

*М. Ю. Коломоєць, Т. Я. Чурсіна*

## ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ЕРИТРОЦИТІВ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

Кафедра госпітальної терапії і клінічної фармакології  
(зав. - проф. М. Ю. Коломоєць) Буковинської державної медичної академії

**Ключові слова:** еритроцит, морфофункціональний стан, реологічні властивості, гормонзв'язуюча активність, патогенетичне значення.

Відомо, що клітини крові здатні впливати на різні сторони процесів гемоциркуляції. Це, безперечно, робить їх цікавим об'єктом при дослідженні патогенезу захворювань внутрішніх органів.

У вітчизняній і зарубіжній літературі досить докладно висвітлюються різні аспекти складного синдрому розладів клітинних функцій при захворюваннях системи кровообігу, насамперед, у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), при вивченні якої вперше було звернуто увагу дослідників на можливість змін функціонального стану клітин крові як патогенетичного фактора регіонарної дисциркуляції [11]. Узагальнення даних літератури свідчить про те, що значна роль в патогенезі ІХС та її ускладнень належить змінам реологічних властивостей крові і зумовленим ними розладам мікроциркуляції. Визнання цього факту знайшло відображення у достатньо емному та багатозначному терміні "мікроциркуляторна жаба" [58].

У розладах реологічних властивостей крові, що виникають при ІХС, еритроцитам належить головна роль, оскільки вони складають 45% від об'єму цієї полідисперсної системи і суттєво впливають на біофізичні властивості крові (насамперед, внаслідок змін здатності до деформації та агрегації).

Аналіз літератури свідчить також і про те, що впливом на реологічні властивості крові значення структурно-функціонального стану еритроцитів не обмежується. Червонокривець, окрім здійснення транспорту кисню, бере участь у багатьох регуляторних процесах, які забезпечують адекватну гемоциркуляцію у найрізноманітніших її аспектах. Еритроцити здатні до специфічного транспорту багатьох біологічно активних речовин у зв'язаному з білковими компонентами плазми стані, які асоціюють із зовнішнім боком мембрани червонокривця [67]. На поверхні еритроцитів адсорбовано багато плазмових факторів згортання крові та фібринолізу: АС — глобулін, фібриноген, VII, IX, XI, XII фактори. Більша частина цих сполук, створюючи "плазматичну атмосферу" еритроцитів, сприяє формуванню "червоного хвоста тромба" [37]. Шляхом адсорбції на своїй поверхні тромбопластину еритроцити запобігають утворенню внутрішньосудинних згустків крові. Еритроцити зв'язують також природні антикоагулянти, плазіноген і урокіназу.

Показано, що еритроцити виконують роль буферної системи крові шляхом адсорбції та транспортування біологічно активних речовин, у т. ч. гормонів (інсуліну, катехоламінів), медіаторів у зв'язаній з мембраною або кон'югованій внутрішньоклітинно формі. Вельми активно захоплюються еритроцитами простагландини. Дослідження взаємодії з еритроцитами простагландину E<sub>1</sub> продемонструвало, що 10% речовини, що "поглинається" еритроцитом,

розподіляється в мембрані, а 90% — у цитоплазмі клітин.

Цей аспект набуває ще більшого значення у світлі вирішення актуального медико-біологічного завдання, яким є вивчення функціонального стану рецепторного апарату клітини та природи змін клітинних мембран, що призводять до його розладів.

Еритроцити мають специфічні, тропні до інсуліну рецептори, які було виявлено різними (радіолігандними, імунофлюоресцентними та ін.) методами [69, 73, 78]. Рецептор інсуліну в еритроциті, подібно аналогічному рецептору в плазматичних мембранах інших клітин, є тетрамером із двох пар субодиниць  $\alpha$ - і  $\beta$ -. На поверхні клітини знаходиться прорецептор інсуліну. Рецептору інсуліну притаманна власна тирозинкіназна активність. Кожний домен рецептора може функціонувати незалежно від стану інших частин. Вважають, що для ініціації дії інсуліну важливим є не тільки аутофосфорилування рецептора, але і фосфорилування інших білкових субстратів. Ряд аспектів дії інсуліну пов'язаний, можливо, із активацією кіназ і фосфатаз та їх взаємодією з відповідними субстратами [65, 83].

При аналізі графіка Скетчарда в еритроцитах ссавців виявлено два різних класи рецепторів інсуліну, які володіють високою та низькою спорідненістю до гормону [80]. Herberg [73] наводить дані, які свідчать про існування двох субпопуляцій рецепторів інсуліну: всі рецептори інсуліну зв'язуються з гормоном, але тільки в частині з них відбувається інсулінозалежне фосфорилування тирозину. При інсулінонезалежному цукровому діабеті спостерігається відносно збільшення числа рецепторів інсуліну, які не здатні до фосфорилування. Не виключені і аномалії рецепторів інсуліну, здатних до фосфорилування. Такі зміни, мабуть, лежать в основі периферичної резистентності при інсулінонезалежному цукровому діабеті [63].

Еритроцити мають не тільки рецептори до інсуліну, але і містять гормон. Після зв'язування інсуліну з рецепторами здійснюється інтерналізація ліганд-рецепторних комплексів, що утворюються, в результаті чого гормон потрапляє всередину клітини.

Авторадіографія у поєднанні із світловою та електронною мікроскопією зробила можливою візуалізацію процесів інтерналізації інсуліну: Fulop, Csaba [68] під час інкубації еритроцитів щурів з великими дозами гормону спостерігали втягування ділянок цитоплазматичної мембрани всередину еритроцитів — “негативно” покриті ямки. Перші ямки з'явилися на мембрані червонокривця вже через декілька хвилин після дії гормону на клітину. Дослідження показало присутність інсуліну в цитоплазмі еритроцитів упродовж 48 годин.

Припускається, що інсулін-рецепторні комплекси у лізосомах клітин дисоціюють, і інсулін, що вивільняється, надходить до цитоплазми, де підпадає під дію протеїназ, а рецептори можуть рециркулювати до плазматичних мембран для повторного зв'язування з гормоном [59].

Зміни інсулінзв'язуючої активності еритроцитів (за допомогою радіолігандного, радіоімунологічного, цитохімічного методів) спостерігалися при різних станах багатьма дослідниками [9, 15, 16, 29, 32, 33, 35, 49].

За думкою Л. І. Сандуляка [46], який запропонував та обґрунтував цитохімічний метод виявлення інсуліну в еритроцитах, а також В. А. Матулявичуса [33], який вивчав вміст імунореактивного інсуліну у гемолізаті еритроцитів осіб з порушеною толерантністю до глюкози еритроінсулін є особливою резервною та циркуляторною формою цього гормону: утворення комплексу інсуліну з еритроцитом створює оптимальні умови для циркуляції та транскапілярного перенесення гормону за рахунок тісного контакту поверхні еритроцита з ендотелієм капіляра. Внаслідок зв'язування надлишку інсуліну та віддачі його під час підвищеної потреби еритроцити стабілізують активну концентрацію гормону та вирівнюють її різкі зміни під час фізіологічних зрушень у секреції та метаболізмі [46].

У клінічних дослідженнях при вивченні стану “інсуліндепонуючої” функції еритроцитів (за допомогою цитохімічного методу) виявлені зміни останньої у хворих з порушеннями мозкового кровообігу [16], при ураженні печінки [32], у дітей з гнійно-септичними захворюваннями [49], у хворих на ІХС з частими приступами стенокардії та інфарктом міокарда [15]. Встановлено зменшення вмісту внутрішньоеритроцитарного інсуліну при експериментальному та клінічному цукровому діабеті [33, 46]. Аналіз змін кількості інсуліну в еритроцитах і плазмі крові при станах, які характеризуються синдромом відносної інсулінової недостатності, дозволяє отримати більш повне уявлення про адаптаційну регуляцію інсуліном метаболічних процесів.

В останні роки з'явилися роботи, які свідчать про наявність  $\beta$  - адренорецепторів у мембрані еритроцитів [12, 22, 48]. Можливо, стан рецепторного апарату клітин крові (зокрема, еритроцитів), якоюсь мірою може відображати і адренорецепцію біомембран організму, зокрема, судин і міокардіоцитів [1].

Катехоламіни (КА) в еритроцитах виявлені за допомогою різних методів [10, 30, 31, 57, 62, 79, 82].

Г. І. Мардар, Д. П. Кладієнко [30], які запропонували простий і доступний цитохімічний метод виявлення КА в еритроцитах під час проведення експериментів, що призводили до посилення або зниження секреції КА в організмі, спостерігали односпрямовані зміни ефекту забарвлення еритроцитів. Вони вважають, що наявність рецепторів до КА, велика зв'язуюча ємність і адсорбційні властивості еритроцитів дозволяють стверджувати, що червонокривці виконують роль депо та системи транспорту КА в організмі.

Під час вимірювання (за допомогою радіоферментних методів) концентрації вільних і кон'югованих форм норадреналіну, адреналіну та дофаміну в плазмі, тромбоцитах і еритроцитах крові здорових осіб встановлено [88], що вміст їх вільних форм в еритроцитах перевищує такий у плазмі у 1,04, 1,13 і 4,5 рази відповідно. На підставі вивчення співвідношення вільних і кон'югованих форм КА у клітинах крові автори довели, що кон'югація КА відбувається услід за кумуляцією в клітинах крові його вільних форм, що, мабуть, є додатковим регуляторним механізмом гомеостазу цих речовин у крові.

За допомогою цитохімічного методу визначали стан катехоламінзв'язуючої (“катехоламіндепонуючої”) активності еритроцитів у хворих на бронхіальну астму [53], інфаркт міокарда [40], з порушеннями мозкового кровообігу [31] та ін. Стан адренорецепторного захоплення КА еритроцитами (за способом, розробленим у лабораторії НДІ терапії АМН України) у хворих на стабільну стенокардію оцінювали О. І. Шушляпін та ін. (1993). У хворих на ІХС (стенокардію) відмітили посилення впливу КА на клітинну мембрану, що виявилось в активації захоплення адреналіну, норадреналіну та дофаміну еритроцитами. На підставі обчислення співвідношення норадреналін / адреналін (виявилось менше одиниці) автори зробили висновок про переважний вплив адреналіну на еритроцити. Вважають, що виявлені зміни з боку адренорецепторного захоплення КА червонокривцями дозволяють припустити виражену напругу симпатoadреналової системи (САС) у хворих на стенокардію та деяку її незбалансованість при відсутності достатнього захоплення еритроцитами норадреналіну, що лежить в основі мембранних напружень при атеросклерозі з підвищеннями мікрров'язкості мембрани (її “жорсткості”).

Концентрація адреналіну та норадреналіну в плазмі крові лише відносно характеризує активність САС, яка обумовлена багатьма факторами, зокрема: вивільненням КА із симпатичних нервових закінчень, нейрональним і екстранейрональним їх зворотним захопленням, екскрецією, зв'язуванням з тканинними адренорецепторами, що у свою чергу, визначається щільністю адренорецепторів, ступенем спорідненості їх з КА плазми крові та

неспецифічним зв'язуванням. Перелічені данки кінетики САС характеризують два основних процеси, від яких залежить реалізація функціональної активності цієї системи: вивільнення КА і ступінь їх зв'язування з тканинними адренергічними рецепторами. Активація САС вельми диференційована до різних органів.

У клінічних умовах просте вимірювання концентрації КА в плазмі крові є недостатнім. У лабораторії Американського національного інституту здоров'я встановлено, що активність симпатичних нервів серця при серцевій недостатності зростає не на відсотки, а у 10-12 разів, що зумовлює величезний викид КА у серці. При цьому в периферичній крові можуть не спостерігатися суттєві зміни їх концентрації [3]. Тому, ймовірно, про динамічний баланс вищезазначених процесів неможливо судити лише за рівнем КА у плазмі крові, без урахування їх внутрішньоклітинного вмісту [20].

Тривала стимуляція серця може вичерпати запаси норадреналіну та призвести до деструкції симпатичних нервових закінчень. Можливо, що ці порушення автономної функції розподілені в міокарді неоднорідно. Подібна гетерогенність може суттєво впливати на тимчасову координацію скорочень і розслаблень міокарда, а також на тривалість та конфігурацію серцевого потенціалу дії, і, таким чином, зумовлювати електрофізіологічні і механічні розлади, які спостерігаються при міокардіальній недостатності.

Розвиваючи викладену гіпотезу, можна припустити і участь в цьому процесі клітин крові, насамперед, еритроцитів. Останні, транспортуючи біологічно активні речовини та вивільняючи їх у певних ділянках судинного русла, можуть змінювати концентрацію гормону в тканинах, тонус судин і мікроциркуляцію.

У літературі є поодинокі повідомлення про поліпшення інсулін-“депонуючої” функції еритроцитів у дітей з гнійно-септичними захворюваннями під впливом ГОМК [49]; посилення внутрішньоклітинного захоплення КА плазми еритроцитами крові в процесі монотерапії антагоністом кальцію сискором у хворих на гіпертонічну хворобу [20]; зміну стану адренорецепторного захоплення КА еритроцитами хворих на стабільну стенокардію під впливом блокатора М-холінорецепторів амізилу.

Результати змін гормонз'язуючої функції еритроцитів у процесі лікування, зіставлені з клінічними даними, відкривають, з одного боку, перспективу використання еритроцита як моделі для вивчення особливостей регуляторних впливів на рівні клітини в умовах адаптації до факторів зовнішнього середовища, а з другого — перспективу дослідження можливостей спрямованої адекватної фармакологічної корекції порушених (в умовах патологічного процесу) гомеостатичних функцій еритроцита.

Узагальнюючи результати вищевикладених та інших досліджень, не можна не погодитися з думкою, що визначення розподілу біологічно активних речовин (гормонів) у клітинах крові може використовуватися при вивченні патогенезу захворювань, а також для діагностики патологічних процесів, які супроводжуються змінами статусу біологічно активних речовин у периферичній крові [50, 77, 88].

У виборі об'єкта, який дозволяє дослідити біофізичний стан клітинних мембран в умовах клініки, особливу увагу вчених привертає той же еритроцит [5]. Саме на еритроцитах були отримані перші дані, які свідчать про наявність системної альтерації мембран при гіпертонічній хворобі [41]. Наступні численні дослідження стану еритроцитарних мембран при цьому захворюванні дозволили виявити цікаві характеристики його порушень, особливо щодо розладів іонного гомеостазу клітини, які відображають розлади водно-сольового балансу, так характерні для артеріальної гіпертензії. Очевидно, що поряд з загальнопатологічним значенням, виявлення розладів еритроцитарних мембран має безперечно значення для розуміння порушень функцій

червонокривців при різних захворюваннях. Патологічні процеси, в основі яких знаходяться гіпоксія, інтоксикація, аутоімунні розлади, порушення клітинного метаболізму, відображаються на функціональних та морфологічних властивостях еритроцитів [7]. Зміни форми цих клітин можуть давати певну інформацію про ступінь вираженості та природу патологічного процесу [21].

Під час руху в мікроциркуляторному руслі внаслідок своєї еластичності еритроцити під дією різноманітних факторів (зсувних напружень у вузьких петлях капілярної сітки, змін рН, впливу різних хімічних агентів та ін.) можуть змінювати свою конфігурацію [11, 17], пристосовуючись до форми судин та функціональних потреб тих чи інших тканин.

Процес зміни форми еритроцита — це його трансформація з дискової у сферичну форму. Цей процес здійснюється двома шляхами: 1) ехіноцитоз, коли поверхня еритроцита покривається шипами конусоподібної форми, близькими за розмірами (кренірування клітин), та 2) стоматоцитоз, коли еритроцити зберігають гладеньку поверхню, але набувають вигляду однобічно увігнутого диска (капформа, чансутворення). Перший варіант трансформації еритроцита здійснюється під дією жирних кислот, лізолецитину, недостатку АТФ, збільшення концентрації кальцію, при підвищенні рН. Другий варіант спостерігається при пониженні рН, під дією катіонних препаратів [27, 60, 94]. Наступна трансформація еритроцитів проходить етапи сфероехіноцитозу, сферостоматоцитозу, а кінцевий етап трансформації — сфероцит — це найжорсткіша структура, яка передує зазвичай руйнуванню клітин. Трансформація форми еритроцита завжди призводить до пониження їх здатності до деформації. Ця здатність залежить від факторів форми (відношення поверхня / об'єм), внутрішньоклітинних факторів (в основному, в'язкість гемоглобіну), в'язко-пружних властивостей мембрани [60].

Більшість дослідників вважає, що найбільше значення в феномені здатності еритроцитів до деформації мають властивості еритроцитарних мембран, і їх вивченню присвячена більшість робіт.

Мембрана еритроцита, як і плазматичні мембрани інших клітин, складається з ліпідного бішару (що утворює навколо клітини безперервну стабільну структуру) і білкового цитоскелета, який зберігає цілісність при екстракції мембран тритоном X-100 і підтримує форму клітини. У структурно-функціональній організації білкового цитоскелета мембрани еритроцита основне значення приділяється білку-спектрину, який становить 75% маси цитоскелета [52].

Спектрин розташований на внутрішній поверхні еритроцитарної мембрани і утворює разом із еритроцитарним актином своєрідну фібрилярну структуру, якій притаманні скоротливі властивості. Функціональний стан цієї сітки, її скорочення, зміни в'язкості і ін. у теперішній час розглядаються як основний момент регуляції форми та здатності до деформації еритроцита [11, 76, 90].

Однак, спектрин та актин — це не єдині компоненти еластичної сітки цитоплазматичної поверхні еритроцита. В її утворенні беруть участь і багато інтегральних білків еритроцитарних мембран. Вони беруть участь як у формуванні сітки, так у “заякорюванні” всього комплексу на мембрані. Спектрин, разом з актином, бере участь у регулюванні рухливості інтегральних білків. Інтегральні білки, пронизуючі бішар, можуть бути або дезагреговані, або агреговані за участю спектрин-актинової системи [91]. Багато з інтегральних мембранних білків — глікопротеїди. Інтегральні білки міцно зв'язані з ліпідами мембран сильними нековалентними зв'язками [81]. Смуга-3 — головний інтегральний білок — вміщує 5-8% вуглеводів і рухається у гелі. Ця молекула взаємодіє з мембраною у декількох ділянках, при цьому одна частина її поліпептидного ланцюга експонована назовні, а друга частина направлена вглиб клітини. Припускають, що цей білок — димер, оскільки в ньому легко утворюються

поперечні "зшивки" (при обробці клітини функціональними зшиваючими реагентами). Виникнення таких поперечних зв'язків може бути обумовлено утворенням S-S містків, особливо при зниженні концентрації АТФ [64].

Накопичені до теперішнього часу дані дають всі підстави припускати участь глікопротеїдів у транспорті аніонів, глюкози, гормональної рецепції [61, 75].

У забезпеченні в'язко-пружних властивостей еритроцитів і їх змін у різних умовах суттєвою є роль ліпідного бішару.

З точки зору гіпотези «бішарової пари», яка здобула сьогодні широке розповсюдження, можна пояснити багато фактів, зокрема: зміни концентрації ліпідного бішару за рахунок сегрегації його компонентів, вплив ступеня запурювання інтегральних білків еритроцитарних мембран, дію ліпофільних речовин та ін. [54].

Аналіз стану сучасних поглядів на феномен агрегації еритроцитів також свідчить про зміщення акценту в поясненні цього явища на процеси конформаційної перебудови поверхні еритроцита з перегрупуванням на ній заряджених груп під дією позитивно та негативно заряджених макромолекул-агрегантів.

Показано, що здатність до агрегації старих еритроцитів у порівнянні з молодими пов'язана не з варіаціями середньої величини щільності поверхневого заряду, а визначається змінами розташування інтегральних мембранних глікопротеїдів, які залежать від віку [15]. При старінні еритроцитів відбуваються зміни ліпідного, глікопротеїдного та білкового спектрів мембрани. На фоні зниження вмісту загальних фосfolіпідів зменшується вміст фосфатидної кислоти, фосфотидилінозитів і полігліцерофосфатидів при різкому збільшенні частки лізофосfolіпідів, збільшується вміст інтегральних білків за рахунок зменшення кількості периферичних білків, знижується число глікопротеїдних зон при зменшенні загального вмісту вуглеводних компонентів [45].

Багато дослідників, оцінюючи роль структурно-функціонального стану мембран еритроцитів у регуляції їх здатності до агрегації, зосередили свої зусилля на визначенні участі ліпідів мембрани у цьому процесі. Важливим механізмом впливу функціонального стану ліпідного бішару на агрегацію еритроцитів є зміни під його дією конформації білкового матриксу мембран, зокрема глікопротеїдів, з відповідними зрушеннями у глікокаліксі еритроцитів. Конформаційні зміни білків у вигляді переходу спіраль-клубок спостерігали під час вивільнення ліпідів з мембран еритроцитів внаслідок їх інкубації з поверхнево-активними речовинами [47].

При визначенні можливості індукції агрегації еритроцитів речовинами, які викликають зміни їх форми, встановлено чітку кореляцію між ступенем зміни форми еритроцитів і вираженістю агрегації. Авторами висунуто гіпотезу, що інгібітори агрегації, які попереджають зміни форми еритроцитів (або відновлюють її до дискоїдної), можуть відновлювати не загальний заряд мембрани, а перешкоджати змінам його щільності на поверхні мембрани і, таким чином, реалізовувати антиагрегантну дію [26].

Згідно з вищезгаданою гіпотезою змін форми еритроцитів, яка оснований на бішаровій моделі будови їх мембрани [91], екзоцитарні агенти діють переважно на зовнішню поверхню бішару, «розтягуючи» її і викликаючи утворення кренатних форм. Стоматоцитарні агенти, навпаки, діють на внутрішню поверхню ліпідного бішару мембрани. При певних концентраціях цих речовин їх дія врівноважується і тоді форма еритроцитів практично не змінюється. При відновленні нормальної форми еритроцитів знижується також в'язкість їх суспензії [26].

Продемонстровано розвиток агрегації еритроцитів при дезорганізації ліпідної фази під дією фосfolіпаз, причому паралельно спостерігалися зміни білкового матриксу, які визначалися за зрушеннями активності мембранних ферментів [25].

Доведено, що включення гідропероксидів фосfolіпідів у мембранах

еритроцитів людини індукує вихід калію, залежить від деформації. При цьому ефект гідропероксидів не був залежним від кальцію, пригнічувався при зниженні рН, а вихід калію був збалансований входом натрію [93].

Морфологічні зміни мембран еритроцитів впливають на швидкість транспорту глюкози в клітину. Так, зміни зовнішньої частини ліпідного бішару еритроцита можуть зменшувати швидкість транспорту глюкози в клітину. Два відсотки мембранних білків еритроцита транспортують у клітину 5-10 молекул глюкози [74]. Сталість внутрішнього середовища еритроцита, цілісність структури, функціональна активність залежать від метаболізму єдиного енергоутворюючого субстрата — глюкози. Позбавлений енергії, структурно змінений червонокрівець не здатний підтримувати градієнт натрію і калію, перешкоджати накопиченню кальцію в мембрані, метгемоглобіну і окисненого глутатіону (особливо при наявності окиснювального стресу), втрачає здатність до деформації і, нарешті, підпадає під осмотичний лізис. Показано, що насичення еритроцита глюкозою призводить до зміщення ділянки експоненціального збільшення динамічної жорсткості клітин у бік більш високих значень осмолярності середовища [95].

Останній факт, напевно, набуває особливого значення у світлі проблеми пошуку можливостей регуляції в'язко-пружних властивостей червонокривців за умов ригідизуючого впливу гіперосмолярності та лактатацидозу, в які клітини потрапляють при захворюваннях системи кровообігу, при старінні клітин через вичерпання АТФ та накопиченні кальцію. У механізмах впливу кальцію на еритроцити слід відзначити вплив останнього на процеси фосфорилування спектрину, участь в агрегації елементів спектрин-актинової сітки і ліпідної фази з утворенням кластерів, що має особливе значення в змінах в'язко-пружних властивостей еритроцитів під дією катіона [87]. Підвищення концентрації кальцію в червонокривцях призводить до гідролізу АТФ та втрати калію, який стабілізує ліпідний бішар, впливаючи на внутрішній бік мембрани та захищає мембрану від ефекту підвищення жорсткості кальцію [11, 84, 89].

Під час старіння еритроцита зменшується активність різних ферментів, зокрема гексокінази, Гл-6-ФДГ, що зумовлює пониження інтенсивності гліколізу і реакцій пентозного циклу. Збільшуються вихід іонів калію із еритроцита в плазму та вміст іонів натрію у результаті порушення проникливості мембрани. Зменшується вміст АТФ, вміст ліпідів і білків, що призводить до змін структури еритроцита. Збільшується також чутливість червонокривців до осмотичного лізису та до механічних дій. При старінні еритроцита і зниженні обміну речовин страждає здатність до відновлення метгемоглобіну в гемоглобін, зменшується вміст 2,3-дифосфогліцерату, що призводить до збільшення спорідненості цієї сполуки з гемоглобіном і до порушення віддачі кисню тканинам. За думкою М. О. Федорова [37], в процесі старіння еритроцита виявляється його недосконалість як біологічної системи. Причиною руйнування клітин є, імовірно, не стільки зменшення запасу енергії, скільки неспроможність відновлювати структурні частини (білки і ліпіди) внаслідок відсутності необхідних субстратів і ферментних систем.

Про порушення функціонального стану червонокривців у хворих на ІСХ повідомляють багато дослідників [4, 11, 15, 19, 39, 42, 43, 44, 55, 72]. Однак, про суть змін структурно-функціонального стану еритроцитів у патології сьогодні відомо небагато. Більшість наведених даних — це результат досліджень *in vitro* та в експерименті.

І, оскільки, як було показано вище, для функціонального стану еритроцита велике значення мають властивості мембрани, саме цей об'єкт викликає зацікавлення до вивчення причин розладів клітинних функцій.

Накопичено цікавий матеріал про зміни властивостей транспортних АТФ-аз мембран клітин крові (зокрема еритроцитів) у хворих на ІХС. Показано, що

активність Na-K-АТФ-ази еритроцитів у хворих на ІХС суттєво пригнічена, особливо у хворих на інфаркт міокарда [2]. Важливо відмітити, що це явище корелює з пониженням здатності червонокривців до деформації. Під час вивчення взаємозв'язку між показниками гемодинаміки та рівнем активності Са-АТФ-ази мембран еритроцитів хворих на ІХС встановили позитивну кореляцію між рівнем активності ферменту та показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки [44], а також зворотню кореляцію між Са-АТФ-азною активністю та агрегацією еритроцитів [43]. Зміни активного транспорту катіонів можуть виступати однією з причин порушення іонного гомеостазу еритроцитів, що призводить до змін їх здатності до деформації. Іншим фактором, який призводить до аналогічних наслідків, є виявлене у хворих на серцевосудинні захворювання підвищення проникливості ліпідного бішару еритроцитарних мембран для одного та двовалентних катіонів [36]. Ймовірно, безпосередньою причиною подібних змін активного та пасивного транспорту катіонів в еритроцитах є зміни структурної лабільності їх мембран.

Причиною змін структури еритроцитів, які нагадують старіння, при захворюваннях бронхо-легеневого апарата, серцево-судинних захворюваннях, цукровому діабеті [36, 38, 58] може бути зниження антиоксидантного захисту в умовах неконтрольованої інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ).

Питанням активізації процесів ВРОЛ і змін активності ферментних систем, які беруть участь в утилізації кисневих радикалів і ліпопероксидів при серцево-судинних захворюваннях (у т. ч. ІХС), приділена увага багатьох дослідників [14, 18, 23, 45, 51]. На моделі мембрани еритроцита показано, що під час надмірної активації ВРОЛ зміцнюється фосфоліпідний і жирнокислотний спектр еритроцитарних мембран, К - проникність, зменшується загальний вміст АТФ в еритроциті.

Виявлені при різній патології в умовах інтенсифікації ВРОЛ зміни морфо-функціонального стану еритроцитарних мембран, напевно, мають неспецифічний характер і відображають компенсаторно-приспосувальні реакції, які відбуваються в них у відповідь на тривалу дію гіпоксії та інтенсифікацію ВРОЛ. Разом з тим, це призводить до того, що вони стають більш «жорсткими» і менш функціонально «лабільними».

Реорганізація мембран еритроцитів, зокрема і їх білкової фази, може змінювати стан рецепторного апарата червонокривця та його зв'язуючу, транспортну і регулюючу функції (щодо гормонів та інших біологічно активних речовин).

Зміни форми та в'язко-пружних властивостей еритроцитів спроможні вплинути на внутрішньоклітинну організацію гемоглобіну, змінюючи тим процеси його оксигенації. Трансформація еритроцитів із двовигнутої форми в сферичну призводить до збільшення спорідненості гемоглобіну до кисню. Зміни еритроцитарних мембран здатні вплинути на функціональний стан гемоглобіну і через зрушення концентрації різних речовин—регуляторів всередині еритроцита. Зміни конформації еритроцитарних мембран і активності Na-K-АТФ-ази спроможні змінити процеси гліколізу в клітині, і, внаслідок цього, концентрацію 2,3-дифосфогліцерату, впливаючи на комплекс прикріплених до цитоплазматичної поверхні мембрани гліколітичних ферментів [11]. Здатність гемоглобіну до взаємодії з еритроцитарними білками, особливо смуги 3, і ліпідного бішару, імовірно, лежить в основі змін в'язко-пружних властивостей еритроцитів. Виявлено, що фрагмент термінального пептиду смуги 3 при зв'язуванні з рецептором 2,3-дифосфогліцератного локусу дезоксигемоглобіну пригнічує полімеризацію гемоглобіну за рахунок сферичних перешкод [66].

Зниження міцності еритроцитів, збільшення контактного гемолізу клітин і ступеня їх «субгемолітичного» ушкодження є однією з ланок включення



еритроцита у ланцюжок активізації процесів пероксидації та перетворює його з «безвинної жертви» у рівноправного учасника багатьох подій. У результаті взаємодії позаеритроцитарного гемоглобіну з окиснювачами, які утворюються в організмі (органічні гідропероксиди, пероксид вогню, гіпохлорит), значно посилюється генерація високореакційних сполук, вивільнення іонів заліза, що надалі призводить до утворення гідроксильних радикалів, яким притаманна найсильніша ушкоджуюча дія [8, 86].

У результаті цих реакцій позаеритроцитарний гемоглобін набуває здатності стимулювати ВРОЛ ліпопротеїнів, що призводить до розвитку і прогресування атеросклеротичного процесу [85]. Гемоліз еритроцитів з вивільненням у кров гемоглобіну, напевно, робить суттєвий внесок і в розвиток вазоспазму. Встановлено, що високоочищений людський гемоглобін у окисненовій формі викликає потужне скорочення судинного сегмента, яке дорівнює 70% скорочення, що викликає серотонін; менш виражену скорочувальну властивість виявляє мет- і ціанметгемоглобін [11]. Вазоконстрикторний ефект оксигемоглобіну пов'язаний з утворенням під час його переходу у метгемоглобін супероксидрадикалів, які прямо викликають скорочення гладкої мускулатури.

Велике значення має гемоліз еритроцитів і у розвитку тромбоутворення [13]. Очевидно, що втрата еритроцитами здатності до деформації робить мікроциркуляцію значно більш чутливою до впливу порушень гемодинаміки, що зокрема спостерігається у хворих на ІХС з прогресуванням дисфункції лівого шлуночка. Наростання синдрому підвищення в'язкості крові при порушеннях реологічних властивостей еритроцитів може привести до сповільнення кровотоку, підвищення периферичного опору судин і збільшення навантаження на серце.

Еритроцити перебувають у середовищі з більш високою концентрацією кисню, ніж більшість клітин, і потенціально більше підпадають під ушкоджуючу дію окиснювачів, ніж інші клітини. Споживання кисню самими еритроцитами дуже низьке і пов'язане переважно з окисненням гемоглобіну в метгемоглобін. Щоденно 0,5% всього гемоглобіну перетворюється в метгемоглобін. Аутоокиснення гемоглобіну в метгемоглобін призводить до утворення супероксидного аніон-радикала. Серед усіх можливих лігандних форм гемоглобіну саме метгемоглобін привертає особливу увагу дослідників, адже рівень саме цього гемоглобіну свідчить як про збалансованість окиснювальних впливів на еритроцит та стан їх редуктазної системи, так і, насамперед, про функціональну активність гемоглобіну, зниження якої призведе до поглиблення гіпоксії тканин.

Зміни кисневотранспортної функції еритроцитів можуть виступати і як фактор, що посилює наслідки перфузії тканин, і як фактор, що компенсує її в залежності від характеру змін спорідненості до кисню. Підвищення спорідненості гемоглобіну до кисню (на фоні зниження рівня дифосфогліцерату, змін форми клітин) призводить до зменшення його кількості, що віддається тканинам, і таким чином поглиблює гіпоксію останніх. До таких наслідків веде і порушення дифузії кисню крізь еритроцитарні мембрани через зміни їх складу або розмірів дифузійного шару. Втрата еритроцитами здатності до деформації призводить до порушення перфузії найдрібніших капілярів, руйнування в них ригідних клітин з вивільненням АДФ і факторів гемокоагуляції. Найбільш дрібні «обмінні» капіляри блокуються ригідними еритроцитами. При цьому, окрім механічного припинення кровотоку в мікроциркуляторному руслі, важливе значення має травматизація стінок капілярів з їх набряком, а також вплив вивільнених фізіологічно активних речовин, які поглиблюють погіршення мікроциркуляції ще й шляхом підвищення проникливості судин. Загальноновизнаною є точка зору про те, що мікроемболізація у різних регіонах судинного русла призводить до дуже значних порушень мікроциркуляції та ішемії тканин.

Таким чином, поряд з очевидним теоретичним значенням вивчення структурно-функціонального стану еритроцитів при захворюваннях внутрішніх органів, що супроводжуються порушенням гомеостазу та гемоциркуляції, ці дослідження викликають, безперечно, клінічне зацікавлення щодо розробки питань по вивченню патогенезу цих розладів на молекулярно-клітинному рівні, визначення можливостей їх корекції.

**Література.** 1. Агамалян А. Г., Оганесян С. С. Использование эритроцитов в качестве модели для оценки реакции миокардиальных клеток на некоторые нейрогуморальные агенты // Метаболизм, структура и функция сердечной мышцы: Матер. II Всесоюзного симпозиума. - Ташкент, 1983. - С. 17. 2. Активность мембраносвязанной протеникиназы С и АГФ-аз эритроцитов при диабетической ангиопатии / Ефимов А. С., Сергиенко А. А., Воробец З. Д. и др. // Пробл. эндокр. - 1993. - 39, № 1, - С. 11-14. 3. Актуальные аспекты изучения артериальных гипертензий. Дискуссия за круглым столом // Терапевтический архив. - 1992. - 64, № 9. - С. 9-21. 4. Атаманов В. М. Функциональные свойства эритроцитарных мембран при ишемической болезни сердца, из изменения в процессе лечения // Гемодинамические, транспортные и обменные нарушения при патологизации сердечно-сосудистой системы: Сб. научн. тр. Пермского мед. ин-та. - Пермь, 1985. - С. 59-63. 5. Бахова Л. К., Топчий И. И., Дубинина Л. Ф. Влияние плазмафереза на состояние адренорегуляции и процесс перекисного окисления липидов в мембране эритроцитов у больных коронарным атеросклерозом // Атеросклероз. Профилактика и лечение: Сб. Харьк. мед. ин-та. - Х.: ХМИ, 1991. - С. 77-82. 6. Бойтлер Э. Нарушения метаболизма эритроцитов и гемолитическая анемия / Пер. с англ. Ф. И. Атауллаханова и Н. В. Ермакова. - М.: Медицина, 1981. - 256 с. 7. Быкова И. А. Морфологические особенности эритроцитов периферической крови в норме и патологии (световая микроскопия) // Гематология и трансфузиология. - 1993. - 38, № 4. - С. 7-9. 8. Взаимодействие гипохлорита с оксигемоглобином приводит к освобождению железа в каталитически активной форме / Якутова Э. Ш., Осипов А. Н., Костенко О. В. и др. // Биофизика. - 1992. - 37, № 1. - С. 1021-1028. 9. Владковский И. К., Славский О. И., Сандуляк Л. И. Инсулиндепонирующая функция эритроцитов у больных язвенной болезнью // Врач. дело. - 1982. - № 7. - С. 58-59. 10. Влияние натрийуретичного гормона на адренорецепцию у начатковых стадиях гипертонической хвороби / Бабджан В. Д., Ковалевська О. С., Шушлягин О. Є. та ін. // Тези доповідей XIII з'їзду терапевтів України (Тернопіль, 7-9 жовтня 1992 р.) - Тернопіль, 1992. - С. 4-5. 11. Габриелян Э. С., Акопов С. Э. Клетки крови и кровообращение / Под ред. О. М. Авакяна. - Ер.: Айтастан, 1985. - 400 с. 12. Горизонтова М. П., Чернух А. М. Участие адренергических механизмов в измерении микроциркуляции при стрессе // Бюл. эксп. биологии и медицины. - 1982. - ХСШ, № 1. - С. 5-8. 13. Грицюк А. И., Амосова Е. Н., Грицюк И. А. Практическая гемостазиология. - К.: Здоров'я, 1994. - 256 с. 14. Гудзиева И. Н., Золотарев А. Е. Противоперекисная глутатионовая энзиматическая система крови при физиологическом старении и осложненном атеросклерозе // Врач. дело. - 1981. - № 1. - С. 49-52. 15. Гуллев Н. Н., Кречетова Е. П. Инсулинсодержащие эритроциты как показатель нарушений углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца // Актуальные вопросы кардиологии. - Куйбышев, 1978. - С. 13-18. 16. Деркач В. Г. Показатели углеводного обмена у больных с ранними формами хронической цереброваскулярной недостаточности при гипертонической болезни и атеросклерозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Харьков, 1983. - 18 с. 17. Захарова Н. Б., Целик Н. И., Клячкин М. Л. Методы изучения деформируемости эритроцитов // Лаб. дело. - 1983. - № 9. - С. 3-6. 18. Золотарев А. Е., Гудзиева И. Н. Глутатионовая противоперекисная ферментная система эритроцитов у больных крупноочаговым инфарктом миокарда // Врач. дело. - 1987. - № 5. - С. 63-65. 19. Изменение функционального состояния тромбо- и эритроцитов у больных инфарктом миокарда / Туляган Ю. С., Акопов С. Э., Меликян Н. Г. и др. // Кардиология. - 1983. - 23, № 1. - С. 99-100. 20. Изучение клинической эффективности и влияния на симпатикоадреналовую систему нового антагониста кальция нисолдипина (нискора) у больных гипертонической болезнью / Сидоренко Г. И., Цыбулев В. А., Павлова А. И. и др. // Кардиология. - 1992. - 32, № 5. - С. 16-18. 21. Карабанов Г. И. Деформируемость эритроцитов // Анестезиология и реаниматология. - 1984. - № 1. - С. 71-74. 22. Кац М. М. Связывающие центры β-адренорецепторов эритроцитов индока // Изв. АНЦИ. Сербия. - 1985. - № 5. - С. 748-753. 23. Кусень С. И., Стойки Р. С. Молекулярные механизмы в действии полипептидных факторов роста. - М.: Наїка, 1985. - 236 с. 24. Лапкина К. А., Степура М. М. Гемоглобин как источник O<sub>2</sub>-радикалов при гипоксических состояниях // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Матер. II Всесоюз. конф. / Ин-т фармакол. АМН СССР. - Гродно, 1991. - С. 433-434. 25. Левин Г. Я., Шереметьев Ю. А. Роль фосфолипазы в агрегации клеток крови // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1980. - № 2. - С. 43-46. 26. Левин Г. Я., Шереметьев Ю. А., Яхно В. Г. Новый подход к изучению агрегации эритроцитов // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. - 1982. - ХСШ, № 3. - С. 94-96. 27. Лисовский В. А., Кидалов В. Н., Гуш В. В. Трансформация эритроцитов как диагностический тест в клинической практике // Лаб. дело. - 1986. - № 10. - С. 594-598. 28. Лячков Б. Г., Ткачук Е. Н. Тканевая гипоксия: клинико-биохимические аспекты // Вопросы мед химии. - 1995. - 41, № 2. - С. 2-8. 29. Ляшук П. М., Масляк В. А. Уровень инсулинемии и глицеролипидическая активность крови больных ишемической болезнью сердца // Врач. дело. - 1990. - № 12. - С. 8-10. 30. Мардарь А. И.,

Кладенко Д. П. Цитохимический способ выявления катехоламинов в эритроцитах // Лаб. дело. - 1986. - № 10. - С. 586-588. 31. Мардарь А. И., Кокошук Г. И., Чернецкий В. К. Значение изменений депонирования катехоламинов в эритроцитах крови в диагностике сахарного диабета, протекающего с цереброваскулярной недостаточностью // Современные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии: Тез. докл. IV съезда эндокринологов УССР (Львов, 29 сентября — 1 октября 1987 г.) - К., 1987. - С. 25. 32. Масляк В. А. Инсулиндепонирующая функция эритроцитов при хроническом активном гепатите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Львов: Мед. ин-т, 1986. - 20 с. 33. Матулявичус В. А., Варейкис Э. Й., Лашас Л. В. Инсулиноподобное вещество и инсулиндеградирующий комплекс гемолизата эритроцитов человека // Биохимия. - 1986. - 51, Вып. 2. - С. 278-284. 34. Метаболические аспекты старения эритроцитов / А в р а - а м о в а Т. В., С м о л и н а Е. В., Т и т о в а Н. М. и др. // Цитология. - 1991. - 33, № 5. - С. 84. 35. Микаелян Н. П. Метаболический статус и инсулинсвязывающая активность клеток крови и печени при экстремальных состояниях (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра биом. наук. - М., 1992. - 46 с. 36. Минков И. П. Перекисное окисление липидов и состояние эритроцитарных мембран при врожденных пороках сердца в связи с применением некоторых бета-адреноблокаторов // Врач. дело. - 1992. - № 8. - С. 21-24. 37. Нормальное кроветворение и его регуляция / Под ред. Н. А. Федорова. - М.: Медицина, 1976. - 543 с. 38. Перцева Т. А., Конопкина Л. И., Гончар М. Н. Роль мембранных изменений в патогенезе дыхательной недостаточности // Укр. пульм. журнал. - 1994. - № 2. - С. 29-32. 39. Писарук А. В. Механизмы возрастных изменений кислородтранспортной функции эритроцитов и пути ее медикаментозной коррекции у больных ИБС пожилого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - К.: Киевский государственный институт усовершенствования врачей, 1990. - 23 с. 40. Полянська О. С., Владковський І. К. Компенсаторно-приспосовальна і пошкоджуюча дія гормональних систем при гострому інфаркті міокарда // Молоді науковці — охороні здоров'я: Тези доп. Ювілейної конференції. - Чернівці, 1994. - С. 165-166. 41. Постнов Ю. В., Орлов С. Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. - М.: Медицина, 1987. - 192 с. 42. Романенко С. А., Крыжановская И. И., Визгалова И. И. Метаболизм и функция эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом // Тез. и рефер. докл. I съезда геронтологов и гериатров Укр. ССР (Днепропетровск, 4-6 октября 1988 г.). - К., 1988. - С. 98. 43. Рудык Ю. С., Топчий И. И. Активность Са-АТФ-азы и агрегантная способность эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца в динамике лечения // Атеросклероз. Профилактика и лечение: Сб. науч. тр. Харьк. мед. ин-та (Харьков, 1991). - Х.: ХМИ, 1991. - С. 12-16. 44. Рудик Ю. С., Горб Ю. Г. Активність Са-АТФ-азы еритроцитів та показники гемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця та дисліпідну кардіоміопатію // Тези доп. XIII з'їзду терапевтів України (Тернопіль, 7-9 жовтня 1992 р.). - Тернопіль, 1992. - С. 123-124. 45. Сайфутдинов Р. И., Кац Я. И., Тихазе Л. К. Изменение активности антиокислительных ферментов у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. - 1990. - 30, № 3. - С. 65-68. 46. Сандуляк Л. И. Свойство эритроцитов депонировать и транспортировать инсулин // Успехи современной биологии. - 1987. - 103, вып. 2. - С. 207-216. 47. Сербнинова Т. А., Васильев П. С. Изменение конформации белков и содержания липидов в мембране эритроцитов при действии поверхностно-активных веществ // Гематология и трансфузиология. - 1991. - 36, № 7. - С. 36-37. 48. Соминский В. Н., Блума Р. К., Калнина И. Э. Применение флуоресцентного зонда для изучения бета-адренорецептивной функции эритроцитов человека // Биофизика. - 1985. - XXX, вып. 4. - С. 642-645. 49. Сторожук С. Н. Повышение эффективности хирургического лечения гнойно-септических заболеваний у детей путем коррекции углеводного обмена: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М.: Институт педиатрии АМН СССР, 1985. - 23 с. 50. Тенюков В. В., Гордон Д. С. Локализация катехоламинов, серотонина, Гистамина и ацетилхолинэстеразы в структурах периферической крови человека // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1984. - LXXXVII, № 11. - С. 78-82. 51. Токарева З. А., Гальченко О. Е., Краюшкин С. И. Состояние антиоксидантной системы и свободно-радикального окисления липидов у больных ИБС // Ишемическая болезнь сердца и недостаточность кровообращения / АМН СССР, Волгоградский медицинский институт. - Волгоград, 1992. - С. 8-10. 52. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э., Основы биохимии: В 3-х томах. Т. 3. Пер. с англ. / Под ред. Ю. А. Овчинникова. - М.: Мир, 1981. - 726 с. 53. Участие эритроцитов в депонировании и транспорте катехоламинов при бронхообструктивном синдроме / Мардарь А. И., Владковский И. К., Кокошук Г. И., Лукьяничук Д. Г. // Врач. дело. - 1988. - № 3. - С. 24-26. 54. Черницкий Е. А., Воробей А. В. Структура и функции эритроцитарных мембран. - Минск: Наука и техника, 1981. - 414 с. 55. Шепотниковский В. И., Микашинович З. И. Метаболические изменения в клетках крови при различных формах ишемической болезни сердца // Вопросы мед. химии. - 1984. - 30, № 1. - С. 250-28. 56. Vadie G. S., Macleod J. J. R., Noble E. C. Insulin and glycolysis // Am. J. Physiol. - 65. - P. 562-576. 57. Vanaschak H., Bult R. Uptake of noradrenaline by human erythrocytes // Int. J. Clin. Pharmacology and Biopharm. 1978. - 16, № 7. - P. 336-339. 58. Benjamin Stanley B. Microvascular angina and the sensitive heart: historical perspective: [Pap.] Symp. Chest Pain Under ermined Origin, Hot. Springs, Va, Oct. 3-6, 1991 // Amer. J. Med. - 1992. - 92, № 5A. - P. 5A / 52S - 5A / 55S. 59. Bergeron J. J. M., Cruz G., Khan M. N. Uptake of insulin and other ligands into receptor-rich endocytotic components of target cells. The endosomal apparatus // Ann. Rev. Physiol. - 1985. - 47. - P. 383. 60. Bessis M., Mohandas N. Deformability of normal, shape altered and pathological red cells // Blood Cells. - 1975. - 1. - P. 315-321. 61. Block R. Human Erythrocyte Sugar Transport, Kinetic

Evidence for an Asymmetric Carrier // *J. Biol. Chem.* - 1974. - 249, № 11. - P. 3543-3550. 62. Bluth R., Banasela H. The binding of noradrenaline to human erythrocytes // *Acta Biol. Med. Germ.* - 1976. - 35, № 6. - P. 709-713. 63. Brillion D. J., Freidenberg G. R., Henry R. R. Mechanism of detectable insulin-receptor kinase activity in NJDDM // *Diabetes.* - 1989. - 38, № 3. - P. 297-304. 64. Carter J. R. Role of Sulfhydryl Groups in Erythrocytes Membrane Structure // *Biochemistry.* - 1973. - 12, № 1. - P. 171-176. 65. Czeck M. P. The nature and regulation of the insulin receptor: structure and function // *Ann. Rev. Physiol.* - 1985. - 47. - P. 357-381. 66. Danish Elizabeth H., Lundgren David W., Harris John W. Band 3 peptides inhibit deoxy S polymerization: Viscosity studies // *Amer. J. Hematol.* - 1993. - 42, № 1. P. 102-106. 67. De Bruijn E. A., Driessen O. Erythrocytes: the relevancy of an ignored blood compartment // *J. Pharm. Belg.* - 1992. - 47, № 2. № 2. - P. 234. 68. Fulop A. K., Czaba G. Electron microscopic and autoradiographic studies into insulin induced down regulation of rat erythrocytic insulin receptors // *Biomed. Lett.* - 1992. - 47, № 187. - P. 253-257. 69. Giensberg R. H., Kahn C., Ronald R. G. The insulin receptor of the turkey erythrocyte: similarity to mammalian insulin receptors // *Endocrinology.* - 1977. - 100, № 1. - P. 82-90. 70. Gomperts E. D., Zarday Z. The mechanism of insulin action: the immediate electrochemical effects of insulin on red cell system // *J. Physiol.* - 1965. - 180, № 4. - P. 684-707. 71. Gutteridge J. M. C. Iron promoters of the Fenton reaction and lipid peroxidation can be released from hemoglobin by peroxides // *FEBS Lett.* - 1986. - 201. - P. 291-295. 72. Hell K. M. D., Balzeriet A., Diebold U. Importance of blood viscoelasticity in arteriosclerosis // *Angiology.* - 1989. - 40, № 6. - P. 539-546. 73. Herberg V., Boushier J. M., Cardis-le S. Evidence for two insulin receptor population on human erythrocytes // *Nature.* - 1980. - 286. - P. 279-281. 74. Jung C. Y. Carrier-mediated glucose transport across human red cell membranes // *The red blood cell / Mac. N. Surgenor D.* - New-York: Academic Press, 1975. - P. 705-751. 75. Jung C. Y., Carlson L. M. Glucose Transport Carrier in Human Erythrocytes Membranes. Dinitrophenylation of a Membrane Component Modified by D-Glucose // *J. Biol. Chem.* - 1976. - 250, № 9. - P. 3217-3220. 76. Kirkpatrick F. H. Spectrin: current understanding of its physical, functional properties // *Life Sci.* - 1976. - 19. - P. 1-18. 77. Kjeldsen Sverre E., Petrin Jurij, Weder Alan B. Platelet catecholamine content, sympathetic tone and adrenergic responsiveness in essential hypertension: [Abstr.] High Blood Pressure. Res. 46th Annu. Fall Conf. and Sci. Sess. Cleveland (Ohio), Sept. 29 - Oct. 2, 1992 // *Hypertension.* - 1992. - 20, № 3. - P. 407. 78. Kobayashi M., Ohgaku S., Iwasaki M. Evaluation of the method of Insulin Binding Studies in Human Erythrocytes // *Endocrinol. Japan.* - 1980. - 27. - P. 337. 79. Loveladi H. G. Quantitative determination of catecholamines in human red blood cells by gas-liquid chromatography // *Biochem. Med.* - 1976. - 15, № 2. - P. 138-144. 80. Mackawiak P., Nogavski L., Nowak K. W. Comparison of erythrocyte insulin receptors in different species of vertebrates // *Naturwissen - schaften.* - 1992. - 39, № 9. - P. 413-415. 81. Marchesi V. T., Furthmayr H., Tomita M. The Red Blood Cell Membrane // *Annu. Rev. Biochem.* - 1976. - 45. - P. 667-698. 82. McQuitti G. C., Nicol C. J. M. The in vitro accumulation of biogenic amines by human erythrocytes // *J. Physiol. (Gr. Brit.).* - 1978. - 285. - P. 50-61. 83. Nemenoff R. A., Kwok Y. C., Shulman G. J. Insulin-stimulated tyrosine protein kinase. Characterization and relation to the insulin receptor // *J. Biol. Chem.* - 1984. - 259, № 8. - P. 5059-5065. 84. Palek J., Stewart G., Lionetti F. J. The dependence of shape of human erythrocyte ghosts on calcium, magnesium, and adenosine triphosphate // *Blood.* - 1974. - 44. - P. 583-597. 85. Pananga G., Rice - Evans C., Rull R. Interaction between ruptured erythrocytes and low-density lipoproteins // *FEBS Lett.* - 1992. - 303. - P. 154-158. 86. Puppò A., Halliwell B. Formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron // *Biochem. J.* - 1988. - 12. - P. 185-190. 87. Rasmussen H. Cell communication, calcium ion and cyclic adenosine monophosphate // *Science.* - 1977. - 170. - P. 404. 88. Ratge Dieter, Kohse Klaus P., Steegmuller Ulrike et al. Distribution of free and conjugated catecholamines between plasma, platelets and erythrocytes: different effect of intravenous and oral catecholamine administration // *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* - 1991. - 257, № 1. - P. 232-238. 89. Rendell Marc, Luu Fliuh, Quincban Edward Effects of ATP depletion and changes in calcium concentration // *Biochim. et biophys. acta. Mol Cell Res.* - 1992. - 1133, № 3. - P. 293-300. 90. Schechter N. M., Sharp M., Reynolds J. A. Erythrocyte spectrin. Purification in deoxycholate and preliminary characterization // *Biochemistry.* - 1976. - 15. - P. 1897-1904. 91. Singer S. J. The Molecular Organization of Membranes // *Annu. Rev. Biochem.* - 1974. - 43. - P. 805 - 833. 92. Stefek R. P., Thomas M. J. Hydrogen peroxide modification of human oxyhemoglobin // *Free radical. Res. Commun.* - 1991. - 12. - P. 489 - 497. 93. Sugihara Takashi., Rawicz Wieslaw, Evans Evan A. // Lipid hydroperoxides permit deformation — dependent leak of monovalent cation from erythrocytes // *Blood.* - 1991. - 77, № 12. - P. 2757 - 2763. 94. Tripsa Mioara Florica, Laci A. Erythrocyte molecular shape modification in the primary hypertension // *Rev. Roum. physiol.* - 27, № 3-4. - P. 155 - 159. 95. Widdas W. F., Baker G. F. The osmotic volumes of human red cells are linearly regulated by the outside pH: [Pap.] *Sci. Meet., Cambridge, 23-25 Semp., 1992 // J. Physiol.* - 1993. - 459. - P. 385.