

DOI: 10.26693/jmbs03.06.262

УДК 616.155.1: 616.13/.14

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

## ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА В ЭРИТРОЦИТАХ ПРИ РАЗВИТИИ СОСУДИСТОЙ ДИСФУНКЦИИ

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков, Украина

ramazanovvictor9891@gmail.com

Метаболизм эритроцитов является составной частью гомеостаза организма, и во многом отражает изменения, которые происходят в органах и тканях при различных заболеваниях. Однако нарушение системной функции эритроцитов, связанной с окислительным стрессом и изменением гемореологических свойств, может вызвать нарушение гемодинамики и развитие сосудистой дисфункции. Представленные в обзоре данные литературы указывают на то, что некоторые статины и вазодилататоры обладают многовекторным воздействием, включая противовоспалительное и антиоксидантное, а также способны корректировать метаболизм оксида азота и гемореологические свойства эритроцитов. Поэтому разработка новых терапевтических стратегий лечения сосудистых осложнений может быть основана на использовании комбинаций указанных препаратов и лекарственных средств, которые являются донорами оксида азота и способствуют нитрозилированию гемоглобина и белков цитоскелета.

**Ключевые слова:** эритроциты, оксид азота, гемореология, сосудистые дисфункции.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Данная работа является фрагментом НИР «Исследование чувствительности эритроцитов животных к охлаждению, дегидратации и замораживанию при действии модифицирующих факторов и криопротекторов», № гос. регистрации 0114U0001318.

**Введение.** Развитие сосудистой дисфункции с возрастом и при различных заболеваниях связано с нарастанием совместного эффекта окислительного стресса и воспаления на сосудистых стенках [29]. Вместе с тем, вязкость крови и сдвиговое напряжение потока на стенках сосудов обусловлено гемореологическими свойствами эритроцитов, которые в определенной степени зависят от метаболизма оксида азота (NO) [19]. Метаболизм эритроцитов является субъектом гомеостатической регу-

ляции, и отражает изменения, которые происходят в органах и тканях при различных заболеваниях [4]. Способность эритроцитов восстанавливать внеклеточные антиоксиданты при сверхпродукции сосудистых оксидантов делает их идеальной составляющей системы окислительно-восстановительного баланса организма [19]. Вместе с тем, окислительный стресс, изменение метаболизма NO и гемореологических свойств эритроцитов могут приводить к нарушению гемодинамики и развитию сосудистой патологии [19]. Нарушение гемореологических характеристик эритроцитов (снижение деформируемости, увеличение агрегируемости и адгезивности) отмечается при их старении в здоровом организме, но более выражено при различных заболеваниях, включая гипертензию, инфаркт миокарда, воспаление, диабет, серповидноклеточную анемию и  $\beta$ -талассемию, что приводит к нарушению микроциркуляции, системной гемодинамики и развитию сосудистой дисфункции [2, 40]. В данном случае логично поставить вопрос – может ли коррекция гемореологических нарушений эритроцитов, связанная с метаболизмом оксида азота, предупредить развитие сосудистых осложнений?

Оксид азота является многофункциональной молекулой в физиологических процессах, включая нейротрансмиссию, иммунный ответ, регуляцию тонуса и проницаемости сосудов. NO синтезируется различными клетками, включая тромбоциты и эритроциты, а продуцируемый в эндотелиоцитах оксид азота, инициирует свой основной механизм действия – вазодилатацию кровеносных сосудов [41]. Вместе с тем, продукция оксида азота NO-синтазой эритроцитов вносит значительный вклад в уровень внутрисосудистого NO [18]. Выявление механизмов генерации и метаболизма оксида азота в эритроцитах и его воздействие на сосудистую функцию в последние годы стало объектом интенсивных экспериментальных исследований [24]. Молекулы фермента NO-синтазы локализованы в

мембране и цитоплазме, и активируются механическим стрессом эритроцитов. При этом продуцируемый NO проявляет важные биологические функции, включая ингибирование активации тромбоцитов и стимуляцию деформируемости эритроцитов [35, 37]. Предполагается, что продукция оксида азота эритроцитами играет важную роль в регуляции артериального давления, тканевой перфузии и оксигенации тканей [15, 16, 39].

Стимуляция NO-синтазы субстратом аргинином и продуцируемый при этом оксид азота улучшают деформируемость эритроцитов посредством прямого S-нитрозилирования белков цитоскелета,  $\alpha$ - и  $\beta$ -спектринов [14]. Показано, что NO-доноры (морфолиносиднонимин, пероксинитрит, нитропруссид) способствуют формированию нитрозотиолов, и значительно повышают скорость гликолиза в эритроцитах [11]. Воздействие нитропруссидов на эритроциты может обеспечить коррекцию деформируемости, которая обычно нарушается в микрососудистой системе при различных заболеваниях, а также во время гипотермического хранения эритроцитов [1]. Эксперименты по влиянию NO-доноров и ингибиторов NO-синтазы на деформируемость фракционированных эритроцитов показали, что более старые клетки характеризуются уменьшением внутреннего синтеза NO, а также менее чувствительны к внешнему NO, что указывает на нарушение механизмов, которые опосредуют действие оксида азота (NO-сигнализация) [3]. Другое исследование выявило активацию NO-синтазы и продукцию NO в старых эритроцитах, возможно, как адаптационная реакция к негативному воздействию сжатия клеток на их деформируемость, что было более выражено при диабете 2-го типа [2]. Авторы цитируемых работ [1–3, 11, 14] предположили, что оксид азота недостаточно влияет на функцию старых эритроцитов из-за нарушения стерического контакта активированной NO-синтазы с белками цитоскелета, уменьшая биодоступность NO для нитрозилирования, которое необходимо для стимуляции деформируемости эритроцитов и, соответственно, поддержания микроциркуляторного кровотока и поставки кислорода тканям и органам, что указывает на возможность разработки терапевтической стратегии лечения пациентов с микрососудистыми осложнениями.

Одним из важных активаторов продукции оксида азота в эндотелии сосудов является сдвиговое напряжение потока крови. Небольшой прирост вязкости плазмы (при введении декстрана) увеличивает продукцию NO эндотелием и может привести к снижению артериального давления [36]. NO-синтаза эритроцитов также активируется при действии сдвигового напряжения потока. Было высказано

предположение о том, что возможно дополнительное образование NO в эритроцитах, которое также усиливается под действием напряжения сдвига [37]. Этот механизм может быть связан с восстановлением нитрита посредством редуктазной активности дезокси-Hb в NO, который также переносится из эритроцитов в сосуды и запускает механизм вазодилатации [8]. Уровень нитрита в плазме составляет 120–290 нмоль, однако его накопление в эритроцитах при гипоксии достигает 1 мкмоль [38].

Было изучено влияние умеренной и тяжелой гипоксии (кислород в воздухе здоровых добровольцев постепенно уменьшали с 21% до 10% и обратно) на продукцию оксида азота эритроцитов, нитрозилирование белков и деформируемость эритроцитов. Дополнительные эксперименты *in vitro* включали обработку крови газовыми смесями ( $\pm$ нитрит), соответствующими условиям *in vivo*. Отмечалось снижение активации NO-синтазы и деформируемости эритроцитов до умеренной гипоксии, но деформируемость увеличивалась при сильной гипоксии *in vivo* и *in vitro*. Последний эффект был вызван восстановлением нитрита до NO, который увеличивал нитрозилирование  $\alpha$ - и  $\beta$ -спектринов, что являлось причиной улучшения деформируемости эритроцитов и компенсационным механизмом образования NO, не связанного с NO-синтазой. Данные результаты указывают на стимуляцию деформируемости эритроцитов при тяжелой гипоксии путем продукции оксида азота при восстановлении нитрита и улучшают понимание механизмов микроциркуляторной гемодинамики и снабжения кислородом различных тканей при сильной гипоксии [12]. Установлено, что протеиндисульфид-изомераза (ПДИ), которая выделяется в кровь клетками сосудов, обнаружена на поверхности эритроцитов при 100%-м насыщении кислородом, высвобождается в виде растворимого фермента при 50%-м насыщении  $O_2$  и является нитрозилированной. Авторы работы предположили, что Hb-Fe(II)-NO, который образуется при восстановлении нитрита при 50%-м насыщении  $O_2$ , передает NO на ПДИ с образованием S-нитрозо-ПДИ, связанного с поверхностью эритроцитов. При поступлении эритроцитов по сосудам в ткани S-нитрозо-ПДИ высвобождается с поверхности клеток в кровь, где NO переносится в эндотелий, тем самым индуцируя вазодилатацию. Это указывает на локально-зависимые от кислорода взаимодействия между нитритом, оксидом азота и S-нитрозилированием [16]. Показано, что ингибирование активации тромбоцитов в плазме с нитритом происходит только при наличии эритроцитов NO-зависимым механизмом, который потенцируется

гипоксией. Биоактивация нитрита эритроцитами замедляется физиологическими концентрациями питательных веществ, включая глюкозу и лейцин (сигнальная аминокислота), и в значительной степени зависит от нитрозилирования поверхностных белков эритроцитов. Авторы предположили, что активация нитрита эритроцитами не только направляет кровоток в область с низким содержанием кислорода, но и в область с низким содержанием питательных веществ. Результаты углубляют понимание нормальной физиологии и патофизиологии при различных заболеваниях, включая диабет, серповидноклеточную анемию и атеросклероз [39].

Выявлено увеличение степени агрегации эритроцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), а также у больных с острым и хроническим коронарным синдромом [25, 27]. Повышенный окислительный стресс приводит к снижению активности NO-синтазы, изменению метаболизма и уменьшению биодоступности оксида азота вследствие нарушения механизма NO-сигнализации в эритроцитах пациентов с ИБС и диабетом 2-го типа [10, 33]. Показано, что кардиопротекторные эффекты, вызванные дистантным ишемическим прекондиционированием, включают не только стимуляцию эффектов NO эндотелиального происхождения, но и улучшение деформируемости эритроцитов через активацию NO-синтазы и NO-сигнализации [12]. Выявлена значительная активация NO-синтазы в эритроцитах пациентов с серповидноклеточной анемией (СКА), обеспечивающей более высокий уровень оксида азота. Однако это не улучшает деформируемость эритроцитов и функции сосудов, так как повышенный окислительный стресс при СКА ухудшает эффективность NO-сигнализации [13]. При хронической болезни почек отмечается повышенная вязкость крови, связанная с изменением формы эритроцитов и ухудшением их деформируемости. Данные гемореологические нарушения определялись при диабетическом статусе подобных пациентов и не устранялись при гемодиализе [5]. Эти изменения, вероятно, связаны с уменьшением продукции NO в эритроцитах, что отмечается у пациентов с хронической почечной недостаточностью из-за снижения активности NO-синтазы [9]. Нарушение деформируемости эритроцитов при гиперхолестеринемии, индуцированной у кроликов холестериновой диетой, может быть связано с дисфункцией NO-сигнализации, так как экзогенные активаторы (NO-доноры, 8-Vt-цГМФ и аргинин) при инкубации с данными эритроцитами обеспечивали восстановление их деформируемости [20]. При переливании эритроцитов могут возникать сосудистые осложне-

ния и травмироваться различные органы, что является одной из основных проблем трансфузиологии. При гипотермическом хранении (ГТХ) эритроцитов отмечается ингибирование NO-синтазы, нарушение деформируемости эритроцитов, снижение уровня S-нитрозотиолов (включая S-нитрозогемоглобин), что в сумме снижает способность эритроцитов производить гипоксическую вазодилатацию. Поэтому переливание ГТХ-эритроцитов может усугублять, а не корректировать гемодинамику и нарушение оксигенации тканей. Включение процедуры ренитрозилирования эритроцитов ГТХ-образцов в трансфузионную практику с использованием NO-доноров может восстанавливать нарушенные свойства клеток и улучшать результаты трансфузии [13, 28].

Представленные выше данные литературы указывают на то, что разработка новых терапевтических стратегий для улучшения гемореологических свойств крови у пациентов с сосудистыми дисфункциями может быть основана на использовании фарм-агентов, которые стимулируют синтез оксида азота и увеличивают его биодоступность для образования нитрозотиолов, нитрозилирования гемоглобина, белков цитоскелета и других белков эритроцитов.

Существуют лекарственные средства, которые производят многовекторное воздействие и могут быть использованы при разработке новых терапевтических стратегий. Терапию статинами для профилактики и лечения сосудистых осложнений традиционно связывают с коррекцией уровня холестерина и липопротеинов [30]. Вместе с тем, было выявлено влияние статинов на активацию эндотелиальной и эритроцитарной NO-синтаз [21, 22]. Инкубация эритроцитов с розувастатином приводила к значительному увеличению продукции оксида азота и улучшению деформируемости клеток. Авторы сделали заключение, что NO-зависимый эффект розувастатина на эритроциты может оказывать положительное влияние на микроциркуляцию, и раскрывает новые перспективы для терапевтического использования статинов [22]. Кроме того, установлено, что розувастатин оказывает противовоспалительное действие на эндотелий [34]; улучшает эндотелиальную функцию сосудов почек гиперхолестеринемических пациентов [23]; ингибирует активацию тромбоцитов и нормализует функцию эндотелия в крысиной модели диабета [32], а также блокирует окислительный стресс, индуцированный гипергликемическими условиями [26]. Вазодилататоры пентоксифиллин и дипиридамол производят противовоспалительное, антиоксидантное и гемореологическое действие, включая уменьшение степени агрегации эритроцитов и

улучшение их деформируемости [7, 17]. Дипиридамол обладает антиоксидантным эффектом в эритроцитах [31], а воздействие пентоксифиллина усиливает стимулирующий эффект эритроцитов на продукцию оксида азота в тромбоцитах [6].

**Заключение.** Следовательно, представленные данные литературы указывают на то, что эритроциты играют важную роль в регуляции артериального давления и тканевой перфузии вследствие продукции, накопления, а также высвобождения оксида азота посредством нитрозотиолов, нитрозогемоглобина и протен-дисульфид-изомеразы. Однако при различных заболеваниях отмечаются дисфункция эритроцитов, связанная с окислительным стрессом, изменением метаболизма NO и гемореологических свойств эритроцитов, которые в сумме приводят к нарушению гемодинамики и развитию сосудистой патологии. В системе микроциркуляции гипоксические условия и действие механического стресса на эритроциты стимулирует продукцию NO не только за счет активации NO-синтазы, но и за счет нитритредуктазной активности дезокси-Hb, что вносит значительный вклад в вазодилатацию. Нитритредуктаза дезокси-Hb может служить компенсаторным механизмом для коррекции микроциркуляторной гемодинамики при различных заболеваниях, включая диабет, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания пери-

ферических сосудов. Вероятно, метаболизм и биодоступность оксида азота в эритроцитах может в значительной степени определять системную гемодинамику как в норме, так и при патологии. Разработка новой терапевтической стратегии для лечения пациентов с микрососудистыми осложнениями может быть связана с использованием NO-доноров, которые улучшают деформируемость эритроцитов, способствуют формированию нитрозотиолов и нитрозогемоглобина. Кроме того, некоторые препараты обладают широким спектром действия и могут быть использованы при разработке указанной стратегии. Данные препараты стимулируют продукцию NO в эндотелии и эритроцитах и обладают многовекторным воздействием, включая гемореологическое, противовоспалительное и антиоксидантное. Это может раскрыть новые возможности лечения различных заболеваний, которые сопровождаются дисфункцией сосудов. Представленные в обзоре данные литературы указывают на то, что эритроциты являются клетками-мишенями воздействия некоторых лекарственных препаратов, которые способны корректировать метаболизм оксида азота и гемореологические свойства, что вероятно, вносит определенный вклад в предупреждение нарушений гемодинамики и развития сосудистых дисфункций.

## References

1. Barodka V, Mohanty JG, Mustafa AK, Santhanam L, Nyhan A, Bhunia AK, Sikka G, et al. Nitroprusside inhibits calcium-induced impairment of red blood cell deformability. *Transfusion*. 2014; 54(2): 434–44. PMID: 23781865. doi: 10.1111/trf.12291
2. Bizjak DA, Brinkmann C, Bloch W, Grau M. Increase in Red Blood Cell-Nitric Oxide Synthase Dependent Nitric Oxide Production during Red Blood Cell Aging in Health and Disease: A Study on Age Dependent Changes of Rheologic and Enzymatic Properties in Red Blood Cells. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0125206. PMID: 25902315. PMCID: PMC4406474. doi: 10.1371/journal.pone.0125206
3. Bor-Kucukatay M, Meiselman HJ, Başkurt OK. Modulation of density-fractionated RBC deformability by nitric oxide. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2005; 33(4): 363–7. PMID: 16317245
4. Bosman GJ. The involvement of erythrocyte metabolism in organismal homeostasis in health and disease. *Proteomics Clin Appl*. 2016; 10(8): 774–7. PMID: 27068218. doi: 10.1002/prca.201500129
5. Brimble KS, McFarlane A, Winegard N, Crowther M, Churchill DN. Effect of chronic kidney disease on red blood cell rheology. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2006; 34(3): 411–20. PMID: 16614465
6. Carroll JS, Ku CJ, Karunarathne W, Spence DM. Red blood cell stimulation of platelet nitric oxide production indicated by quantitative monitoring of the communication between cells in the bloodstream. *Anal Chem*. 2007; 79(14): 5133–8. PMID: 17580956. DOI: 10.1021/ac0706271
7. Champion S, Lapidus N, Cherié G, Spagnoli V, Oliari J, Solal AC. Pentoxifylline in heart failure: a meta-analysis of clinical trials. *Cardiovasc Ther*. 2014; 32(4): 159–62. PMID: 24758396. doi: 10.1111/1755-5922.12076
8. Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, Patel RP, Reiter CD, Martyr S, Yang BK, et al. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nature Medicine*. 2003; 9: 1498–505. PMID: 14595407. DOI: 10.1038/nm954
9. Durak I, Oztürk HS, Elgün S, Cimen MY, Yalçın S. Erythrocyte nitric oxide metabolism in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol*. 2001; 55(6): 460–4. PMID: 11434357. DOI: 10.1042/bst028a310a
10. Eligini S, Porro B, Lualdi A, Squellerio I, Veglia F, Chiorino E, Crisci M, Garlaschè A, et al. Nitric oxide synthetic pathway in red blood cells is impaired in coronary artery disease. *PLoS One*. 2013; 8: e66945. PMID: 23940508. PMCID: PMC3734222. DOI: 10.1371/journal.pone.0066945

11. Galli F, Rossi R, Di Simplicio P, Floridi A, Canestrari F. Protein thiols and glutathione influence the nitric oxide-dependent regulation of the red blood cell metabolism. *Nitric Oxide*. 2002; 6(2): 186–99. PMID: 11890743. DOI: 10.1006/niox.2001.0397
12. Grau M, Lauten A, Hoepfener S, Goebel B, Brenig J, Jung C, Bloch W, Suhr F. Regulation of red blood cell deformability is independent of red blood cell-nitric oxide synthase under hypoxia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016; 63(3): 199–215. PMID: 26890238. doi: 10.3233/CH-162044
13. Grau M, Mozar A, Charlot K, Lamarre Y, Weyel L, Suhr F, Collins B, Jument S, et al. High red blood cell nitric oxide synthase activation is not associated with improved vascular function and red blood cell deformability in sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2015; 168(5): 728–36. PMID: 25316332. doi: 10.1111/bjh.13185
14. Grau M, Pauly S, Ali J, Walpurgis K, Thevis M, Bloch W, Suhr F. RBC-NOS-dependent S-nitrosylation of cytoskeletal proteins improves RBC deformability. *PLoS One*. 2013; 8(2): e56759. PMID: 23424675. PMCID: PMC3570529. doi: 10.1371/journal.pone.0056759
15. Helms CC, Gladwin MT, Kim-Shapiro DB. Erythrocytes and Vascular Function: Oxygen and Nitric Oxide. *Front Physiol*. 2018; 9: 125. PMID: 29520238. PMCID: PMC5826969. doi:10.3389/fphys.2018.00125
16. Kallakunta VM, Slama-Schwok A, Mutus B. Protein disulfide isomerase may facilitate the efflux of nitrite derived S-nitrosothiols from red blood cells. *Redox Biol*. 2013; 1: 373–80. PMID: 24024174. PMCID: PMC3757710. doi: 10.1016/j.redox.2013.07.002
17. Kim HH, Liao JK. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28(3): s39–42. PMID: 18174451. PMCID: PMC2615560. doi:10.1161/ATVBAHA.107.160226
18. Kleinbongard P, Schulz R, Rassaf T, Lauer T, Dejam A, Jax T, Kumara I, Gharini P, et al. Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase. *Blood*. 2006; 107(7): 2943–51. PMID: 16368881. DOI: 10.1182/blood-2005-10-3992
19. Kuhn V, Diederich L, Keller TCS 4th, Kramer CM, Lückstädt W, Panknin C, Suvorova T, et al. Red Blood Cell Function and Dysfunction: Redox Regulation, Nitric Oxide Metabolism, Anemia. *Antioxid Redox Signal*. 2017; 26(13): 718–42. PMID: 27889956. PMCID: PMC5421513. doi: 10.1089/ars.2016.6954
20. Kuwai T, Hayashi J. Nitric oxide pathway activation and impaired red blood cell deformability with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2006; 13(6): 286–94. PMID: 17192693
21. Laufs U, Gertz K, Dirnagl U, Böhm M, Nickenig G, Endres M. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. *Brain Res*. 2002; 942(1-2): 23–30. PMID: 12031849
22. Ludolph B, Bloch W, Kelm M, Schulz R, Kleinbongard P. Short-term effect of the HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin on erythrocyte nitric oxide synthase activity. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3(6): 1069–73. PMID: 18200826. PMCID: PMC2350149
23. Ott C, Raff U, Schneider MP, Titze SI, Schmieder RE. 25-hydroxyvitamin D insufficiency is associated with impaired renal endothelial function and both are improved with rosuvastatin treatment. *Clin Res Cardiol*. 2013; 102(4): 299–304. PMID: 23262496. doi: 10.1007/s00392-012-0534-1
24. Özüyan B, Grau M, Kelm M, Merx MW, Kleinbongard P. RBC NOS: regulatory mechanisms and therapeutic aspects. *Trends Mol Med*. 2008; 14(7): 314–22. PMID: 18539530. doi:10.1016/j.molmed.2008.05.002
25. Pfaffert C, Moessmer G, Ehrly AM, Bauersachs RM. Involvement of erythrocyte aggregation and erythrocyte resistance to flow in acute coronary syndromes. *Clin Hemorheol Microcirc*. 1999; 21(1): 35–43. PMID: 10517486
26. Piconi L, Corgnali M, Da Ros R, Assaloni R, Piliego T, Ceriello A. The protective effect of rosuvastatin in human umbilical endothelial cells exposed to constant or intermittent high glucose. *J Diabetes Complications*. 2008; 22(1): 38–45. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2007.03.004
27. Preibsch H, Keymel S, Kelm M, Baars T, Kleinbongard P. Comparison of the simple red blood cell adhesiveness/aggregation test with the laser-assisted optical rotational cell analyzer: Red blood cell aggregation in patients with coronary artery disease and a healthy control group. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017; 65(4): 363–71. doi: 10.3233/CH-16201
28. Riccio DA, Zhu H, Foster MW, Huang B, Hofmann CL, Palmer GM, McMahon TJ. Renitrosylation of banked human red blood cells improves deformability and reduces adhesivity. *Transfusion*. 2015; 55(10): 2452–63. PMID: 26098062. PMCID: PMC4605860. doi: 10.1111/trf.13189
29. Rodríguez-Mañas L, El-Assar M, Vallejo S, López-Dóriga P, Solís J, Petidier R, Montes M, Nevado J, et al. Endothelial dysfunction in aged humans is related with oxidative stress and vascular inflammation. *Aging Cell*. 2009; 8(3): 226–38. PMID: 19245678. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00466.x
30. Rosenson RS. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003; 1(4): 495–505. PMID: 15030249. DOI: 10.1586/14779072.1.4.495
31. Ruggiero AC, Nepomuceno MF, Jacob RF, Dorta DJ, Tabak M. Antioxidant effect of dipyridamole (DIP) and its derivative RA 25 upon lipid peroxidation and hemolysis in red blood cells. *Physiol Chem Phys Med NMR*. 2000; 32(1): 35–48. PMID: 10970046
32. Schäfer A, Fraccarollo D, Vogt C, Flierl U, Hemberger M, Tas P, Ertl G, Bauersachs J. Improved endothelial function and reduced platelet activation by chronic HMG-CoA-reductase inhibition with rosuvastatin in rats with streptozotocin-

- induced diabetes mellitus. *Biochem Pharmacol.* 2007; 73(9): 1367–75. PMID: 17270148. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.01.013
33. Shemyakin A, Kovamees O, Rafnsson A, Böhm F, Svenarud P, Settergren M, Jung C, Pernow J. Arginase inhibition improves endothelial function in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2012; 126: 2943–50. PMID: 23183942. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.140335
  34. Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol.* 2001; 133(3): 406–12. PMID: 11375257. PMID: PMC1572789. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704070
  35. Suhr F, Brenig J, Müller R, Behrens H, Bloch W, Grau M. Moderate exercise promotes human RBC-NOS activity, NO production and deformability through Akt kinase pathway. *PLoS One.* 2012; 7(9): e45982. PMID: 23049912. PMID: PMC3457942. doi: 10.1371/journal.pone.0045982
  36. Tsai AG, Acero C, Nance PR, Cabrales P, Frangos JA, Buerk DG, Intaglietta M. Elevated plasma viscosity in extreme hemodilution increases perivascular nitric oxide concentration and microvascular perfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288: H1730–9. PMID: 15576432. DOI: 10.1152/ajpheart.00998.2004
  37. Ulker P, Yaras N, Yalcin O, Celik-Ozenci C, Johnson PC, Meiselman HJ, Baskurt OK. Shear stress activation of nitric oxide synthase and increased nitric oxide levels in human red blood cells. *Nitric Oxide.* 2011; 24(4): 184–91. PMID: 21419856. PMID: PMC3101311. doi: 10.1016/j.niox.2011.03.003
  38. Vitturi DA, Teng X, Toledo JC, Matalon S, Lancaster JR Jr, Patel RP. Regulation of nitrite transport in red blood cells by hemoglobin oxygen fractional saturation. *American Journal of Physiology–Heart and Circulatory Physiology.* 2009; 296: H1398–407. PMID: 19286940. PMID: PMC2685350. DOI: 10.1152/ajpheart.01303.2008
  39. Wajih N, Liu X, Shetty P, Basu S, Wu H, Hogg N, Patel RP, Furdui CM, Kim-Shapiro DB. The role of red blood cell S-nitrosation in nitrite bioactivation and its modulation by leucine and glucose. *Redox Biol.* 2016; 8: 415–21. PMID: 27156251. PMID: PMC4864376. doi: 10.1016/j.redox.2016.04.004
  40. Yedgar S, Koshkaryev A, Barshtein G. The red blood cell in vascular occlusion. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002; 32(5-6): 263–8. PMID: 13679654. DOI: 10.1159/000073578
  41. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SW. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci.* 2015; 129(2): 83–94. PMID: 26499181. doi: 10.1016/j.jphs.2015.09.002

УДК 616.155.1: 616.13/14

### ГЕМОРЕОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ В ЕРИТРОЦИТАХ ПРИ РОЗВИТКУ СУДИННОЇ ДИСФУНКЦІЇ

**Рамазанов В. В., Воловельська Є. Л., Ніпот О. Е., Ершов С. С., Ершова Н. А., Руденко С. В., Бондаренко В. А.**

**Резюме.** Метаболізм еритроцитів є складовою частиною гомеостазу організму і багато в чому відображає зміни, які відбуваються в органах і тканинах при різних захворюваннях. Однак порушення системної функції еритроцитів, пов'язаної з окислювальним стресом і зміною гемореологічних властивостей, може викликати порушення гемодинаміки і розвиток судинної дисфункції.

Представлені в огляді дані літератури вказують на те, що деякі статини і вазодилататори мають багатовекторним впливом, включаючи протизапальну і антиоксидантну і здатні коригувати метаболізм оксиду азоту і гемореологічні властивості еритроцитів. Тому розробка нових терапевтичних стратегій для лікування судинних ускладнень, може бути заснована на використанні комбінацій зазначених препаратів і лікарських засобів, які є донорами оксиду азоту і сприяють нітрозіліруванню гемоглобіну і білків цитоскелету.

**Ключові слова:** еритроцити, оксид азоту, гемореологія, судинні дисфункції.

UDC 616.155.1: 616.13/14

### Hemoreological Aspects of Nitric Oxide Metabolism in Erythrocytes at Development of Vascular Dysfunction

**Ramazanov V. V., Volovelskaya E. L., Nipot E. E., Ershov S. S., Ershova N. A., Rudenko S. V., Bondarenko V. A.**

**Abstract.** The development of vascular dysfunction with age and with various diseases is associated with the accumulation of a joint effect of oxidative stress and inflammation on the vascular walls. At the same time, the viscosity of the blood and the shear stress of the flow on the vessel walls are due to the hemoreological properties of the red blood cells, which to a certain extent depend on the metabolism of nitric oxide (NO). Metabolism of erythrocytes is the subject of homeostatic regulation and reflects the changes that occur in organs and tissues in various diseases. The ability of erythrocytes to restore extracellular antioxidants during overproduction of vascular oxidants is their ideal component of the system of redox-balance of the body. At the same

time, oxidative stress, changes in the metabolism of nitric oxide and haemorheological properties of red blood cells can lead to a violation of hemodynamics and accelerate the development of vasopathology. Decrease in deformability and increase in erythrocyte aggregation is noted when they are aging in a healthy body, but more pronounced in various diseases including cardiovascular, which determines a violation of microcirculation and systemic hemodynamics. In this case it is logical to raise the question whether correction of erythrocytes rheological disturbances, connected with NO metabolism, can prevent the development of vascular complications.

Analysis of literature data indicates that red blood cells play an important role in regulating arterial pressure and tissue perfusion due to production, accumulation and release of nitric oxide via nitrosothiols, nitrosohemoglobin and protene-disulfide isomerase. However, erythrocyte dysfunction associated with oxidative stress, changes in NO metabolism and hemorheological properties in various diseases is noted, which in sum causes an acceleration in the development of vascular pathology. In the microcirculation system, the hypoxic conditions and the effect of mechanical stress on erythrocytes stimulate NO production due to the nitrite-reductase activity of deoxy-Hb, which makes a significant contribution to vasodilation. Nitrite-reductase activity of deoxy-Hb can serve a compensatory mechanism for correcting microcirculatory hemodynamics in cardiovascular diseases and peripheral vascular diseases. Probably, the metabolism and bioavailability of nitric oxide in erythrocytes can largely determine systemic hemodynamics both in norm and in pathology. Development of a new therapeutic strategy for the treatment of patients with microvascular complications can be associated with the use of NO-donors (morpholinisidonimine, peroxyxynitrite, nitroprusside), which improve the erythrocyte deformability, promote the formation of nitrosothiols and nitrosohemoglobin.

In addition, some drugs have a wide range of action and can be used in the development of this strategy (rosuvastatin, pentoxifylline, dipyridamole). These drugs stimulate the production of NO in endotheliocytes and erythrocytes and have a multivector effect, including hemorheological, anti-inflammatory and antioxidant. This can reveal new opportunities for treating various diseases, which are accompanied by vascular dysfunction and hemodynamic disorders. The literature data presented in the review indicate that red blood cells are target cells of the effect of certain drugs that are capable of correcting the metabolism of nitric oxide and haemorheological properties, which probably contributes to the prevention of vascular dysfunction.

*Conclusion.* Therefore, the development of new therapeutic strategies for treatment of vascular complications can be based on the use of combinations of these drugs and drugs that are donors of nitric oxide and promote nitrosylation of hemoglobin and cytoskeleton proteins.

**Keywords:** erythrocytes, nitric oxide, hemorheology, vascular dysfunctions.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 31.05.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування