

## МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ $\text{Ca}^{2+}$ -ЗАВИСИМОЙ КАЛИЕВОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Петрова И.В.<sup>1</sup>, Бирулина Ю.Г.<sup>1</sup>, Буйко Е.Е.<sup>1,2</sup>, Алибаева Л.Ф.<sup>1</sup>, Смаглий Л.В.<sup>1</sup>, Гусакова С.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет  
Московский тракт, 2, г. Томск, 634050, РФ; e-mail: ivpetrova57@yandex.ru

<sup>2</sup> Томский политехнический университет  
пр. Ленина, 30, г. Томск, 634050, РФ  
Поступила в редакцию: 03.07.2020

**Аннотация.** Метаболический синдром (МС) представляет собой сложный комплекс метаболических, гормональных и гемодинамических нарушений, способствующий изменению структурно-функционального статуса эритроцитов и дисрегуляции их катион-транспортной функции, в которой важная роль отводится Gardos-каналам –  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимым калиевым каналам ( $\text{K}_{\text{Ca}}$ -каналам). Моделирование МС выполнено на 23 крысах-самцах Wistar, которые были распределены на контрольную и опытную группу. Крысы контрольной группы находились на стандартной диете. Крысы опытной группы в течение 12 недель получали высокожировую и высокоуглеводную диету. Потенциометрическим методом установлено, что амплитуда гиперполяризационного ответа (ГО) эритроцитов крыс с МС менялась разнонаправленно в зависимости от воздействующего агента: при стимуляции  $\text{Ca}^{2+}$ -ионофором A23187 – снижалась, при действии электронно-донорной системы аскорбат-ФМС – повышалась по сравнению с амплитудой ГО крыс контрольной группы. Спектрофотометрически показано, что в изоосмотической среде инкубации происходило снижение показателя оптической плотности суспензии эритроцитов, полученных от животных, содержащихся на высокожировой и высокоуглеводной диете, но наблюдалось увеличение оптической плотности при помещении суспензии эритроцитов крыс с МС в гиперосмотическую среду. Полученные данные свидетельствуют о том, что выявленные изменения  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой калиевой проницаемости мембраны красных клеток крови и объема эритроцитов у животных, содержащихся на высокожировой и высокоуглеводной диете связаны со структурными и физико-химическими перестройками мембраны эритроцитов при МС.

**Ключевые слова:** эритроциты,  $\text{K}_{\text{Ca}}$ -каналы, метаболический синдром.

Одной из актуальных проблем современной медицинской и биологической науки являются нарушения со стороны системы кровообращения, которые развиваются при метаболическом синдроме (МС) и сопровождают артериальную гипертензию, сахарный диабет (СД) 2 типа [1-3]. Распространенность МС в современном обществе стремительно увеличивается в течение последних лет, что становится причиной повышенной заболеваемости и смертности населения. МС определяется как состояние, включающее висцеральное ожирение и, по крайней мере, два из следующих параметров: высокий уровень триацилглицеролов, низкий уровень липопротеинов высокой плотности, повышенное артериальное давление и гипергликемия. В то же время, МС представляет собой сложный комплекс метаболических, гормональных и гемодинамических нарушений, увеличивающих риск развития сахарного диабета 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний [4].

При МС и СД 2 типа часто отмечаются изменения структурно-функционального статуса эритроцитов [5]. Следует отметить, что эритроциты периферической крови традиционно служат моделью для изучения ионного транспорта плазматических мембран в норме и при патологии, а также для оценки глубины повреждения мембран при патологическом процессе, протекающем в организме.

Изменение физико-химических свойств и структурная дезорганизация плазматической мембраны эритроцитов при метаболических нарушениях ведут к дисрегуляции ее катион-транспортной функции, в которой важная роль отводится Gardos-каналам –  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимым калиевым каналам ( $\text{K}_{\text{Ca}}$ -каналам), активность которых обуславливает эритроцитоз красных клеток крови [6, 7], а также их деформируемость [8].

Важно отметить, что регуляция работы ион-транспортных систем сопряжена с модификацией сульфгидрильных групп (SH-групп), которыми богата мембрана и белки цитоскелета эритроцитов, участвующие в поддержании формы клеток. Мембрана эритроцитов содержит некоторые компоненты электронно-транспортной цепи, обычно присутствующие на внутренней мембране митохондрий (NADH-дегидрогеназа, цитохром с, цитохром b5) [9], которые могут включаться в регуляцию Gardos-каналов эритроцитов. Моделирование МС на животных позволяет воспроизвести феноменологию нарушений при развитии МС у человека.

Целью настоящей работы явилось изучение механизмов регуляции  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой калиевой проводимости мембраны красных клеток крови при метаболическом синдроме.

В настоящем исследовании использовано 23 крысы-самца линии Wistar (массой от 200 до 250 г, возраст на начало исследования 6 недель), которые были случайным образом разделены на контрольную и опытную группу (11 и 12 животных, соответственно). Крысы контрольной группы содержались на стандартной диете. У крыс

опытной группы формировали МС посредством содержания их в течение 12 недель на высокожировой и высокоуглеводной диете (стандартный корм с добавлением 17% животного жира, 17% фруктозы) с заменой питьевой воды на 20% раствор фруктозы. Исследования были выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Животные содержались в условиях вивария и имели свободный доступ к воде и пище.

Материалом для исследования служили осажденные эритроциты, которые получали путем центрифугирования (5 мин, 1000 g, 4°C) гепаринизированной крови животных, при этом плазму и клетки белой крови удаляли, а осадок эритроцитов трижды промывали 150 mM NaCl, содержащим 5 mM PBS. Полученный осадок эритроцитов промывали изотонической средой (320 мОсм/л), содержащей 150 mM NaCl, 10 mM глюкозы, 1 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>. После этого эритроциты переносили на лед и хранили не более 12 ч. В ряде экспериментов использовали гипо- или гиперосмотическую среды. Гипоосмотическая среда (220 мОсм/л) содержала 100 mM NaCl, 1 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM глюкозы, гиперосмотическая (420 мОсм/л) – 150 mM NaCl, 1 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM глюкозы, 100 mM сахарозы.

Для регистрации изменений мембранного потенциала (МП) эритроцитов использовали потенциометрический метод, основанный на том, что в присутствии протонифора СИССР распределение протонов зависит от МП ( $E_m$ ):  $E_m = RT/F (pH_i - pH_0)$ , где  $pH_i$  и  $pH_0$  – значения pH цитоплазмы и среды инкубации, соответственно. Для активации K<sub>Ca</sub>-каналов использовали Ca<sup>2+</sup>-ионофор A23187 или искусственную электронно-донорную систему аскорбат (10 mM) – феназинметасульфат (ФМС, 0,1 mM). Регистрацию изменений объема эритроцитов выполняли спектрофотометрическим методом, согласно которому при изменении объема клеток изменяется светопропускание, значит, и оптическая плотность (D) суспензии эритроцитов [10].

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  $I_0$  и  $I$  – интенсивности падающего и ослабленного пучков света. Оптическую плотность определяли при  $\lambda = 800$  нм (спектрофотометр UNICO-2800). 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  $5 \cdot 10^7$  клеток/мл, объем кварцевой кюветы составлял 3,5 мл.

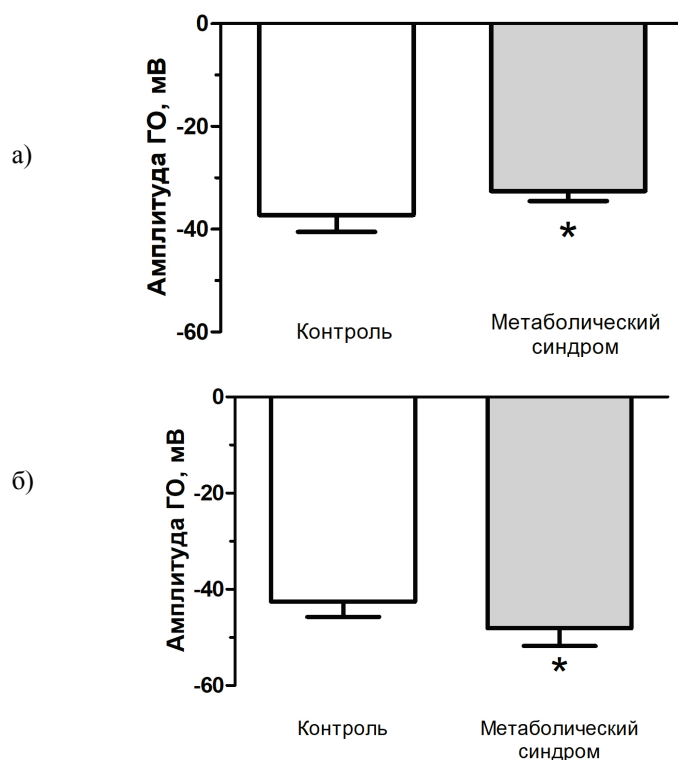
Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы IBM SPSS Statistics 23. Достоверность различий определяли непараметрическими критериями: U-критерий Манна-Уитни (U test Mann-Whitney) для независимых и T-критерий Вилкоксона (Wilcoxon Signed Ranks Test) для зависимых выборок. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>).

Стимуляцию K<sub>Ca</sub>-каналов эритроцитов осуществляли с помощью Ca<sup>2+</sup>-ионофора A23187 или искусственной электронно-донорной системы аскорбат-ФМС, что приводило либо к росту внутриклеточной концентрации ионов Ca<sup>2+</sup>, либо увеличению сродства канала к Ca<sup>2+</sup>. K<sub>Ca</sub>-каналы эритроцитов относятся к каналам средней проводимости (intermediate conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup>-channels, IK<sub>Ca</sub>). Их открытие происходит в ответ на субмикромольные концентрации ионов Ca<sup>2+</sup>, что ведет к утечке ионов калия из клеток и, вследствие этого, к гиперполяризации мембраны эритроцитов, т.е. развитию гиперполяризационного ответа (ГО). При относительно небольшом входящем токе ионов кальция фаза гиперполяризации мембраны сменяется фазой реполяризации. Стадия реполяризации эритроцитарной мембраны обеспечивается активностью Ca<sup>2+</sup>-АТФазы мембраны эритроцитов [6, 11]. Однако изменения структурной организации мембраны эритроцитов при ряде патологий неизбежно повлекут нарушение механизмов регуляции Ca<sup>2+</sup>-зависимой калиевой проницаемости мембраны красных клеток крови.

Амплитуда ГО эритроцитов, стимулированного Ca<sup>2+</sup>-ионофором A23187, снижалась у крыс с МС по сравнению с данными, полученными у животных контрольной группы. Исследуемый параметр составил у крыс с МС  $-33,1$  ( $-35,6$ ;  $-30,6$ ) мВ ( $n=6$ ), у животных контрольной группы  $-38,4$  ( $-40,2$ ;  $-32,3$ ) мВ ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ), соответственно. В то же время в этих условиях не отмечалось изменения скорости развития ГО и скорости восстановления МП эритроцитов крыс обеих групп. Обнаруженный эффект можно объяснить увеличенным содержанием ионов кальция в эритроцитах крыс с МС. Так, одинаковая добавка Ca<sup>2+</sup> к суспензии нормальных эритроцитов и с повышенным содержанием ионов кальция вызовет снижение амплитуды ГО во втором случае.

Амплитуда ГО, полученного при добавлении к суспензии эритроцитов электронно-донорной системы аскорбат-ФМС, напротив, повышалась у крыс с МС до  $-47,1$  ( $-50,3$ ;  $-42,4$ ) мВ ( $n=6$ ) по сравнению с амплитудой ГО крыс контрольной группы:  $-41,2$  ( $-46,6$ ;  $-39,5$ ) мВ ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ) (рисунок 1). Также отмечалось повышение скорости восстановления МП эритроцитов крыс с МС, тогда как скорость развития гиперполяризации значительно не отличалась от параметров ГО эритроцитов крыс контрольной группы. Отмеченное разнонаправленное изменение амплитуды ГО, вызванного кальциевым ионофором и системой аскорбат-ФМС, можно объяснить разными механизмами открывания K<sub>Ca</sub>-каналов.

Увеличение амплитуды аскорбат-ФМС-индуцированного ГО мембраны эритроцитов, наблюдаемое у животных с МС, свидетельствует о повышенной активности K<sub>Ca</sub>-каналов эритроцитарной мембраны. Кроме того, увеличение скорости восстановления МП в случае редокс-зависимого ГО эритроцитов является отражением повышенной активности Ca<sup>2+</sup>-насоса клеток. Полученные результаты позволяют предположить, что при МС в эритроцитах происходит либо увеличение длительности открытого состояния K<sub>Ca</sub>-каналов, либо увеличение проводимости одиночных каналов. Однако нельзя исключить, что система аскорбат-ФМС, приводя к образованию редокс-агентов, оказывает свое влияние на Ca<sup>2+</sup>-зависимую калиевую проницаемость мембраны эритроцитов опосредованно через SH-группы.



**Рисунок 1.** Изменение амплитуды гиперполяризационного ответа эритроцитов при активации Gardos-каналов A23187 (а) и системой аскорбат-ФМС (б). \* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Одной из причин обнаруженного изменения калиевой проницаемости мембраны эритроцитов может быть повреждение белков мембранного каркаса красных клеток, таких, как спектрин, анкирин, белок полосы 4.2. Так в работе [12] показано, что при развитии СД 2 типа происходит гликозилирование не только гемоглобина, но и белков мембранного скелета эритроцитов.

Нарушение мембранного каркаса эритроцитов может проявляться в динамических условиях функционирования клеток – значительных изменениях осмолярности среды инкубации клеток, приводящих к колебаниям объема эритроцитов.

Согласно литературным данным, изменение объема эритроцитов, происходящее при варьировании осмолярности среды инкубации, с одной стороны, сопровождается структурными перестройками белков мембранного каркаса [13], а с другой стороны, – включением механизмов перераспределения ионов, ассоциированных с изменением активности ион-транспортных систем клеток ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -котранспорта,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ -котранспорта) и приводящих к восстановлению объема [14, 15].

С помощью фотометрического метода было показано, что в изоосмотической среде инкубации происходит статистически значимое снижение показателя оптической плотности суспензии эритроцитов, полученной от животных, содержащихся на высокожировой и высокоуглеводной диете по сравнению с аналогичным показателем у животных контрольной группы в соответствии с таблицей 1, что может свидетельствовать о набухании эритроцитов крыс с МС в изоосмотической среде. Значимых различий в величине оптической плотности суспензии клеток крови контрольных и экспериментальных животных в гипоосмотической среде инкубации (220 мОсм/л) не было установлено. Но наблюдалось увеличение показателя светопропускания при помещении эритроцитов крови крыс с МС в гиперосмотическую среду (420 мОсм/л), что свидетельствует о существенном сжатии красных клеток животных с МС.

**Таблица 1.** Значения оптической плотности суспензии эритроцитов крыс контрольной и экспериментальной группы (Me ( $Q_1; Q_3$ ))

Группа	Оптическая плотность (D)		
	Гипоосмотическая среда (n=7)	Изоосмотическая среда (n=10)	Гиперосмотическая среда (n=7)
Контрольная	0,722 (0,719; 0,729)	0,753 (0,744; 0,802)	0,794 (0,789; 0,802)
Экспериментальная	0,720 (0,718; 0,725)	0,741* (0,736; 0,748)	0,815* (0,796; 0,820)

Примечание. \* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Ранее было показано, что стимуляция  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой калиевой проницаемости мембраны эритроцитов, инкубированных в изоосмотической среде, посредством  $\text{Ca}^{2+}$ -ионофора A23187 приводила к сжатию клеток. Внесение A23187 в гипоосмотическую среду инкубации эритроцитов способствовало уменьшению набухания клеток. Описанные эффекты устранялись в результате предобработки эритроцитов блокатором  $\text{K}_{\text{Ca}}$ -каналов клотримазолом (3 мкМ). Оказалось, что, как и в случае с  $\text{Ca}^{2+}$ -стимулированным ГО, активация Gardos-каналов редокс-системой аскорбат-ФМС приводит к сжатию клеток в гипо-, и в гиперосмотической среде инкубации. Наиболее вероятной причиной сжатия эритроцитов в присутствии активаторов является открывание  $\text{K}_{\text{Ca}}$ -каналов, утечка ионов калия и, как следствие, дегидратация эритроцитов. Возможно, что активация Gardos-каналов в гипоосмотических условиях лежит в основе механизма восстановления объема эритроцитов.

Полученные данные позволяют утверждать, что выявленные изменения  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой калиевой проницаемости мембраны красных клеток крови и объема эритроцитов у животных, содержащихся на высокожировой и высокоуглеводной диете связаны со структурными и физико-химическими перестройками мембраны эритроцитов при МС.

*Источник финансирования: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Томской области в рамках научного проекта №19-415-703015, Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых - кандидатов наук (МК-143.2020.4).*

#### Список литературы / References:

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ*, 2001, № 2, с. 56-60. [Butrova S.A. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment approaches. *RMJ*, 2001, no. 2, pp. 56-60. (In Russ.)]
2. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2018, vol. 20, no. 2, p. 12, DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.
3. Aydin S., Aksoy A., Aydin S., Kalayci M., Yilmaz M., Kuloglu T., Citil C., Catak Z. Today's and yesterday's of pathophysiology: biochemistry of metabolic syndrome and animal models. *Nutrition*, 2014, vol. 30, no. 1, pp. 1-9, DOI: 10.1016/j.nut.2013.05.013.
4. Chawla A., Chawla R., Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2016, vol. 20, no. 4, pp. 546-551, DOI: 10.4103/2230-8210.183480.
5. Gyawali P., Richards R.S., Bwititi P.T., Nwose E.U. Association of abnormal erythrocyte morphology with oxidative stress and inflammation in metabolic syndrome. *Blood Cells Mol. Dis.*, 2015, vol. 54, no. 4, pp. 360-363. DOI: 10.1016/j.bcmd.2015.01.005.
6. Lang P.A., Kaiser S., Myssina S., Wieder T., Lang F., Huber S. M. Role of  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^{+}$  channels in human erythrocyte apoptosis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2003, vol. 285, no. 6, pp. C1553-C1560. DOI: 10.1152/ajpcell.00186.2003.
7. Huisjes R., Bogdanova A., van Solinge W.W., Schifflers R.M., Kaestner L., van Wijk R. Squeezing for Life - Properties of Red Blood Cell Deformability. *Front Physiol.*, 2018, no. 9, p. 656. DOI: 3389/fphys.2018.00656.
8. Bogdanova A., Berenbrink M., Nikinmaa M. Oxygen-dependent ion transport in erythrocytes. *Acta Physiol. (Oxf.)*, 2009, vol. 195, no. 3, pp. 305-319, DOI: 10.1111/j.1748-1716.2008.01934.x.
9. Kennett E.C., Kuchel P.W. Redox Reactions and Electron Transfer Across the Red Cell Membrane. *IUBMB Life*, 2003, vol. 55, no. 7, pp. 375-385. DOI: 10.1080/15216540310001592843.
10. Srinivas S.P., Bonanno J.A., Lariviere E., Jans D, Van Driessche W. Measurement of rapid changes in cell volume by forward light scattering. *Pflugers Archive: European Journal of Physiology*, 2003, vol. 447, no. 1, pp. 97-108. DOI: 10.1007/s00424-003-1145-5.
11. Орлов С.Н., Петрова И.В., Покудин Н.И., Баскаков М.Б., Медведев М.А.  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемые калиевые каналы эритроцитов, исследованные методом регистрации  $\text{Ca}^{2+}$ -индуцированных изменений мембранного потенциала. *Биол. мембраны: Журн. мембр. и клет. биол.*, 1992, № 9 (9), с. 885-903 [Orlov S.N., Petrova I.V., Pokudin N.I., Baskakov M.B., Medvedev M.A.  $\text{Ca}^{2+}$ -activated potassium channels of erythrocytes, studied by the method of recording the  $\text{Ca}^{2+}$ -induced changes in the membrane potential. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series A: Membrane and Cell Biology*, 1992, vol. 9, no. 9, pp. 885-903. (In Russ.)]
12. Mahindrakar Y.S., Suryakar A.N., Ankush R.D., Katkam R.V., Kumbhar K.M. Comparison Between Erythrocyte Hemoglobin and Spectrin Glycosylation and Role of Oxidative Stress in type-2 Diabetes Mellitus. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2007, vol. 22, no. 1, pp. 91-94, DOI: 10.1007/BF02912888.
13. Lu Y., Liu J. Erythrocyte membrane proteins and membrane skeleton. *Front. Biol. China*, 2007, no. 2, pp. 247-255, DOI: 10.1007/s11515-007-0035-1.
14. Бирulina Ю.Г., Петрова И.В., Розенбаум Ю.А., Шефер Е.А., Смаглий Л.В., Носарев А.В., Гусакова С.В. Изменения объема эритроцитов, опосредованные сероводородом: роль Gardos-каналов,  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{K}^{+}$ ,  $2\text{Cl}^{-}$ -котранспорта и анионного обменника. *Бюлл. экп. биол. и мед.*, 2019, т. 167, № 4, с. 497-500. [Birulina Y.G., Petrova I.V., Rozenbaum Y.A., Shefer E.A., Smaglyi L.V., Nosarev A.V., Gusakova S.V.  $\text{H}_2\text{S}$ -Mediated Changes in Erythrocyte Volume: Role of Gardos Channels,  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{K}^{+}$ ,  $2\text{Cl}^{-}$  Cotransport and Anion Exchanger. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2019, no 7, pp. 508-511 (In Russ.)].
15. Lang F. Mechanisms and significance of cell volume regulation. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2007, vol. 26 (5 Suppl.), pp. 613S-623S, DOI: 10.1080/07315724.2007.10719667.

**MECHANISMS OF THE REGULATION OF  $Ca^{2+}$ -DEPENDENT POTASSIUM PERMEABILITY OF THE ERYTHROCYTE MEMBRANE IN METABOLIC SYNDROME****Petrova I.V.<sup>1</sup>, Birulina J.G.<sup>1</sup>, Buyko E.E.<sup>1,2</sup>, Alibaeva L.F.<sup>1</sup>, Smagliy L.V.<sup>1</sup>, Guskova S.V.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Siberian State Medical University

Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia; e-mail: ivpetrova57@yandex.ru

<sup>2</sup> Tomsk Polytechnic University

Lenina av., 30, Tomsk, 634050, Russia

**Abstract.** Metabolic syndrome (MS) is a complex of metabolic, hormonal and hemodynamic disorders. MS contributes to the change in the structural and functional status of red blood cells and the dysregulation of their cation-transport function, in which Gardos channels -  $Ca^{2+}$ -dependent potassium channels ( $K_{Ca}$  channels) play an important role. The MS was performed on Wistar male rats (23 animals), which were separated into the control and experimental groups. Rats from the control group were on a standard rat chow. The rats from the experimental group had for 12 weeks a high-fat, high-carbohydrate diet. The amplitude of the hyperpolarization response (HR) of erythrocytes was evaluated by the potentiometric method. It was shown that the amplitude of the HR of rat erythrocytes with MS changed depending on the acting agent: after stimulated with calcium ionophore A23187 - decreased, after the electron donor system was applied - increased compared to the amplitude of HR rats of the control group. It was found that in the isoosmotic incubation medium there was a decrease in the optical density of the erythrocyte suspension obtained from animals fed a high-fat, high-carbohydrate diet, but an increase in the optical density was observed when the rat erythrocyte suspension with MS was placed in a hyperosmotic medium. These data indicate that changes in the  $Ca^{2+}$ -dependent potassium permeability of the red blood cell membrane and erythrocyte volume in animals fed a high-fat, high-carbohydrate diet are associated with structural and physicochemical changes of the erythrocyte membrane.

**Key words:** erythrocytes,  $K_{Ca}$  channels, metabolic syndrome.