

УДК 616.155.1.12-008.315:577.121.7

*В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, Е.Е. Нипот, С.С. Ершов, Н.А. Ершова,
С.В. Руденко, В.В. Рязанцев, В.А. Бондаренко*

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

ДИСФУНКЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ НИТРОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ РАЗВИТИИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

В настоящее время рассматривается перспективность разработки нескольких фармакологических стратегий, связанных с детоксикацией пероксинитрита и ингибированием нитрования белковых тирозинов данным нитрооксидантом. Повышение уровня нитротирозина является следствием патогенного механизма супероксид-индуцированной дисфункции эндотелия, наблюдаемой при различных заболеваниях. Значительная часть пероксинитрита нейтрализуется эритроцитами, вместе с тем при нитрооксидативном стрессе развивается их дисфункция, которая может вносить вклад в микро- и макрососудистые заболевания. В данном аспекте внутренняя дисфункция эритроцитов может стать объектом внимания для исследования возможности разработки фармакологической стратегии стимуляции антиоксидантного потенциала эритроцитов.

Ключевые слова: эритроциты, нитрооксидативный стресс, сосудистая патология.

При различных заболеваниях, включая метаболический синдром, сахарный диабет, а также сердечно-сосудистые и хронические воспалительные заболевания, отмечается развитие сосудистой патологии, которое в значительной степени определяется нарастанием окислительного стресса в сосудистой системе [1–9]. Развитие сосудистой дисфункции определяется совместным эффектом окислительного стресса и воспаления, поэтому повышение оксидативного фона с возрастом всегда будет способствовать патологии сосудов и может быть как причиной, так и следствием повреждения тканей [5, 7, 9]. При указанных заболеваниях в сосудах возрастает продукция активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА), что является основной причиной превращения нормальных физиологических сигналов в повреждающие. Положительные эффекты АФК и АФА проявляются при их умеренных концентрациях, это поддерживает функцию клеток и инициирует физиологические клеточные ответы, включая защиту против инфекционных агентов и индукцию митогенеза, а также инициацию клеточного старения и апоптоза. Различные опосредованные действия АФК и АФА, наряду с антиоксидантами (глутатион, каталаза и др.), защищают клетки и поддерживают окислительно-

восстановительный баланс. Сверхпродукция АФК в митохондриальной цепи транспорта электронов или чрезмерная стимуляция NADPH-оксидазы приводит к окислительному стрессу, который может быть решающим фактором повреждения мембран, белков и ДНК [1, 5, 9].

В сосудистой системе АФК продуцируются эндотелиальными и гладкомышечными клетками, а также воспалительными клетками, проникающими в периваскулярную ткань. Супероксид (O_2^{*-}) продуцируется различными источниками, включая NADPH-оксидазу и ксантиноксидазу, кроме того, эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), которая обычно синтезирует NO, при окислительном стрессе «разобщается» и продуцирует супероксид. При стимуляции NADPH-оксидазы и «разобщении» eNOS сверхпродукция супероксида в сосудах приводит к ограничению биодоступности оксида азота вследствие взаимодействия данных радикалов во внутрисосудистой области с образованием аниона пероксинитрита ($ONOO^-$), тем самым способствуя нитрооксидативному стрессу, вазоконстрикции и системному сосудистому сопротивлению, что приводит к нарушению гемодинамики. Чрезмерное образование пероксинитрита представляет собой патогенный

© В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, Е.Е. Нипот и др., 2018

механизм, способствующий дисфункции сосудов при различных патологиях, включая инсульт, инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, атеросклероз, диабет, хронические воспалительные заболевания и нейродегенеративные расстройства [5]. Пероксинитрит является сильным окислителем, который может непосредственно реагировать с несколькими мишенями, такими как металлопротеины, тиолы и диоксид углерода, или трансформироваться в радикалы (OH^* , $^*\text{NO}_2$), которые также участвуют в окислении и нитровании [10]. В частности, нитрование тирозиновых остатков белков вызывает усиление или потерю их функции. Повышенный уровень нитротирозина у пациентов (нитротироз) является показателем сверхпродукции пероксинитрита, а также новым независимым маркером и фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [6]. Значительная часть пероксинитрита реагирует с CO_2 с образованием одноэлектронных окислителей (CO_3^* и $^*\text{NO}_2$). В то же время пероксинитрит восстанавливается пероксиредоксинами, тиоловыми ферментами детоксикации. При этом реакции вторичных радикалов, образованных после трансформации пероксинитрита, ингибируются глутатионом [10, 11].

Накопление нитротирозина в организме отражает потерю баланса между образованием оксидантов и антиоксидантными защитными механизмами, что определяется как оксидативный стресс. К тому же нитрование белков и липидов в значительной степени зависит от оксидантов, полученных вследствие реакций оксида азота. Авторы работы [6] использовали термин «нитрооксидативный стресс», чтобы укрепить систему взглядов на нитрование как на окислительную модификацию.

Метаболизм эритроцитов является субъектом гомеостатической регуляции и во многом отражает изменения, которые происходят в органах и тканях при различных заболеваниях [12]. АФК, продуцируемые при аутоокислении гемоглобина, нейтрализуются антиоксидантными ферментами (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), которые обладают значительным потенциалом при внутренней продукции оксидантов или поступлении их из плазмы. Антиоксидантная система эритроцитов и её способность восстанавливать внеклеточные антиоксиданты посредством трансмембранной сис-

темы переноса электронов представляют эритроциты как идеальную буферную составляющую для АФК и АФА в системном редоксгомеостазе [3]. Обладая реологическими свойствами, эритроциты вносят непосредственный вклад в регуляцию гемореологии, гемодинамики и тканевой перфузии. Данным функциям способствуют механизмы, регулирующие сосудистый тонус за счёт продукции и высвобождения оксида азота, а также АТФ – стимулятора синтеза NO в эндотелии [13–15]. При прогрессировании болезней и развитии сосудистой патологии сверхпродукция АФК и АФА и поступление её в эритроциты может вызвать клеточную дисфункцию, связанную с изменением метаболизма NO и реологических свойств, что приводит к нарушению гемодинамики и ускорению развития вазопатологии [3, 16]. При нарушении метаболизма NO и нитрооксидативном стрессе в сосудах эритроциты могут осуществлять вазопротекторную роль посредством антиоксидантной системы. Значительная часть интраваскулярно продуцированного пероксинитрита (~40%) диффундирует в эритроциты, изомеризуется в нитрат оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и супероксида, которые нейтрализуются антиоксидантными ферментами [3, 10].

Физиологические уровни свободных радикалов супероксида и оксида азота вместе с их производными (пероксид водорода, пероксинитрит) играют важную роль в регуляции клеточной сигнализации при сердечно-сосудистых заболеваниях. Выявлены благоприятные эффекты низкого и умеренного окислительного стресса при ишемии/реперфузии на моделях животных [1]. При исследовании влияния обработки пероксинитритом эритроцитов человека получено два разных ответа. При низких концентрациях реагента (10–100 мкмоль) отмечают: 1) стимуляция метаболического ответа посредством обратимого ингибирования фосфотирозинфосфатазы (тиолсодержащий фермент), повышения фосфорилирования тирозина в цитоплазматическом домене белка полосы 3 (БП-3), активации глицеральдегидфосфат-дегидрогеназы (ГАФ-ДГ) и гликолиза; 2) стимуляция формирования нитрозоглутатиона и других нитрозотиолов, что улучшает клеточную деформируемость; 3) стимуляция транснаитрозилирования БП-3 и ГАФ-ДГ посредством нитрозоглутатиона, что также стимулирует гликолитический поток [17–19]. При высоких кон-

центрациях (200–1000 мкмоль) пероксинитрит индуцирует:

- сшивание мембранных белков;
- ингибирование фосфорилирования тирозина в цитоплазматическом домене БП-3;
- связывание гемоглобина с мембраной;
- необратимое ингибирование активности фосфотирозинкиназы;
- массивную продукцию метгемоглобина;
- необратимое торможение гликолиза [18].

Подобные негативные эффекты были выявлены при обработке эритроцитов пероксидом водорода, что вызывало эхиноцитоз и ухудшение деформируемости мембран [20]. Кроме того, при инкубации эритроцитов с пероксинитритом (100–300 мкмоль/л) наблюдалось ингибирование транспорта анионов, что связано с обратимым окислением остатков цистеина БП-3 [21]. Сверхпродукция сосудистых оксидантов и пероксинитрита может приводить к ускоренному старению эритроцитов и эритроптозу у пациентов с заболеваниями, связанными с окислительным стрессом, включая серповидно-клеточную анемию, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и гипергликемию, что подчёркивает важность взаимодействия пероксинитрита с эритроцитами [10, 22].

Поскольку возрастание уровня пероксинитрита представляет собой важнейший патогенный механизм при различных заболеваниях, фармакологические стратегии, направленные на нейтрализацию данного нитроксида и последствий его воздействия, могут использоваться как способ решения терапевтических задач [5, 23]. Вместе с тем, не исключаются возможности разработки эффективной стратегии применения антиоксидантов и ингибиторов ферментов для нормализации клеточной сигнализации АФК при сердечно-сосудистых расстройствах [1]. При патологиях сердечно-сосудистой системы и нитрооксидативном стрессе нитрированные белки были обнаружены в плазме (фибриноген, плазмин), стенках сосудов (аполипопротеин-В, циклооксигеназа, простагландинсинтаза, супероксиддисмутаза) и миокарде (креатинкиназа, α -актинин, Са(2+)-АТФаза). Хотя некоторые белки ингибируются нитрованием (например, супероксиддисмутаза), другие активируются (например, фибриноген), что может осложнять патофизиологию сердечно-сосудистой системы [6]. Было установлено, что простагландинсинтаза избирательно ингибировалась пероксинитритом вследствие взаимодействия с железотиолат-

ным центром простагландинсинтазы. Напротив, пероксинитрит активировал тромбоксан-А₂-синтазу и циклооксигеназу. Кроме того, субмикромольные концентрации пероксинитрита ингибировали простагландинзависимую вазорелаксацию и вызывали простогландин-Н₂-зависимый вазоспазм, что указывает на увеличение образования простагландин-Н₂ вследствие нитрования простагландинсинтазы. Более того, показано, что эндогенный пероксинитрит вызывал нитрование простагландинсинтазы и активацию тромбоксана-А₂ при некоторых заболеваниях, таких как атеросклероз, диабет и гипертензия. Очевидно, чрезмерное образование супероксида не только устраняет сосудорасширяющее, антиагрегационное и антиадгезионное действие NO и простагландина, но также способствует действию простагландин-Н₂ на стимуляцию вазоконстрикции, тромбоза и адгезии лейкоцитов. Авторы [24] сделали заключение, что нитрование простагландинсинтазы может являться новым патогенным механизмом для супероксид-индуцированной дисфункции эндотелия, часто наблюдаемой при сосудистых заболеваниях, таких как атеросклероз, гипертензия, ишемия, эндотоксический шок и диабет. Фармакологические стратегии, направленные на ингибирование нитрования белка, помогут выявить актуальность этой посттрансляционной модификации для сердечно-сосудистой патологии [6]. Терапевтическая стратегия может быть основана на восстановлении пероксинитрита в нитрит и нитрат металлопорфиринами [25].

Кроме того, разработка новых фармакологических стратегий может быть связана со стимуляцией нейтрализации АФК и АФА эритроцитами при активации их функций в условиях развития сосудистой патологии. Окислительный стресс эритроцитов является одним из основных детерминант в патогенезе самых различных заболеваний, а потому стратегии, направленные на уравнивание окислительных процессов, могут сыграть значительную роль в клинической медицине [26]. Внутрисосудистое образование и детоксикация пероксинитрита эритроцитами являются важными факторами, контролирующими сосудистую функцию в различных патофизиологических условиях [10, 22]. Пероксинитрит в эритроцитах увеличивал уровень нитротирозина и уменьшал активность глутатионредуктазы и Na⁺/K⁺-АТФазы. В присутствии дефероксамина активность глутатионперок-

сидазы повышалась с уменьшением уровня нитротирозина. Дефероксамин обладает важной антиоксидантной активностью, уменьшая нитрование белка, восстанавливая активность ферментов и поддерживая целостность мембран эритроцитов [27]. Показано, что флавоноид нарингин обладает антиоксидантной активностью и восстанавливает активность NOS и биодоступность NO в ситуации повреждения эритроцитов, вызванного ацетатом свинца [28]. Дипептид карнозин способствует восстановлению микроциркуляции вследствие улучшения деформируемости эритроцитов, защищая клетки и ткани от перекисного окисления липидов, и может использоваться в качестве многофункционального антиоксиданта при лечении сахарного диабета [29]. Молсидомин, являясь донором оксида азота и препаратом для лечения ишемической болезни сердца, обладает свойством повышать уровни витаминов E и C в эритроцитах [30]. Тролокс – водорастворимый аналог витамина E, при моделировании окислительного стресса галактозой в эритроцитах предотвращает нарастание окислительного стресса, что указывает на потенциальную терапевтическую стратегию использования антиоксидантов при галактоземии [31]. Ресвератрол – представитель полифенольных соединений, обладает противовоспалительным, гипогликемическим и кардиопротекторным эффектами. Выявлен стимулирующий эффект ресвератрола на эритроциты в сочетании с ингибированием окислительного стресса в циркулирующих эритроцитах при β -талассемии, что рассматривается как потенциальная терапевтическая стратегия при данном заболевании [32]. Обработка эритроцитов каротиноидами ингибирует их окислительное повреждение, вызванное при контакте клеток с β -амилоидным пептидом, который играет важную роль в запуске необратимых изменений мозга при болезни Альцгеймера [33]. После 3-месячного курса фармакотерапии ингибитором альдозоредуктазы эпалрестатом (препарат разрешён только в Японии) у пациентов с диабетом 2-го типа отмечалось значительное снижение уровня гидроперекисей липидов в эритроцитах [34]. Представленные данные литературы указывают на то, что эритроциты являются клетками-мишенями при терапии фармакологическими средствами, которые являются представителями самых разных групп соединений. Данные средства обладают антиоксидантным эффектом и могут быть использованы для разработ-

ки стратегии стимуляции антиоксидантного потенциала эритроцитов.

Следовательно, данные литературы указывают на то, что развитие сосудистой патологии в значительной степени определяется окислительно-нитрооксидативным стрессом, хотя вопрос о том, является ли чрезмерное образование радикалов кислорода и азота причиной или следствием повреждения органов и тканей, остаётся открытым. При развитии дисфункции сосудов сверхпродукция супероксида ограничивает биодоступность оксида азота за счёт их взаимодействия и образования пероксинитрита, который является сильным окислителем и может непосредственно реагировать с несколькими мишенями, а также нитровать тирозиновые остатки белков, вызывая усиление или потерю их функции. Пероксинитрит нейтрализуется перокси-редоксинами клеток крови и сосудов, однако данный нитрооксидант может стимулировать клеточные функции. Значительная часть интраваскулярно произведённого пероксинитрита (~40%) диффундирует в эритроциты, где он изомеризуется в нитрат оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и супероксида, которые нейтрализуются антиоксидантными ферментами. Вместе с тем, пероксинитрит индуцирует фосфорилирование тирозина белка полосы 3, что может приводить к активации гликолиза. Стимуляция клеточного метаболизма обеспечивает нормализацию уровня главных соединений (2,3-ДФГ, АТФ, глутатион), которые необходимы для поддержания нормальных реологических характеристик эритроцитов, а также уровня S-нитрозосоединений, что в сумме обеспечивает осуществление эритроцитами функций регуляции сосудистого тонуса и поставки кислорода тканям. Ускоренное старение эритроцитов и эритроцитоз у пациентов с заболеваниями, связанными с окислительным стрессом при сверхпродукции сосудистых нитрооксидантов, подчёркивает важность взаимодействия пероксинитрита с эритроцитами. Данное обстоятельство указывает на то, что эритроциты вносят значительный вклад в регуляцию и поддержание системного окислительно-восстановительного гомеостаза за счёт функционирования внутренней редокс-системы. При развитии сосудистой патологии восстановительного потенциала редокс-системы эритроцитов недостаточно для противодействия повышенному окислительно-нитрооксидативному фону. Данные условия вызывают системную дисфункцию эри-

троцитов, связанную с нарушением метаболизма и клеточной деформируемости, что приводит к изменению гемореологии и системной гемодинамики, которое ускоряет развитие дисфункции сосудов. В связи со сказанным эритроциты могут быть клетками-мишенями фармакологической коррекции метаболизма и реологических свойств. Разработка

фармакологической стратегии, направленной на блокирование развития окислительных и гемореологических нарушений в организме посредством коррекции внутренней дисфункции эритроцитов при различных заболеваниях, может оказаться перспективным направлением для предупреждения формирования сосудистой патологии.

References

1. Afanasiev I. (2011). ROS and RNS signaling in heart disorders: could antioxidant treatment be successful? *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 293769. Published online. DOI: 10.1155/2011/293769.
2. Farias J.G., Molina V.M., Carrasco R.A., Zepeda AB, Figueroa E., Letelier P., Castillo R.L. (2017). Antioxidant therapeutic strategies for cardiovascular conditions associated with oxidative stress. *Nutrients*, vol. 9, № 9. pii: E966. DOI: 10.3390/nu9090966.
3. Kuhn V., Diederich L., Keller T.C.S., Kramer C.M., Luckstude W., Panknin C. et al. (2017). Red blood cell function and dysfunction: redox regulation, nitric oxide metabolism, Anemia. *Antioxid Redox Signal*, vol. 26, № 13. pp. 718–742. DOI: 10.1089/ars.2016.6954.
4. Marchesi C., Ebrahimian T., Angulo O., Paradis P., Schiffrin E.L. (2009). Endothelial nitric oxide synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome. *Hypertension*, vol. 54, № 6. pp. 1384–1392. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138305.
5. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.*, vol. 87, № 1, pp. 315–424.
6. Peluffo G., Radi R. (2007). Biochemistry of protein tyrosine nitration in cardiovascular pathology. *Cardiovasc. Res.*, vol. 75, № 2, pp. 291–302.
7. Rodriguez-Manas L., El-Assar M., Vallejo S., Lopez-Doriga P., Solis J., Petidier R. et al. (2009). Endothelial dysfunction in aged humans is related with oxidative stress and vascular inflammation. *Aging Cell*, vol. 8, № 3, pp. 226–238. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2009.00466.x.
8. Stadler K. (2011). Peroxynitrite-driven mechanisms in diabetes and insulin resistance the latest advances. *Curr. Med. Chem.*, vol. 18, № 2. pp. 280–290.
9. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, vol. 39, № 1, p. 44–84.
10. Romero N., Denicola A., Radi R. (2006). Red blood cells in the metabolism of nitric oxide-derived peroxynitrite. *IUBMB Life*, vol. 58, № 10, pp. 572–580. DOI: 10.1080/15216540600936549.
11. Carballal S., Bartsaghi S., Radi R. (2014). Kinetic and mechanistic considerations to assess the biological fate of peroxynitrite. *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1840, № 2, pp. 768–780. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.07.005.
12. Bosman G.J. (2016). The involvement of erythrocyte metabolism in organismal homeostasis in health and disease. *Proteomics Clin. Appl.* vol. 10, № 8, pp. 774–777. DOI: 10.1002/prca.201500129.
13. Ellsworth M.L., Ellis C.G., Sprague R.S. (2016). Role of erythrocyte-released ATP in the regulation of microvascular oxygen supply in skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf)*, vol. 216, № 3, pp. 265–276. DOI: 10.1111/apha.12596.
14. Grau M., Pauly S., Ali J., Walpurgis K., Thevis M., Bloch W., Suhr F. (2013). RBC-NOS-dependent S-nitrosylation of cytoskeletal proteins improves RBC deformability. *PLoS One*, vol. 8, № 2. e56759. DOI: 10.1371/journal.pone.0056759.
15. Helms C.C., Gladwin M.T., Kim-Shapiro D.B. (2018). Erythrocytes and vascular function: oxygen and nitric oxide. *Front Physiol.*, vol. 9, № 125. DOI: 10.3389/fphys.2018.00125. eCollection 2018.
16. Rifkind J.M., Nagababu E. (2013). Hemoglobin redox reactions and red blood cell aging. *Antioxid. Redox. Signal*, vol. 18, № 17, pp. 2274–2283. DOI: 10.1089/ars.2012.4867.
17. Galli F., Rossi R., Di Simplicio P., Floridi A., Canestrari A. (2002). Protein thiols and glutathione influence the nitric oxide-dependent regulation of the red blood cell metabolism. *Nitric Oxide*, vol. 6, № 2, pp. 186–199.

18. Mallozzi C., Di Stasi A.M., Minetti M. (1997). Peroxynitrite modulates tyrosine-dependent signal transduction pathway of human erythrocyte band 3. *FASEB J.*, vol. 11, № 14, pp. 1281–1290.
19. Metere A., Iorio E., Pietraforte D., Podo F., Minetti M. (2009). Peroxynitrite signaling in human erythrocytes: synergistic role of hemoglobin oxidation and band 3 tyrosine phosphorylation. *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 484, № 2, pp. 173–182. DOI: 10.1016/j.abb.2008.10.025.
20. Snyder L.M., Fortier N.L., Trainor J., Jacobs J., Leb L., Lubin B. (1985). Effect of hydrogen peroxide exposure on normal human erythrocyte deformability, morphology, surface characteristics, and spectrin-hemoglobin cross-linking. *J. Clin. Invest.*, vol. 76, pp. 1971–1977.
21. Celedon G., Gonzalez G., Pino J., Lissi E.A. (2007). Peroxynitrite oxidizes erythrocyte membrane band 3 protein and diminishes its anion transport capacity. *Free Radic. Res.*, vol. 41, № 3, pp. 316–323.
22. Mohanty J.G., Nagababu E., Rifkind J.M. (2014). Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. *Front Physiol.*, vol. 5, p. 84. DOI: 10.3389/fphys.2014.00084. eCollection 2014.
23. Liaudet L., Vassalli G., Pacher P. (2009). Role of peroxynitrite in the redox regulation of cell signal transduction pathways. *Front Biosci (Landmark ed)*, vol. 14, pp. 4809–4814.
24. Zou M.H. (2007). Peroxynitrite and protein tyrosine nitration of prostacyclin synthase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, vol. 82, № 1–4, pp. 119–127. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2006.05.005
25. Szabj C., Ischiropoulos H., Radi R. (2007). Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, vol. 6, № 8, pp. 662–680.
26. Lang F., Abed M., Lang E., Foller M. (2014). Oxidative stress and suicidal erythrocyte Death. *Antioxid. Redox. Signal.*, vol. 21, № 1, pp. 138–153. DOI: 10.1089/ars.2013.5747.
27. Ertabak A., Kutluay T., Unlu A., Turkozkan N., Cimen B., Yaman H. (2004). The effect of desferrioxamine on peroxynitrite-induced oxidative damage in erythrocytes. *Cell. Biochem. Funct.*, vol. 22, № 3, pp. 149–152.
28. Harisa G.I. (2014). Mitigation of lead-induced neurotoxicity by the naringin: erythrocytes as neurons substitute markers. *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 159, № 1–3, pp. 99–106. DOI: 10.1007/s12011-014-9996-5.
29. Yapislar H., Aydogan S. (2012). Effect of carnosine on erythrocyte deformability in diabetic rats. *Arch. Physiol. Biochem.*, vol. 118, № 5, pp. 265–272. DOI: 10.3109/13813455.2012.714790.
30. Maletic S.D., Ognjanovic B.I., Stajn A.S. et al. (2003). Effects of molsidomine on changes in oxidant/antioxidant status of rat erythrocytes. *Med. Pregl.*, vol. 56, № 1, pp. 73–77.
31. Delwing-de Lima D., Hennrich S.B., Delwing-Dal Magro D., Aurelio J.G., Serpa A.P., Augusto T.W., Pereira N.R. (2017). The effect of d-galactose induced oxidative stress on in vitro redox homeostasis in rat plasma and erythrocytes. *Biomed Pharmacother.*, vol. 86, pp. 686–693. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.011.
32. Franco S.S., De Falco L., Ghaffari S., Brugnara C., Sinclair D.A., Matte' A. et al. (2014). Resveratrol accelerates erythroid maturation by activation of FoxO3 and ameliorates anemia in beta-thalassemic mice. *Haematologica*, vol. 99, № 2, pp. 267–275. DOI: 10.3324/haematol.2013.090076.
33. Nakagawa K., Kiko T., Miyazawa T., Sookwong P., Tsuduki T., Satoh A., Miyazawa T. (2011). Amyloid β -induced erythrocytic damage and its attenuation by carotenoids. *FEBS Lett.*, vol. 585, № 8, pp. 1249–1254. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.03.060.
34. Ohmura C., Watada H., Azuma K., Shimizu T., Kanazawa A., Ikeda F. et al. (2009). Aldose reductase inhibitor, epalrestat, reduces lipid hydroperoxides in type 2 diabetes. *Endocr. J.*, vol. 56, № 1, pp. 149–156.

В.В. Рамазанов, Є.Л. Воловельська, О.Є. Ніпот, С.С. Єршов, Н.А. Єршова, С.В. Руденко, В.В. Рязанцев, В.А. Бондаренко

ДИСФУНКЦІЯ ЕРИТРОЦИТІВ В УМОВАХ НІТРОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ РОЗВИТКУ СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ

У даній час розглядається перспективність розробки декількох фармакологічних стратегій, пов'язаних з детоксикацією пероксинітриду і пригніченням нітрування білкових тирозинів даним нітросидантом. Підвищення рівня нітротирозину є наслідком патогенного механізму супероксид-індукованої дисфункції ендотелію, що спостерігається при різних захворюваннях. Значна частина

пероксинітриту нейтралізується еритроцитами, разом з тим, при нітрооксидативному стресі розвивається їхня дисфункція, що може впливати на мікро- і макросудинні захворювання. В даному аспекті внутрішня дисфункція еритроцитів може стати об'єктом уваги для дослідження можливості розробки фармакологічної стратегії стимуляції антиоксидантного потенціалу еритроцитів.

Ключові слова: еритроцити, нітрооксидативний стрес, судинна патологія.

V.V. Ramazanov, Ye.L. Volovelskaya, Ye.Ye. Nipot, S.S. Yershov, N.A. Yershova, S.V. Rudenko, V.V. Ryazantsev, V.A. Bondarenko

DYSFUNCTION OF ERYTHROCYTES IN THE CONDITIONS OF NITROXIDATIVE STRESS IN THE DEVELOPMENT OF VASCULAR PATHOLOGY

The prospects of developing several pharmacological strategies related to detoxification of peroxynitrite and inhibition of the nitration of protein tyrosines by this nitroxidant are being considered. An increase in the level of nitrotyrosine is a consequence of the pathogenic mechanism of superoxide-induced endothelial dysfunction observed in various diseases. A significant part of peroxynitrite is neutralized by erythrocytes; however, with nitroxidative stress, their dysfunction develops, which can contribute to micro- and macrovascular diseases. In this aspect internal erythrocyte dysfunction can be the object of attention for investigating the possibility of developing a pharmacological strategy for stimulating the antioxidant potential of red blood cells.

Keywords: erythrocytes, nitroxidative stress, vascular pathology.

Надійшла до редакції 25.07.18

Контактна інформація

Рамазанов Віктор Володимирович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.
Адреса: Україна, 61015, м. Харків, вул. Переяславська, 23.
Тел.: +380663668797.
E-mail: ramazanovviktor9891@gmail.com.

Воловельська Єлизавета Леонідівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Ніпот Олена Євгенівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Єршов Сергій Сергійович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Єршова Наталія Анатоліївна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Руденко Сергій Віталійович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Рязанцев Володимир Васильович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Бондаренко Валерій Антонович – доктор біологічних наук, професор відділу кріофізіології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.