

УДК 57.053.2: 612.117.5: 612.117.7

## ВЛИЯНИЕ ГАЗОМЕДИАТОРОВ НА $\text{Ca}^{2+}$ -ЗАВИСИМУЮ КАЛИЕВУЮ ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАНЫ КРАСНЫХ КЛЕТОК КРОВИ

© 2020 г. И.В. Петрова\*, Ю.Г. Бирулина\*, С.Н. Беляева\*\*, О.А. Трубачева\*. \*\*, А.В. Сидехменова\*\*\*, Л.В. Смаглий\*, И.В. Ковалев\*, С.В. Гусакова\*

\*Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 634050, Томск, Московский тракт, 2

\*\*НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, 634012, Томск, Киевская ул., 111а

\*\*\*НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН, 634028, Томск, просп. Ленина, 3

E-mail: ivpetrova57@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.12.2019 г.

После доработки 31.01.2020 г.

Принята к публикации 27.05.2020 г.

Исследовано влияние газовых посредников  $\text{H}_2\text{S}$  и  $\text{CO}$  на  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые калиевые каналы и анионный обменник, которые участвуют в формировании гиперполяризации мембраны эритроцитов, а также играют важную роль в регулировании объема и деформируемости эритроцитов. Установлено, что в присутствии доноров  $\text{H}_2\text{S}$  и  $\text{CO}$  существенно снижается амплитуда редокс-стимулированной гиперполяризации мембраны вследствие снижения активности  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых калиевых каналов. Также обнаружено, что  $\text{H}_2\text{S}$  и  $\text{CO}$  устраняют снижение объема эритроцитов, отмечаемое при активации  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых калиевых каналов или блокировании анионного обменника. Показано, что  $\text{H}_2\text{S}$  достоверно увеличивает деформируемость эритроцитов.

*Ключевые слова:* эритроциты, монооксид углерода, сероводород,  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые калиевые каналы, анионный обменник, деформируемость.

DOI: 10.31857/S0006302920040122

Реологические свойства крови во многом обусловлены способностью красных кровяных телец деформироваться при прохождении через микроциркуляторное русло и поддерживать свой постоянный объем. Два тесно взаимосвязанных процесса, которые зависят от структурных свойств компонентов цитоскелета, степени взаимодействия цитоскелета и интегральных трансмембранных комплексов, которое достигается анкирином, белками 4.1, 4.2 и белком полосы 3 (известным как анионный обменник (AE1)) [1], а также от активности ион-транспортных систем эритроцитарной мембраны [2].

Установлено, что заметное уменьшение объема эритроцитов опосредовано так называемым Gardos-эффектом, который представляет собой индуцированную ионами  $\text{Ca}^{2+}$  потерю катионов калия через  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые  $\text{K}^+$ -каналы ( $\text{K}_{\text{Ca}}$ -каналы, Gardos-каналы) [3, 4]. Одной из функций

$\text{K}_{\text{Ca}}$ -каналов является их участие в регуляции апоптоза красных клеток крови [5]. Показано, что при различных заболеваниях, в том числе и при сердечно-сосудистой патологии, сокращается продолжительность жизни эритроцитов, снижается их деформируемость, увеличивается внутриклеточная концентрация ионов кальция [1, 6].

В то же время основная функция эритроцитов заключается в транспортировке кислорода в связи с гемоглобином. Средство кислорода к гемоглобину можно регулировать, изменяя, например, объем клеток (и, следовательно, концентрацию гемоглобина) и уровень pH внутри эритроцитов. Изменения напряжения кислорода, в свою очередь, могут контролировать активность ионных переносчиков [7, 8], которые участвуют в поддержании клеточного объема и pH. Помимо молекулярного кислорода как такового, активные формы кислорода, оксид азота (NO), монооксид углерода (CO), сероводород ( $\text{H}_2\text{S}$ ) могут играть роль в регуляции ион-транспортных систем эритроцитов при условии, что они подвержены влиянию напряжения кислорода. Имеющиеся данные о вовлечении эндогенно синтезируемых

*Сокращения:*  $\text{K}_{\text{Ca}}$ -каналы –  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые калиевые каналы, ФМС – феназинметасульфат, CORM-2 – бис(дихлорид трикарбонилрутения), ГО – гиперполяризационный ответ.

газовых молекул —  $H_2S$  и  $CO$  в механизмы внутри- и межклеточной коммуникации дополнительно указывает на значимость данных агентов в регуляции жизнедеятельности клеток, тканей и организма в целом [9–11]. Существенный прогресс в исследованиях реакций, опосредованных газотрансмиттерами, достигнут в связи с открытием способности некоторых химических соединений воспроизводить эффекты данных сигнальных молекул, действуя в качестве их доноров. Однако сведения о действии  $H_2S$  и  $CO$  на клетки крови весьма немногочисленны и носят скорее констатирующий характер, что оставляет ряд нерешенных вопросов о механизмах воздействия сигнальных молекул на системы ионного переноса.

В связи с вышесказанным целью исследования явилось изучение механизмов регуляции  $Ca^{2+}$ -зависимой калиевой гиперполяризации мембраны эритроцитов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования являлась венозная кровь, которую забирали из локтевой вены доноров утром натощак в пробирки типа BD Vacutainer® с гепарином лития (17 МЕ/мл). В исследование были включены 25 здоровых добровольцев (15 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 38 до 62 лет, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых, эндокринных и генетических заболеваний. Из цельной гепаринизированной крови получали осадок эритроцитов путем центрифугирования (5 мин, 1000 g, 4°C), затем удаляли плазму и клетки белой крови, а эритроциты дважды отмывали 150 mM NaCl, содержащим фосфатно-солевой буфер (5 mM, pH 7.4), при тех же условиях центрифугирования. Полученный осадок эритроцитов промывали изотонической средой (320 мОсм/л), содержащей 150 mM NaCl, 10 mM глюкозы, 1 mM KCl, 1 mM  $MgCl_2$ . После этого эритроциты переносили на лед и хранили не более 12 ч.

**Изучение  $Ca^{2+}$ -зависимой калиевой проницаемости мембраны эритроцитов** выполняли потенциометрическим методом путем непрерывной регистрации мембранного потенциала клеток по изменениям pH среды, основанным на том, что в присутствии протонофора (ClCCP, carbonylcyanoide-*m*-chlorophenylhydrazone), 20 мкМ) распределение  $H^+$  зависит от мембранного потенциала как  $E_m = (pH_i - pH_o)RT/F$ , где  $pH_i$  и  $pH_o$  — значения pH цитоплазмы и среды инкубации соответственно. Для активации  $K_{Ca}$ -каналов использовали искусственную электронно-донорную систему аскорбат (10 mM) — феназинметасульфат (ФМС, 0,1 mM) [12]. Доноры  $H_2S$  и  $CO$  — NaHS и

бис(дихлорид трикарбонилрутения) (CORM-2) — добавляли за 5 мин до внесения в суспензию эритроцитов агентов, вызывающих гиперполяризацию мембраны.

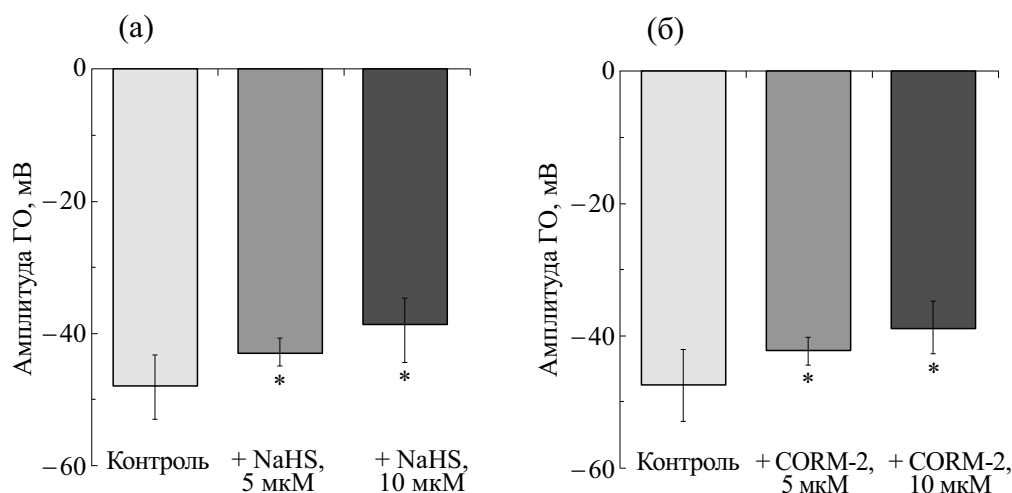
**Регистрацию изменений объема эритроцитов** выполняли спектрофотометрическим методом, согласно которому при изменении объема клеток изменяется светопропускание, значит, и оптическая плотность суспензии эритроцитов [13]. Оптическая плотность вычисляется как десятичный логарифм отношения потока излучения, падающего на объект, к потоку излучения прошедшего через него (отразившегося от него):  $D = \lg I_0/I$ , где  $D$  — оптическая плотность ( $I_0$  и  $I$  — интенсивности падающего и ослабленного пучков света). Оптическую плотность определяли при  $\lambda = 800$  нм (спектрофотометр UNICO-2800, United Products & Instruments, США). Для спектрофотометрических измерений упакованные эритроциты разводили в среде их инкубации в соотношении 1:100. В исследуемой суспензии количество эритроцитов варьировало от  $4 \cdot 10^7$  до  $5 \cdot 10^7$  кл./мл, объем кварцевой кюветы составлял 3.5 мл.

**Исследование деформируемости эритроцитов** проведено методом эктацитометрии на анализаторе RheoScan-AnD 300 (Rheo Meditech. Inc., Корея) с помощью набора картриджей RSD-K02 в диапазоне напряжений сдвига 1–20 Па. Для характеристики деформируемости эритроцитов использовали индекс элонгации [14].

**Статистическую обработку полученных результатов** проводили при помощи программы SPSS Statistics 22. Достоверность различий определяли непараметрическими критериями:  $U$ -критерий Манна-Уитни для независимых и  $T$ -критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Данные представлены в виде медианы ( $Me$ ) и межквартильного размаха ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Изучение влияния газотрансмиттеров на механизмы регуляции Gardos-каналов эритроцитов.** Добавление искусственной электронно-донорной системы «аскорбат–ФМС» к суспензии эритроцитов приводит к развитию гиперполяризации мембраны красных клеток крови, изменение амплитуды которой служит интегральной характеристикой  $Ca^{2+}$ -управляемой  $K^+$ -проницаемости мембраны эритроцитов. Добавление NaHS в концентрациях 5 и 10 мкМ в среду инкубации эритроцитов достоверно снижало амплитуду гиперполяризационного ответа (ГО) на 12% ( $n = 8$ ,  $p < 0.05$ ) и на 23% ( $n = 8$ ,  $p < 0.05$ ) по сравнению с контролем соответственно (рис. 1а). В присутствии 5 и 10 мкМ CORM-2 в среде инкубации эритроцитов редокс-индуцированный ГО сни-



**Рис. 1.** Влияние NaHS (а) и CORM-2 (б) на гиперполяризацию мембраны эритроцитов; \* –  $p < 0.05$  по сравнению с контролем.

зился на 10% ( $n = 7, p < 0.05$ ) и 20% ( $n = 7, p < 0.05$ ) по сравнению с контролем соответственно (рис. 1б).

Показано, что определенный вклад в развитие ГО мембраны эритроцитов вносит электронейтральный  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменник [15]. Инкубация эритроцитов в присутствии блокатора анионного обмена SITS (100 мкМ) приводила к увеличению амплитуды редокс-зависимого ГО на 35.2% от контрольного значения ( $n = 8, p < 0.05$ ). Инкубация эритроцитов в присутствии SITS и NaHS вызвала снижение исследуемого параметра по сравнению со значениями, полученными в отсутствие NaHS. Так, амплитуда ГО при совместном действии SITS и 5 или 10 мкМ NaHS составила относительно контрольного значения  $-52.3$  ( $-58.8, -47.1$ ) мВ ( $n = 6, p < 0.05$ ) и  $-25.4$  ( $-35.8, -18.6$ ) мВ ( $n = 6, p < 0.05$ ) соответственно. Аналогичные данные были получены и при сочетанном действии SITS и CORM-2: в концентрации 5 мкМ CORM-2 снижал величину ГО до  $-53.5$  ( $-56.2, -44.2$ ) мВ ( $n = 6, p < 0.05$ ), 10 мкМ CORM-2 – до  $-24.4$  ( $-35.6, -17.7$ ) мВ ( $n = 6, p < 0.05$ ) соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют, что доноры  $\text{H}_2\text{S}$  и CO снижают амплитуду редокс-стимулированного ГО, развитие которого обеспечивается Gardos-каналами и транспортом анионов хлора.

**Исследование влияния газомедиаторов на изменения объема эритроцитов.** С помощью фотометрического метода было показано, что стимуляция  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой калиевой проницаемости мембраны эритроцитов с помощью редокс-системы «аскорбат–ФМС» вызывает увеличение оптической плотности суспензии эритроцитов ( $p < 0.05$ ), что может отражать процесс сжатия клеток (таб-

лица). Инкубация эритроцитов с блокатором  $\text{K}_{\text{Ca}}$ -каналов клотримазолом (3 мкМ) устраняла описанный эффект.

Добавление к суспензии эритроцитов NaHS в концентрациях 5 и 10 мкМ на фоне активации Gardos-каналов вызывало уменьшение показателя оптической плотности ( $p < 0.05$ ) по сравнению с контролем. Таким образом, донор  $\text{H}_2\text{S}$  снижал эффект сжатия эритроцитов, возникающий в результате активации  $\text{K}_{\text{Ca}}$ -каналов. Сходное влияние на величину оптической плотности оказывал и донор CO в различных концентрациях, тем самым приводя к увеличению объема красных клеток (таблица).

Блокирование  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменника приводило к статистически значимому увеличению показателя оптической плотности на 15% ( $n = 10, p < 0.05$ ) по сравнению с контролем. Присутствие доноров  $\text{H}_2\text{S}$  или CO в концентрациях 5, 10 мкМ в суспензии эритроцитов совместно с SITS вызывало снижение показателя оптической плотности суспензии эритроцитов, что свидетельствовало о набухании эритроцитов.

**Изучение деформируемости эритроцитов при действии сероводорода.** Исследование деформируемости эритроцитов эктацитометрическим методом показало, что обработка красных клеток крови донором  $\text{H}_2\text{S}$  в концентрации 10 мкМ вызывала увеличение индекса элонгации при различных величинах напряжения сдвига, что свидетельствовало об увеличении деформируемости красных клеток крови (рис. 2).

Изменение оптической плотности суспензии эритроцитов при действии NaHS и CORM-2

Группа	Оптическая плотность ( $D$ )		
	– Аскорбат–ФМС	+ Аскорбат–ФМС	+ Аскорбат–ФМС + SITS, 100 мкМ
Контроль	0.793 (0.784; 0.802)	0.825 (0.818; 0.836)	0.912 (0.905; 0.918)
NaHS, 5 мкМ	0.766* (0.757; 0.775)	0.815** (0.757; 0.775)	0.896** (0.886; 0.905)
NaHS, 10 мкМ	0.761* (0.756; 0.768)	0.786** (0.770; 0.798)	0.875** (0.870; 0.883)
CORM-2, 5 мкМ	0.755* (0.748; 0.760)	0.820** (0.815; 0.830)	0.882** (0.905; 0.918)
CORM-2, 10 мкМ	0.746* (0.739; 0.754)	0.788** (0.774; 0.795)	0.870** (0.864; 0.879)

Примечание. Данные приведены в виде  $Me (Q_1; Q_3)$ ; \* –  $p < 0.05$  по сравнению с контролем в каждой группе; # –  $p < 0.05$  по сравнению с действием NaHS или CORM-2 в отсутствие редокс-системы «аскорбат–ФМС».

## ОБСУЖДЕНИЕ

В течение последних трех десятилетий электрофизиологические исследования показали, что мембрана эритроцитов наделена большим разнообразием ион-транспортных систем, которые участвуют в гомеостазе катионной и, в меньшей степени, анионной проводимости клеток [6, 16]. Известно, что активация  $K_{Ca}$ -каналов, способствуя массивной утечке ионов калия наружу из клеток, приводит к их обезвоживанию и сжатию [4, 8].

В настоящем исследовании для стимуляции  $K_{Ca}$ -каналов эритроцитов была использована искусственная электронно-донорная система «аскорбат–ФМС». Согласно работе [12], данная система модулирует  $Ca^{2+}$ -зависимую калиевую проницаемость мембраны за счет увеличения сродства  $K_{Ca}$ -каналов к ионам  $Ca^{2+}$ . Однако возможны и другие пути регуляции калиевой проницаемости мембраны эритроцитов, не связанные с ионами кальция. Показано, что добавление аскорбата и ФМС в среду инкубации эритроцитов приводит к образованию редокс-агентов, которые, возможно, оказывают свое влияние на  $Ca^{2+}$ -зависимую калиевую проницаемость мембраны эритроцитов опосредованно через SH-группы [4, 17], которые являются конечным или промежуточным акцептором в электронном транспорте на мембране эритроцитов [18].

Как было установлено в настоящей работе, в присутствии различных концентраций доноров  $H_2S$  или CO наблюдается снижение амплитуды ГО мембраны эритроцитов, что свидетельствует о подавлении  $Ca^{2+}$ -зависимой калиевой проводимости мембраны и, соответственно, уменьшении потерь ионов калия клеткой. Наиболее вероятными причинами обнаруженного эффекта может

быть взаимодействие  $H_2S$  или CO с белками канала или его регуляторными белками, в частности протеинкиназами [19]. Отмечено, что для  $H_2S$  основными мишенями для передачи сигналов являются окисленное железо, которое в небольшом количестве присутствует в эритроцитах, и тиоловые группы белков. При этом наиболее вероятно образование в клетках производных  $H_2S$  персульфида (R-SSH) и полисульфидов (R-SnH) [20, 21], которые оказывают влияние на функциональную активность белков, в том числе и ионных каналов. Также  $H_2S$  может вызывать модификацию белков за счет реакций сульфгидрирования, в том числе образования сульфгемоглобина [10]. В то же время, несмотря на высвобождение CO из CORM-2, который связывается с гемоглобином

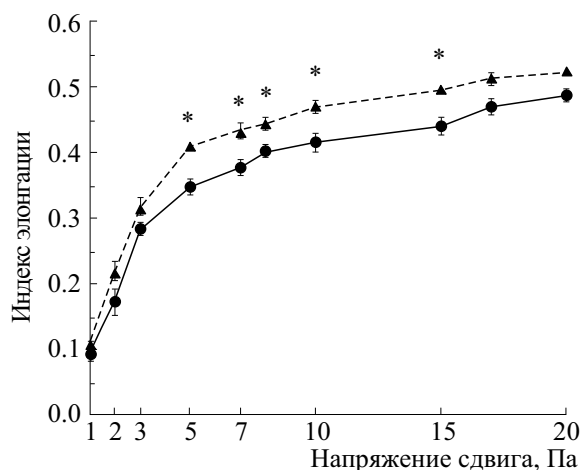


Рис. 2. Влияние NaHS на деформируемость эритроцитов: сплошная линия – изменение индекса элонгации в отсутствие NaHS, пунктирная линия – в присутствии NaHS (10 мкМ); \* –  $p < 0.05$  по сравнению с показателем в отсутствие донора  $H_2S$ .

эритроцитов с образованием карбоксигемоглобина (HbCO), отмечается, что содержание HbCO составляет менее 5% [11].

Важно, что стимуляция  $K_{Ca}$ -каналов также создает движущую силу для удаления хлора из эритроцитов. В работе [22] было показано, что блокаторы хлорного тока оказывают определенное воздействие на калиевую проницаемость мембраны эритроцитов. В настоящем исследовании блокирование хлорной проводимости мембраны клеток крови с помощью SITS приводило к существенному росту амплитуды гиперполяризационного ответа. Инкубация эритроцитов с донорами  $H_2S$  или CO существенно снижала этот эффект. Полученные данные свидетельствуют о влиянии газотрансмиттеров не только на  $K_{Ca}$ -каналы, но и на анионный транспорт. Важно отметить, что анион-транспортную функцию осуществляет белок полосы 3 мембраны эритроцитов, который является одним из белков цитоскелета красных клеток крови [15]. Это позволяет предположить, что мишенью для  $H_2S$  и CO могут быть и белки цитоскелета эритроцитов, участвующие в регуляции трансмембранного транспорта ионов.

Так же как и в других клетках, в эритроцитах реализуется  $Ca^{2+}$ -зависимая передача сигналов не только в обеспечении физиологических параметров, но и для управления биофизическими свойствами, такими как объем клеток и деформируемость [23–25]. В настоящем исследовании спектрофотометрическим методом было показано, что активация  $K_{Ca}$ -каналов с помощью искусственной редокс-системы, как и блокирование  $Cl^-/HCO_3^-$ -обменника, вызывала увеличение показателя оптической плотности суспензии клеток, что может объясняться сжатием эритроцитов. В то же время инкубация эритроцитов с NaHS или CORM-2 нивелировала уменьшение объема клеток, вызванное системой «аскорбат–ФМС» и SITS, что подтверждают данные потенциометрического исследования о роли калиевой и хлорной проводимости в развитии ГО. Также было обнаружено увеличение деформируемости красных клеток крови в присутствии донора  $H_2S$ . Учитывая результаты проведенного исследования, можно предположить, что этот эффект связан с влиянием  $H_2S$  на ион-транспортные системы клетки, в первую очередь, на  $K_{Ca}$ -каналы.

## ВЫВОДЫ

Выяснение механизмов воздействия газотрансмиттеров на клетки крови имеет существенное значение не только с позиции получения фундаментального знания о принципах внутри- и межклеточной сигнализации, но и для последую-

щей разработки подходов к управлению газовой коммуникацией.

Полученные данные свидетельствуют, что  $H_2S$  и CO оказывают существенное влияние на ион-транспортную функцию мембраны эритроцита. Уменьшение амплитуды редокс-вызванной гиперполяризации мембраны в присутствии газотрансмиттеров имеет важное значение в механизмах регуляции объема и деформируемости эритроцитов.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (в рамках научного проекта №19-415-703015) и Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант МК-143.2020.4).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В работе соблюдались этические стандарты, разработанные в соответствии с Хельсинкской декларацией (с поправками 2013 г.) и Правилами надлежащей клинической практики (приказ МЗ РФ от 01.04.2016 г.). Все лица, участвующие в исследовании, дали информированное согласие.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Huisjes, A. Bogdanova, W. W. van Solinge, et al., *Front. Physiol.* 9, 656 (2018).
2. H. Guizouarn, N. Gabillat, R. Motais, and F. Borgese, *J. Physiol.* 535 (Pt 2), 497 (2001).
3. A. Bogdanova, A. Makhro, J. Wang, et al., *Int. J. Mol. Sci.* 14, 9848 (2013).
4. A. D. Maher and P. W. Kuchel, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 35 (8), 1182 (2003).
5. F. Lang, E. Lang, and M. Föller, *Transfus. Med. Hemother.* 39 (5), 308 (2012).
6. S. L. Thomas, G. Bouyer, A. Cuffeff, et al., *Blood Cells, Molecules & Diseases* 46 (4), 261 (2011).
7. J. S. Gibson, A. R. Cossins, and J. C. Ellory, *J. Exp. Biol.* 203 (Pt 9), 1395 (2000).
8. A. Bogdanova, M. Berenbrink, and M. Nikinmaa, *Acta Physiol.* 195, 305 (2009).
9. S. V. Gusakova, I. V. Kovalev, Y. G. Birulina, et al., *Biophysics* 62 (2), 220 (2017).
10. E. Dongó, G. Beliczai-Marosi, A. S. Dybvig, and L. Kiss, *Nitric Oxide* 81, 75 (2018).
11. I. Barbagallo, G. Marrazzo, A. Frigiola, et al., *Curr. Pharm. Biotechnol.* 13 (6), 787 (2012).

12. I. Bernhardt and J. C. Ellory, *Red Cell Membrane Transport in Health and Disease* (Springer, Berlin, 2013).
13. S. P. Srinivas, J. A. Bonanno, E. Lariviere, et al., *Pflugers Arch.* 447 (1), 97 (2003).
14. S. Shin, Y. Ku, M. S. Park, and J. S. Suh, *Korea Australia Rheology Journal* 16 (2), 85 (2004).
15. A. C. Kalli and R. A. F. Reithmeier, *PLOS Comput. Biol.* 14 (7), 1 (2018).
16. А. А. Платонова, С. В. Кольцова, Г. В. Максимов и др., *Биофизика* 58 (3), 501 (2013).
17. А. В. Ситожевский, И. В. Петрова, С. В. Кремено и др., *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* 92 (4), 461 (2006).
18. Y. Yang, X. Jin, and C. Jiang, *Antioxid. Redox Signal.* 20 (6), 937 (2014).
19. B. Del Carlo, M. Pellegrini, and M. Pellegrino, *Biochim. Biophys. Acta* 1612 (1): 107 (2003).
20. C. L. Bianco, A. Savitsky, M. Feelisch, and M. M. Cortese-Krott, *Biochem. Pharmacol.* 149, 163 (2018).
21. M. L. Jennings, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 305, C941 (2013).
22. Y. V. Kucherenko, L. Wagner-Britz, I. Bernhardt, and F. Lang, *J. Membr. Biol.* 246 (4), 315 (2013).
23. E. Lang, S. M. Qadri, K. Jilani, et al. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 111 (5), 348 (2012).
24. С. Н. Орлов, И. В. Петрова, Н. И. Покудин и др., *Биол. мембраны* 9 (9), 885 (1992).
25. A. Dyrda, U. Cytlak, A. Ciuraszkiewicz, et al., *PLoS One* 5 (2), e9447 (2010).

## The Effects of Gasomediators on the Ca<sup>2+</sup>-Dependent Potassium Permeability of the Red Blood Cells Membrane

**I.V. Petrova\***, **Yu.G. Birulina\***, **S.N. Belyaeva\*\***, **O.A. Trubacheva\*, \*\***, **A.V. Sidekhmenova\*\*\***,  
**L.V. Smagliy\***, **I.V. Kovalev\***, and **S.V. Gusakova\***

*\*Siberian State Medical University, Moskovsky trakt 2, Tomsk, 634050 Russia*

*\*\*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Kievskaya ul. 111a, Tomsk, 634012 Russia*

*\*\*\*Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, prosp. Lenina 3, Tomsk, 634028 Russia*

We investigated the effects of gasomediators H<sub>2</sub>S and CO on Ca<sup>2+</sup>-dependent potassium channels and an anion exchanger, which participate in the induction of a hyperpolarization response of the erythrocyte membrane and also play an important role in regulation. We showed that in the presence of H<sub>2</sub>S and CO donors, the amplitude of redox-stimulated membrane hyperpolarization decreases significantly due to a decrease in the activity of Ca<sup>2+</sup>-dependent potassium channels. In addition, it was found that gasomediators eliminate the compression of red blood cells observed during activation of Ca<sup>2+</sup>-dependent potassium channels or inhibition of the anion exchanger. It was shown that the H<sub>2</sub>S donor significantly increases the deformability of red blood cells.

*Keywords: erythrocytes, carbon monoxide, hydrogen sulfide, Ca<sup>2+</sup>-dependent potassium channels, anion exchanger, deformability*