

А. В. Муравьев, В. Л. Комлев, И. А. Баканова, А. А. Муравьев, Н. В. Кислов

**Исследование срочных механизмов регуляции микрореологии эритроцитов:
роль ионных мембранных каналов**

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 14.В37.21.0214, гранта РФФИ №12-04-00550-а и при поддержке ведомственной целевой программы № 01201276739

Микрореологические свойства эритроцитов могут изменяться при активации долгосрочных и срочных регуляторных механизмов. Наряду с мембранными рецепторами и ферментными системами мембрана эритроцитов содержит большое число ионных каналов. При исследовании деформируемости и агрегации эритроцитов было показано, что ингибирование ионного котранспорта катионов Na^+ , K^+ и анионов – Cl^- , дигоксином и фуросемидом, приводит к выраженному приросту агрегации эритроцитов и некоторому уменьшению их деформируемости. Усиление входа Ca^{2+} в клетку сопровождается сходными изменениями микрореологии эритроцитов. С другой стороны, блокирование поступления этого иона в клетку, напротив – улучшало микрореологические свойства эритроцитов. Таким образом, изменение ионного баланса может быть срочным механизмом регуляции микрореологии эритроцитов.

Ключевые слова: микрореология эритроцитов, деформируемость, агрегация, мембранные ионные каналы, кальций.

A. V. Muraviov, V. L. Komlev, I. A. Bakanova, A. A. Muraviov, N. V. Kislov

Study of Short-Term Regulatory Mechanisms of Erythrocyte Microrheology: a Role of Ionic Membrane Channels

The microrheological erythrocyte properties may be changed under activation of long- and short-term regulatory mechanisms. It is known that the erythrocyte membrane contains many ionic channels together with the membrane receptors and the enzyme systems. It was shown that inhibition of the Na^+ , K^+/Cl^- co-transport with digoxin and furosemide leads to the significant erythrocyte aggregation increase and small deformability decrease. It was found that Ca^{2+} cell entry was accompanied by the similar red cell microrheology alterations. Whereas the blocking of Ca^{2+} influx resulted in the cell microrheology improvement. Taken together the obtained data showed clearly that the alteration of the ionic balance might be considered as a short-term regulatory mechanism of the erythrocyte microrheology change.

Keywords: erythrocyte microrheology, deformability, aggregation, membrane ionic channels, calcium.

Введение

Поскольку в капиллярах стенки лишены сократительных элементов и вазомоторной иннервации [1], то здесь ведущая роль в перфузии тканей, принадлежит реологическим свойствам клеток крови и особенно деформируемости и агрегации эритроцитов [3, 19]. Кроме того, по мнению ряда авторов, повышение ригидности эритроцитов и их высокая агрегация могут стать ведущим звеном расстройств микроциркуляции [9]. Имеется ряд работ, в которых сообщается о том, что под влиянием внеклеточных сигнальных факторов изменяется микрореология эритроцитов [3, 7, 10, 12, 16, 17]. Наиболее вероятными молекулярными механизмами срочной регуляции микрореологических свойств эритроцитов являются функции ионных каналов плазма-

тической мембраны клетки [8]. Следовательно, гипотеза о срочном регуляторном изменении микрореологии эритроцитов может быть проверена при стимулировании или ингибировании элементов молекулярных сигнальных путей эритроцитов, в опытах *in vitro*.

Материал и методы исследования

Исследования проводились на эритроцитах венозной крови доноров – добровольцев ($n=36$). Кровь для анализа (объем, 10 мл. с гепарином в качестве антикоагулянта) брали из локтевой вены в асептических условиях клинической лаборатории опытным медперсоналом. Для исследований использовали эритроциты после отделения их от плазмы центрифугированием и 3-кратным отмыванием в изотоническом растворе хлорида натрия (NaCl). Вязкость полученных

суспензий измеряли на полуавтоматическом капиллярном вискозиметре при шести напряжениях сдвига ($0,196\text{--}1,96\text{ Н}\cdot\text{м}^{-2}$).

Для изучения влияния на микрореологические свойства эритроцитов веществ, влияющих на трансмембранный транспорт ионов в клетках, проводили *in vitro* исследование. Для этого эритроциты инкубировали 15 мин. при 37°C с фуросемидом в концентрации $2,4\cdot 10^{-8}\text{ М}$, дигоксином ($6,4\cdot 10^{-8}\text{ М}$), кальциевым ионофором (A23187; $3,0\text{ М}$), хелатором Ca^{2+} – ЭГТА ($1,0\text{ }\mu\text{М}$) и блокаторм кальциевых каналов мембраны клеток – верапамилем (10^{-5} М).

Для исследования деформируемости эритроцитов определяли индекс их удлинения (ИУЭ) в проточной микрокамере оригинальной собственной конструкции [15]. Главное преимущество данного метода по сравнению с широко применяемыми лазерными анализаторами и методом фильтрации заключается в возможности визуализировать процесс регистрации клеток (в том числе контролировать форму эритроцитов).

Степень агрегации эритроцитов определяли с помощью метода оптической микроскопии с регистрацией изображения и его компьютерным анализом [4]. Для оценки процесса агрегатообразования эритроциты суспендировали в обедненной тромбоцитами аутологичной плазме при гематокрите 0,5 %. Этот метод позволял рассчитать отношение числа агрегатов к числу

неагрегированных клеток, которое рассматривали как показатель агрегации эритроцитов (ПА).

Статистическую обработку полученных цифровых материалов и все виды анализа результатов, включая корреляционный, проводили на РС IBM, используя табличный редактор Microsoft Excel. Проверку выборочного распределения на нормальность проводили с помощью теста Шапиро-Уилка. Если выборка подчинялась закону нормального распределения, достоверность различий в исследуемых группах определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Для исследования агрегационного эффекта, при нарушениях ионного баланса, эритроциты инкубировали с дигоксином ($6,4\cdot 10^{-8}\text{ М}$) и фуросемидом ($2,4\cdot 10^{-8}\text{ М}$). Известно, что фуросемид, как и все петлевые диуретики, блокирует сопряженный $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}\text{-Cl}^{-}$ -котранспорт [13, 18].

При анализе полученных данных выявили высокий проагрегационный эффект фуросемида (табл. 1). Так, показатель агрегации возрос на 74 % ($p<0,01$), при этом значительно увеличилось и количество клеток в агрегате с $5,12\pm 0,18$ до $6,93\pm 0,30$, разница составила 35 % ($p<0,01$). При этом наблюдали снижение деформируемости эритроцитов – вязкость суспензии эритроцитов, после инкубации с фуросемидом, возросла на 15 % ($p<0,05$).

Таблица 1. Изменения микрореологических показателей эритроцитов после инкубации суспензий с фуросемидом ($M\pm m$, $n=14$)

Показатели	Контроль (без препарата)	Фуросемид $2,4\cdot 10^{-8}\text{ М}$
$\eta_{\text{с}}$, мПа·с	$3,76\pm 0,17$	$4,32\pm 0,19^{*}$
ПА, отн.ед.	$0,232\pm 0,057$	$0,404\pm 0,035^{*}$
Ч/А	$5,12\pm 0,18$	$6,93\pm 0,30^{**}$
ИИА, отн.ед.	$1,190\pm 0,220$	$2,582\pm 0,118^{**}$

Обозначения: $\eta_{\text{с}}$ – вязкость суспензии эритроцитов ($\text{Hct}=40\%$) при напряжении сдвига $1,96\text{ Н}\cdot\text{м}^{-2}$; ПА – показатель агрегации; Ч/А – число эритроцитов, приходящихся на один агрегат; ИИА – интегральный индекс агрегации; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов

** – означает, что различия достоверны при $p<0,01$

Действие дигоксина (табл. 2) на эритроциты сопровождалось почти двукратным увеличением их агрегации, прирост составил 89 % ($p<0,05$), число эритроцитов, приходящихся на один агре-

гат возросло на 39 % ($p<0,01$). Также отмечалось и достоверное увеличение ригидности эритроцитов. На это указывало повышение вязкости суспензии эритроцитов на 7 % ($p<0,05$).

Таблица 2. Изменения микрореологических показателей эритроцитов после инкубации суспензий с дигоксином ($M \pm t$, $n=14$)

Показатели	Контроль (без препарата)	Дигоксин $6,4 \cdot 10^{-8}$ М
η_c , мПа·с	$3,94 \pm 0,22$	$4,21 \pm 0,24$
ПА, отн. ед.	$0,153 \pm 0,07$	$0,290 \pm 0,060$
Ч/А	$5,6 \pm 0,29$	$7,8 \pm 0,42^{**}$
ИИА, отн. ед.	$0,857 \pm 0,122$	$2,262 \pm 0,116^{**}$

Обозначения те же, что в табл. 1

** – различия достоверны при $p < 0,01$.

Внутриклеточный ионизированный Ca^{2+} регулирует ряд мембранных функций эритроцитов, в том числе поддержание формы, липидного состава и мембранной проницаемости [2, 20]. Повысить концентрацию Ca^{2+} в клетке можно путем

инкубации эритроцитов с кальциевым ионофором, снизить – с помощью блокады кальциевых каналов и/или связывания кальция в среде (например, ЭГТА).

Таблица 3. Изменения микрореологических показателей эритроцитов после инкубации суспензий с ЭГТА ($M \pm t$, $n=18$)

Показатели	Контроль (без препарата)	ЭГТА $1,0 \mu\text{M}$
η_c , мПа·с	$3,84 \pm 0,16$	$3,36 \pm 0,18$
ИУЭ, отн. ед.	$0,202 \pm 0,005$	$0,270 \pm 0,006^{**}$
ПА, отн. ед.	$0,173 \pm 0,022$	$0,121 \pm 0,013^*$
Ч/А	$5,49 \pm 0,18$	$4,70 \pm 0,30^*$
ИИА	$0,950 \pm 0,077$	$0,569 \pm 0,085^{**}$

Обозначения те же, что в табл. 1; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов.

* – различия достоверны при $p < 0,05$; ** – различия достоверны при $p < 0,01$.

Связывание кальция в среде с помощью хелатора Ca^{2+} – ЭГТА (табл. 3) привело к выраженному снижению агрегации эритроцитов, о чем свидетельствуют уменьшение ПА и интегрального индекса агрегации эритроцитов соответствен-

но на 30 % ($p < 0,05$) и 40 % ($p < 0,01$) относительно контроля. Деформируемость эритроцитов, напротив, возросла, что отражается приростом ИУЭ (рис. 1) на 33 % ($p < 0,01$) и снижением вязкости суспензии эритроцитов на 13 %.

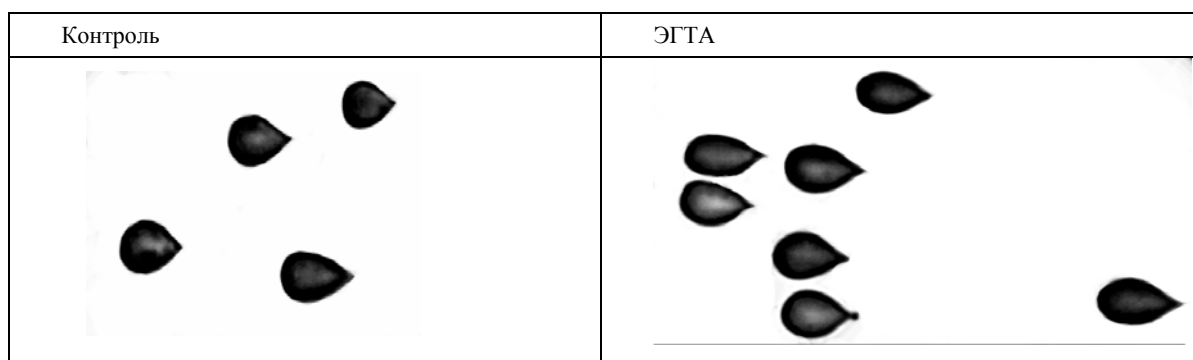


Рис. 1. Изменение деформируемости эритроцитов под влиянием инкубации клеток с ЭГТА ($1,0 \mu\text{M}$). Микрофото, объектив 40х, цифровой окуляр (DCM-500)

При блокировании кальциевых каналов верапамилом (Табл. 4) отмечали достоверное повышение пластичности эритроцитов, о чем свидетельствовал прирост ИУЭ на 20% ($p<0,01$) и

снижение вязкости суспензий на 10%. Агрегация эритроцитов под влиянием верапамила снизилась на 18%.

Таблица 4. Изменения микрореологических показателей эритроцитов после инкубации суспензий с верапамилом ($M\pm m$, $n=18$)

Показатели	Контроль (без препарата)	Верапамил 10,0 μ M
η_c , мПа·с	3,96 $\pm$ 0,32	3,56 $\pm$ 0,27
ИУЭ, отн. ед.	0,198 $\pm$ 0,006	0,238 $\pm$ 0,004**
ПА, отн. ед.	0,109 $\pm$ 0,054	0,089 $\pm$ 0,036
Ч/А	4,94 $\pm$ 0,10	4,82 $\pm$ 0,28
ИИА	0,538 $\pm$ 0,094	0,429 $\pm$ 0,088

Обозначения те же, что в табл. 1; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов.

** – различия достоверны при $p<0,01$.

Повышение уровня Ca^{2+} в эритроцитах в результате инкубации клеток с ионофором А23187 практически не повлияло на деформируемость

эритроцитов, но существенно стимулировало их агрегацию (Табл. 5). Прирост показателя агрегации составил 59% ($p<0,01$).

Таблица 5. Изменения микрореологических показателей эритроцитов под влиянием ионофора А23187 (3,0 μ M) ($M\pm m$, $n=16$)

Показатели	Контроль (без препарата)	А23187 3,0 μ M
η_c , мПа·с	4,54 $\pm$ 0,28	4,42 $\pm$ 0,34
ИУЭ, отн. ед.	0,216 $\pm$ 0,005	0,218 $\pm$ 0,007
ПА, отн. ед.	0,119 $\pm$ 0,009	0,189 $\pm$ 0,011**
Ч/А	4,97 $\pm$ 0,45	5,66 $\pm$ 0,78
ИИА, отн. ед.	0,591 $\pm$ 0,06	1,07 $\pm$ 0,12**

Обозначения те же, что в табл. 1; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов.

** – различия достоверны при $p<0,01$.

Обсуждение результатов

В нашем исследовании снижение поступления Ca^{2+} в эритроциты блокированием кальциевых каналов верапамилом, а также связывание кальция в среде с помощью хелатора Ca^{2+} – ЭГТА приводило к достоверному увеличению деформируемости эритроцитов и снижению их агрегатообразования.

Наличие ионных каналов на эритроцитах, также дает возможность использовать эти системы для регуляции микрореологических свойств эритроцитов. Ингибирование прироста агрегации после обработки ЭДТА позволяет предположить участие мембраносвязанного кальция в процессе агрегатообразования эритроцитов [7]. Известно, что снижение транспорта Ca^{2+} в эритроциты сопровождается повышением их фильтруемости [17] и снижением вязкости их суспензии [5].

Стимулирование входа в эритроциты Ca^{2+} путем их инкубации с кальциевым ионофором

А23187 практически не повлияло на деформируемость эритроцитов, но в отношении агрегации эритроцитов наблюдали ее выраженный прирост. Сходный эффект кальцимицина был отмечен и другими авторами [7, 11].

Ингибиторы транспортных систем эритроцитов, использовавшиеся нами, оказывали сходное влияние на процесс агрегатообразования. Так, инкубация эритроцитов с дигоксином действие, которого связано с ингибирующим влиянием на Na^+-K^+-ATP -азу мембраны клеток, (это ведет к увеличению внутриклеточного содержания ионов натрия и снижению ионов калия), способствовала почти двукратному повышению агрегации эритроцитов и достоверному снижению их деформируемости [14]. Инкубация эритроцитов с фуросемидом, блокирующим $Na^+-K^+-Cl^-$ - котранспорт, также приводила к существенному приросту агрегации эритроцитов (рис. 2).

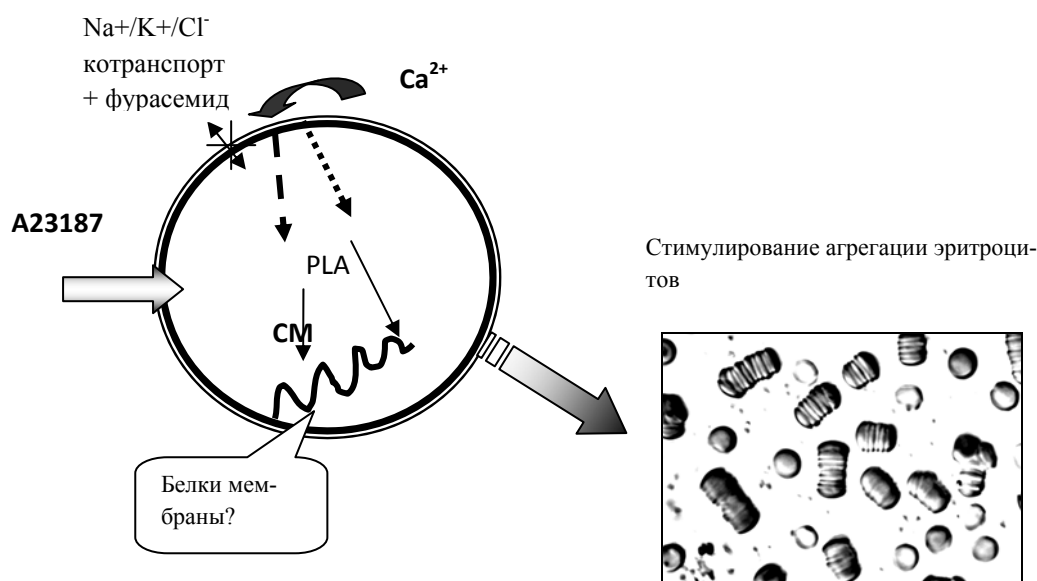


Рис. 2. Влияние ингибирования активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ -котранспорта и стимулирования входа Ca^{2+} в эритроциты на агрегацию клеток

Можно полагать, что активация $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ -котранспорта сочетается с изменением интенсивности входа Ca^{2+} в эритроциты [6]. Последнее ведет к выраженному приросту агрегации эритроци-

тов [4, 7]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об изменении агрегируемости эритроцитов и их деформируемости при изменениях ионного гомеостаза красных клеток крови.

Библиографический список

1. Куприянов, В. В., Караганов, Я. Л., Козлов, В. И. Микроциркуляторное русло [Текст] / В. В. Куприянов, Я. Л. Караганов, В. И. Козлов. – М.: Медицина, 1975. – 216 с.
2. Левин, С. В. Структурные изменения клеточных мембран [Текст] / С. В. Левин. – Ленинград: Наука, 1976. – 198 с.
3. Муравьев, А. В., Зайцев, Л. Г., Муравьев, А. А., Замышляев, А. В. Микрореологические свойства разных популяций эритроцитов у людей с повышенным артериальным давлением и у физически активных людей [Текст] / А. В. Муравьев, Л. Г. Зайцев, А. А. Муравьев, А. В. Замышляев. // Физиология человека. – 2000. – Т. 26. – №4. – С. 101–108.
4. Муравьев, А. В., Муравьев, А. А. Вне- и внутриклеточные механизмы изменения агрегации эритроцитов [Текст] / А. В. Муравьев, А. А. Муравьев. // Физиология человека. – 2005. – Т. 31. – № 4. – С. 108–112.
5. Муравьев, А. В., Тихомирова, И. А., Булаева, С. В., Маймистова, А. А., Петроченко, Е. П. Изменение микрореологических свойств эритроцитов с возрастом: роль Ca^{2+} [Текст] / А. В. Муравьев, Е. П. Петроченко // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т. 6. – № 4. – С. 60–63.
6. Теппермен, Дж., Теппермен, Х. Физиология обмена веществ и эндокринная система [Текст] / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. – М.: Мир, 1989. – 656 с.
7. Тихомирова, И. А., Муравьев, А. В., Гусева, Е. П. Адренореактивность организма и агрегатные свойства эритроцитов в норме и при патологии [Текст] / И. А. Тихомирова, А. В. Муравьев, Е. П. Гусева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5. – № 2. – С. 63–68.
8. Ткачук, В. А. Гормональная регуляция транспорта Ca^{2+} в клетках крови и сосудов [Текст] / В. А. Ткачук // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1998. – Т. 84. – №10. – С. 1006–1018.
9. Baskurt, O. K., Hardeman, M. R., Rampling, W., Meiselman, H. J. Handbook of hemorheology and Hemodynamics. – IOS Press, 2007. – 456 p.
10. Bree, F., Gault, I., P. d'Athis and Tillement J. P. Beta – adrenoreceptors of human red cells, determination of their subtypes // Biochem. Pharmacol. – 1984. – Vol. 33. – P. 4045–4050.
11. Friederichs, E., Winkler, H., Tillman, W. Influence of the red blood cell Ca^{2+} -ion concentration on the erythrocyte aggregation in stasis // Biochem. Med. Metab. Biol. – 1989. – Vol. 41. – № 2. – P. 85–92.
12. Carvalho, F. A., Maria, A. V., Bras Nogueira, J. M., Guerra, J., Martins-Silva, J., Saldanha, C. The relation between the erythrocyte nitric oxide and hemorheological parameters // Clin. Hemorheol. and Microcirc. – 2006. – Vol. 35. – P. 341–347.

13. Geck, P., Pietrzyk, C., Burckhardt B.-C. et al. Electrically silent co-transport of Na⁺, K⁺ and Cl⁻ in Ehrlich cells // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1980. – Vol. 600. – P. 432–447.
14. Muravyov, A. V., Yakusevich, V. V., Kabanov, A. V., Petrochenko, A. S. The effect of diuretics on red blood cell microrheological parameters in female hypertensive patients // *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* – 2005. – T. 33. – № 2. – P. 121–126.
15. Muravyov, A. V., Cheporov, S. V., Kislov, N. V., Volkova, E. L. Hemorheological changes in solid tumor patients after treatment with recombinant erythropoietine // *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* – 2009. – T. 41. – № 1. – P. 39–47.
16. S. de Oliveira, A. S. Silva-Herdade, C. Saldanha, Modulation of erythrocyte deformability by PKC activity // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2008. – Vol. 393. – P. 63–373.
17. Oonishi, T., Sakashita, K., Uyesaka, N. Regulation of red blood cell filterability by Ca²⁺ influx and cAMP-mediated signaling pathways // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 1997. – Vol. 273, N 42. – P. 1828–1834.
18. Russell, J. M. Sodium-Potassium-Chloride Cotransport // *Physiol. Rev.* – 2000. – Vol. 80. – № 1. – P. 211–276.
19. Stoltz, J. F. Clinical hemorheology: past, present and future // *Clin. Hemorheol. and Microcirc.* – 1995. – Vol. 15. – N 3. – P. 399–600.
20. Wiley, J. S., McCulloch K. E. Calcium ions, drug action and the red cell membrane // *Pharmacol. Ther.* – 1982. – Vol. 18. – N 2. – P. 271–292.

Библиографический список

1. Kuprijanov, V. V., Karaganov, Ja. L., Kozlov, V. I. *Микrocirkuljatornoe ruslo* [Tekst] / V. V. Kuprijanov, Ja. L. Karaganov, V. I. Kozlov. – M.: Medicina, 1975. – 216 s.
2. Levin, S. V. *Strukturnye izmenenija kletочnyh membran* [Tekst] / S. V. Levin. – Leningrad: Nauka, 1976. – 198 s.
3. Murav'ev, A. V., Zajcev, L. G., Murav'ev, A. A., Zamyshljaev, A. V. *Микрореологические свойства разных популяций эритроцитов у людей с повышенным артериальным давлением и у физически активных людей* [Tekst] / A. V. Murav'ev, L. G. Zajcev, A. A. Murav'ev, A. V. Zamyshljaev. // *Физиология человека.* – 2000. – T. 26. – № 4. – S. 101–108.
4. Murav'ev, A. V., Murav'ev, A. A. *Вне- и внутриклеточные механизмы изменения агрегации эритроцитов* [Tekst] / A. V. Murav'ev, A. A. Murav'ev. // *Физиология человека.* – 2005. – T. 31. – № 4. – S. 108–112.
5. Murav'ev, A. V., Tihomirova, I. A., Bulaeva, S. V., Majmistova, A. A., Petrochenko, E. P. *Изменение микрореологических свойств эритроцитов с возрастом: роль Са²⁺* [Tekst] / A. V. Murav'ev, E. P. Petrochenko // *Региональное кровообращение и микроциркуляция.* – 2007. – T. 6. – № 4. – S. 60–63.
6. Teppermen, Dzh., Teppermen, H. *Физиология обмена веществ и эндокринная система* [Tekst] / Dzh. Teppermen, H. Teppermen. – M.: Mir, 1989. – 656 s.
7. Tihomirova, I. A., Murav'ev, A. V., Guseva, E. P. *Адренореактивность организма и агрегатные свойства эритроцитов в норме и при патологии* [Tekst] / I. A. Tihomirova, A. V. Murav'ev, E. P. Guseva // *Региональное кровообращение и микроциркуляция.* – 2006. – T. 5. – № 2. – S. 63–68.
8. Tkachuk, V. A. *Гормональная регуляция транспорта Са²⁺ в клетках крови и сосудов* [Tekst] / V. A. Tkachuk // *Поспийский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* – 1998. – T. 84. – № 10. – S. 1006–1018.
9. Baskurt, O. K., Hardeman, M. R., Rampling, W., Meiselman, H. J. *Handbook of hemorheology and Hemodynamics.* – IOS Press, 2007. – 456 p.
10. Bree, F., Gault, I., P. d'Athis and Tillement J. P. *Beta – adrenoceptors of human red cells, determination of their subtypes* // *Biochem. Pharmacol.* – 1984. – Vol. 33. – P. 4045–4050.
11. Friederichs, E., Winkler, H., Tillman, W. *Influence of the red blood cell Ca²⁺-ion concentration on the erythrocyte aggregation in stasis* // *Biochem. Med. Metab. Biol.* – 1989. – Vol. 41. – № 2. – P. 85–92.
12. Carvalho, F. A., Maria, A. V., Bras Nogueira, J. M., Guerra, J., Martins-Silva, J., Saldanha, C. *The relation between the erythrocyte nitric oxide and hemorheological parameters* // *Clin. Hemorheol. and Microcirc.* – 2006. – Vol. 35. – P. 341–347.
13. Geck, P., Pietrzyk, C., Burckhardt B.-C. et al. *Electrically silent co-transport of Na⁺, K⁺ and Cl⁻ in Ehrlich cells* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1980. – Vol. 600. – P. 432–447.
14. Muravyov, A. V., Yakusevich, V. V., Kabanov, A. V., Petrochenko, A. S. *The effect of diuretics on red blood cell microrheological parameters in female hypertensive patients* // *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* – 2005. – T. 33. – № 2. – P. 121–126.
15. Muravyov, A. V., Cheporov, S. V., Kislov, N. V., Volkova, E. L. *Hemorheological changes in solid tumor patients after treatment with recombinant erythropoietine* // *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* – 2009. – T. 41. – № 1. – P. 39–47.
16. S. de Oliveira, A. S. Silva-Herdade, C. Saldanha, *Modulation of erythrocyte deformability by PKC activity* // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2008. – Vol. 393. – P. 63–373.
17. Oonishi, T., Sakashita, K., Uyesaka, N. *Regulation of red blood cell filterability by Ca²⁺ influx and cAMP-mediated signaling pathways* // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 1997. – Vol. 273, N 42. – P. 1828–1834.
18. Russell, J. M. *Sodium-Potassium-Chloride Cotransport* // *Physiol. Rev.* – 2000. – Vol. 80. – № 1. – P. 211–276.
19. Stoltz, J. F. *Clinical hemorheology: past, present and future* // *Clin. Hemorheol. and Microcirc.* – 1995. – Vol. 15. – N 3. – P. 399–600.
20. Wiley, J. S., McCulloch K. E. *Calcium ions, drug action and the red cell membrane* // *Pharmacol. Ther.* – 1982. – Vol. 18. – N 2. – P. 271–292.