контрольными значениями в отсутствие блокаторов SH-групп. В отличие от A23187-индуцированного ГО эритроцитов достоверных изменений амплитуды редокс-индуцированного ГО в присутствии блокаторов SH-групп не происходило (табл. 2). В то же время добавление в среду инкубации эритроцитов здоровых доноров восстановителя SH-групп ДТЭ вызвало снижение амплитуды редокс-индуцированного ГО до -22.5 (-25.2 ; -18.5) мВ ($n = 12$, $p < 0.05$) по сравнению с контрольными значениями (в отсутствие восстановителя SH-групп), соответствующими -45.7 (-48.6 ; -43.5) мВ ($n = 12$, $p < 0.05$). Достоверных изменений амплитуды A23187-ин-

дуцированного ГО эритроцитов в присутствии ДТЭ не было выявлено ($p > 0.05$).

Добавление блокаторов тиоловых групп, так же как и их восстановителя ДТЭ к суспензии эритроцитов больных АГ в сочетании с ИБС, вызывало достоверное снижение амплитуды А23187-индуцированной гиперполяризации, причем при действии блокаторов SH-групп амплитуда ГО мембраны эритроцитов больных подавлялась в меньшей степени, чем здоровых доноров. В присутствии блокаторов SH-групп и ДТЭ также наблюдалось достоверное снижение амплитуды редокс-индуцированной гиперполяризации мембраны эритроцитов больных АГ в сочетании с ИБС (см. рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы (K_{Ca} -каналы) выявлены в клетках различных тканей и, являясь одним из важных посредников между системой вторичных мессенджеров и электрохимическим градиентом клетки, различаются по ионной проводимости, механизмам регуляции, фармакологическим свойствам и выполняемым функциям [8, 11, 12]. K_{Ca} -каналы эритроцитов относятся к каналам средней проводимости (intermediate conductance Ca^{2+} -activated K^{+} -channels, IK_{Ca}). Их открывание происходит в ответ на субмикромольные концентрации ионов Ca^{2+} , что ведет к утечке ионов калия из клеток и вследствие этого к гиперполяризации мембраны эритроцитов. При относительно небольшом входящем токе ионов кальция фаза гиперполяризации мембраны сменяется фазой реполяризации. Стадия реполяризации эритроцитарной мембраны обеспечивается активностью Ca^{2+} -АТФазы мембраны эритроцитов [3, 11]. Однако изменения структурной организации мембраны эритроцитов при ряде патологий неизбежно повлекут нарушение механизмов регуляции Ca^{2+} -зависимой калиевой проницаемости мембраны красных клеток крови, что и продемонстрировано в данной работе.

Увеличение амплитуды и скорости развития А23187-индуцированного ГО мембраны эритроцитов, наблюдаемое у больных АГ в сочетании с ИБС, свидетельствует о повышенной активности K_{Ca} -каналов эритроцитарной мембраны. Кроме того, увеличение скорости восстановления мембранного потенциала в случае А23187-индуцированного ГО эритроцитов больных является отражением повышенной активности Ca^{2+} -насоса клеток. Полученные результаты позволяют предположить, что при данной сердечно-сосудистой патологии в эритроцитах происходит либо увеличение длительности открытого состояния K_{Ca} -каналов, либо увеличение проводимости одиночных каналов. Увеличение активности Ca^{2+} -АТФазы эритроцитов можно рассматривать как компенсаторную реакцию клеток на рост внутриклеточной концентрации ионов кальция [16].

Кроме увеличения внутриклеточного содержания ионов кальция, открывание K_{Ca} -каналов эритроцитов происходит в присутствии электронно-донорной системы аскорбат—ФМС.

Калиевая проводимость мембраны эритроцитов, индуцированная добавлением к суспензии клеток искусственной электронно-донорной системы аскорбат—ФМС, не отличалась в группе больных АГ в сочетании с ИБС и здоровых доноров. Однако активность Ca^{2+} -насоса оказалась выше в эритроцитах больных по сравнению со здоровыми донорами. По мнению ряда авторов, подобные изменения могут быть обусловлены повышением сродства Ca^{2+} -сенсора K_{Ca} -каналов к ионам кальция в эритроцитах [10, 12, 16]. Однако нельзя исклю-

чить, что система аскорбат—ФМС, приводя к образованию редокс-агентов, оказывает свое влияние на Ca^{2+} -зависимую калиевую проницаемость мембраны эритроцитов опосредованно через SH-группы. Возможно, что тиоловые группы белка K_{Ca} -канала являются конечным или промежуточным акцептором в электронном транспорте в эритроцитарной мембране и их модуляция может оказаться пусковым конформационным сигналом для открытия K_{Ca} -канала.

Модификация SH-групп эритроцитов с помощью блокаторов (NEM, γ -малеимидбутиратом, ϵ -малеимидкапроновой кислотой) и восстановителя ДТЭ в данном исследовании вызывала снижение амплитуды ГО в группах как здоровых доноров, так и больных, что свидетельствует о вовлеченности тиоловых групп в регуляцию Ca^{2+} -зависимой калиевой проницаемости мембраны клеток. Важно отметить, что в группе больных АГ в сочетании с ИБС наблюдалось достоверное уменьшение амплитуды ГО мембраны эритроцитов, индуцированного как ионофором A23187, так и редокс-системой аскорбат—ФМС, в то время как у здоровых доноров блокирование тиоловых групп не сопровождалось снижением амплитуды редокс-индуцированного ГО. Подобные эффекты могут быть связаны с нарушением конформационного состояния мембранных белков, как указывает Е. Pytel и соавт. [13] в результате развития у больных окислительного стресса, снижения активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, а также уменьшения содержания SH-групп и увеличения количества дисульфидных связей. Имеются сведения, что предварительная обработка эритроцитов NEM приводила к уменьшению перекисного окисления липидов [15].

Таким образом, нарушения структурно-функциональных свойств эритроцитов при развитии сердечно-сосудистой патологии приводят к изменению Ca^{2+} -зависимой калиевой проницаемости мембраны клеток. Способы регуляции K_{Ca} -каналов эритроцитов, опосредуемые ионами кальция и редокс-агентами, вероятно, связаны и взаимодополняют друг друга.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-015-00395.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Кузнецова Э. Э., Горохова В. Г., Корякина Л. Б., Бабушкина И. В. Некоторые аспекты оценки структурно-функциональных изменений в мембране эритроцитов при сердечно-сосудистой патологии. *Acta Biomedica Sci.* 4(86): 236—240. 2012.
- [2] Ланкин В. З., Тихазе А. К. Важная роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета. *Кардиология.* 56(12): 97—105. 2016.
- [3] Орлов С. Н., Петрова И. В., Покудин Н. И., Баскаков М. Б., Медведев М. А. Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы эритроцитов, исследованные методом регистрации Ca^{2+} -индуцированных изменений мембранного потенциала. *Биол. мембраны. Журн. мембр. и клет. биологии.* 9(9): 885—903. 1992.
- [4] Пивоваров Ю. И., Курильская Т. Е., Сергеева А. С., Бабушкина И. В., Корякина Л. Б., Кузнецова Э. Э., Горохова В. Г. Характер нарушений состояния мембраны эритроцитов в зависимости от различных эндогенных факторов у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 1: 23—30. 2014.
- [5] Ситожевский А. В., Петрова И. В., Кремено С. В., Коваленко Н. В., Карпов Р. С. Изучение природы гиперполяризационного ответа эритроцитов, индуцированного системой аскорбат—феназинметосульфат. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 92(4): 461—470. 2006.
- [6] Трубочева О. А., Шахристова Е. В., Галич А. И., Петрова И. В. Влияние повышенной Ca^{2+} -зависимой калиевой проницаемости на деформируемость эритроцитов. *Вестн. ТГПУ.* 5: 69—72. 2011.

- [7] Forsyth A. M., Braunmüller S., Wan J., Franke T., Stone H. A. The effects of membrane cholesterol and simvastatin on red blood cell deformability and ATP release. *Microvasc. Res.* 83: 347—351. 2012.
- [8] Grygorczyk R., Orlov S. N. Effects of hypoxia on erythrocyte membrane properties—implications for intravascular hemolysis and purinergic control of blood flow. *Front. Physiol.* 8(1110): 1—9. 2017.
- [9] Gyawali P., Richards R. S., Hughes D. L., Tinley P. Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 57(1): 73—83. 2014.
- [10] Kaczmarek M., Fornal M., Messerli F. H., Korecki J., Grodzicki T., Burda K. Erythrocyte membrane properties in patients with essential hypertension. *Cell Biochem. Biophys.* 67(3): 1089—1102. 2013.
- [11] Lang P. A., Kaiser S., Myssina S., Wieder T., Lang F., Huber S. M. Role of Ca²⁺-activated K⁺ channels in human erythrocyte apoptosis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 285(6): C1553—C1560. 2003.
- [12] Maher A. D., Kuchel P. W. The Gardos channel: a review of the Ca²⁺-activated K⁺ channel in human erythrocytes. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 35(8): 1182—1197. 2003.
- [13] Pytel E., Duchnowicz P., Jackowska P., Wojdan K., Koter-Michalak M., Broncel M. Disorders of erythrocyte structure and function in hypertensive patients. *Med. Sci. Monit.* 18(8): BR331—BR336. 2012.
- [14] Resnick L. M., Barbagallo M., Dominguez L. J., Veniero J. M., Nicholson J. P., Gupta R. K. Relation of cellular potassium to other mineral ions in hypertension and diabetes. *Hypertension.* 38(3, pt 2): 709—712. 2001.
- [15] Simic D. V., Mimic-Oka J., Pljesa-Ercegovac M., Savic-Radojevic A., Opacic M., Matic D., Ivanovic B., Simic T. Byproducts of oxidative protein damage and antioxidant enzyme activities in plasma of patients with different degrees of essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 20: 149—155. 2006.
- [16] Sprague R. S., Stephenson A. H., Ellsworth M. L. Red not dead: signaling in and from erythrocytes. *Trends Endocrinol. Metab.* 18: 350—355. 2007.
- [17] Tavazzi B., Pierro D., Amorini A., Fazzina G., Tuttobene M., Giardina B., Lazzarino G. Energy metabolism and lipid peroxidation of human erythrocytes as a function of increased oxidative stress. *Eur. J. Biochem.* 267: 684—689. 2000.

Поступила 12 III 2018