

**Л. Е. Муравлёва, В. Б. Молотов-Лучанский, Д. А. Клюев, С. С. Жумакаева, Д. Е. Омертаева, Д. В. Вазенмиллер, Н. В. Епифанцева, В. В. Ли, Е. К. Бекон**

## МЕМБРАНОСВЯЗАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Медицинский университет Караганды (Караганда, Казахстан)

Проведен анализ данных литературы, посвященных исследованию мембраносвязанного гемоглобина в норме и при патологических состояниях. Связывание гемоглобина с мембраной эритроцита может иметь как обратимый, так и необратимый характер. Основным местом связывания является белок 3 полосы. Обратимое связывание гемоглобина с мембраной эритроцита является физиологическим процессом и играет важную роль в регуляции метаболизма углеводов, высвобождении сигнальной аденозинтрифосфорной кислоты, регуляции тонуса сосудов и поддержании структурной целостности мембран. Коротко рассмотрены гипотезы участия гемоглобина в регуляции капиллярного кровотока. Необратимое связывание гемоглобина с мембраной происходит в условиях патологии. Оно индуцирует такие процессы, как нарушение регуляции обмена углеводов, развитие окислительного стресса, нарушение структуры и функции мембран и цитоскелета, формирование сигнала старения и т.д. Начаты исследования мембраносвязанного гемоглобина при некоторых патологических состояниях (стенокардия напряжения, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, гестозы и анемия беременных, опухолевый рост). Предложено диагностическое определение мембраносвязанного гемоглобина для оценки устойчивости эритроцитов к тканевой гипоксии, локальной ишемии и структурно- функционального состояния мембран эритроцитов.

*Ключевые слова:* мембраносвязанный гемоглобин, эритроциты, обратимое, необратимое связывание, роль в норме и при патологии

В последнее время большой интерес вызывает исследование мембраносвязанного гемоглобина (МСГ) как в норме, так и при патологических состояниях. Впервые о существовании МСГ было упомянуто в работах, опубликованных в 60-х годах прошлого столетия. Гемоглобин может связываться как с мембраной эритроцита, так и с белками цитоскелета. В физиологических условиях концентрация МСГ варьирует, и её индикация зависит от методических подходов к ее определению [5].

Связывание гемоглобина с мембраной эритроцита может осуществляться путем электростатического взаимодействия, дисульфидных связей и гидрофобных взаимодействий. Связывание гемоглобина с мембраной эритроцита может иметь обратимый и необратимый характер. Считается, что обратимое связывание гемоглобина с мембраной эритроцита имеет физиологический характер и определяет течение важнейших метаболических процессов в красных клетках. К числу таких процессов относится регуляция метаболизма углеводов, высвобождение сигнальной аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), участие в регуляции тонуса сосудов, поддержание структурной целостности мембран и т. д. Основным местом связывания Hb с мембраной является интегральный белок полосы 3 (Band 3). Белок 3 полосы является  $Cl^-/HCO_3^-$  анионообменником, но также участвует в регуляции транспорта кислорода и сопряжении этого процесса с ферментным ансамблем гликолиза [3, 13, 21].

Считается, что deoxyHb проявляет высокое сродство к белку 3 полосы. В условиях гипоксии повышение концентрации deoxyHb способствует диссоциации N-концевого домена белка 3 полосы и ферментов гликолиза, что приводит их в растворимое активное состояние. В результате происходит активация гликолиза с увеличением синтеза АТФ при снижении интенсивности пентозофосфатного пути [3, 13, 21].

Обсуждается роль МСГ в регуляции капиллярного кровотока. Предложены три гипотезы участия красных клеток в регуляции капиллярного кровотока в условиях снижения парциального давления кислорода. Во всех случаях сенсором, реагирующим на изменение парциального давления кислорода в эритроците, является гемоглобин.

Первая гипотеза (SNO-Hb) рассматривает высвобождение NO с участием SH-групп  $\beta$ -субъединицы Hb, регулируемое по аллостерическому механизму [23], вторая гипотеза (гипотеза нитритной вазодилатации) обсуждает участие deoxyHb в восстановлении нитрит-ионов [15]. Согласно третьей гипотезе (гипотеза высвобождения АТФ), АТФ, высвобождаемая из эритроцитов, индуцирует образование оксида азота в эндотелии сосудов [20]. В механизме высвобождения АТФ из эритроцитов основную роль отводят мембраносвязанному гемоглобину. DeoxyHb связывается с CDB3, что запускает механизмы внутриклеточной сигнальной системы, обеспечивающей активацию протеинкиназы А. Последняя, в свою очередь, активирует регулятор трансмембранной проводимости и способствует высво-

бождению АТФ. Кроме того, АТФ может высвобождаться не только с помощью трансмембранного переноса, но и вследствие гемолиза эритроцитов, происходящего в условиях гипоксии [12]. Такие свойства гемоглобина делают его не только переносчиком, но и регулятором доставки кислорода к тканям в условиях гипоксии.

Согласно современным представлениям, связывание гемоглобина с мембраной эритроцита реализует альтернативные потенции данного белка. Гемоглобин помимо способности образовывать соединения с газами обладает рядом ферментативных активностей (пероксидазная, нитритредуктазная, NO-диоксигеназная и др.). Предполагают, что связывание гемоглобина с мембраной переключает его транспортную функцию на каталитическую. Подтверждением корректности этого предположения является исследование, в котором показано, что deoxyHb, связанный с белком 3 полосы, приобретает способность восстанавливать нитрит-ионы [22].

Необратимое связывание гемоглобина с мембраной индуцирует такие процессы, как нарушение регуляции обмена углеводов; формирование сигнала старения; образование  $O_2^{\cdot-}$  в примембранной области, индукция перекисного окисления липидов и воспалительного ответа; нарушение структуры и функции мембран и цитоскелета; нарушение сигнальной функции АТФ [3, 5, 13]. Такое необратимое связывание происходит в условиях окислительного стресса, при гемоглобинопатиях [14]. Следует отметить, что внутри эритроцитов окислительный стресс может быть индуцирован двухвалентным железом или гемом, образующимися в результате распада гемоглобина (феррил-Hb и оксоферрил-Hb), а также гемихромами [5, 13]. По мнению O. V. Kosmachevskaya et al. [3], продукты окислительной денатурации гемоглобина (гемихромы) выполняют сигнальную функцию. По степени аккумуляции гемихромов можно судить о редокс-состоянии и продолжительности функционирования эритроцитов.

Считается, что примембранная область эритроцита недоступна для антиоксидантных ферментов, поэтому необратимое связывание гемоглобина может привести к усиленной генерации АФК, что, в свою очередь, может индуцировать активацию перекисного окисления липидов [3, 5, 13].

Начато исследование состояния МСГ при различных патологических состояниях. Показано, что уровень МСГ прямо пропорционален степени тяжести стенокардии напряжения у боль-

ных ишемической болезнью сердца [4, 8]. В исследовании E. C. Чуйко и соавт. [2] показано отсутствие отличий по МСГ в группах больных ишемической болезнью сердца, распределенных как по функциональному классу стенокардии, так и по почечной функции. При ответе на ишемию у этих пациентов динамика МСГ зависела от почечной функции. Чем ниже была скорость клубочковой фильтрации, тем ниже был уровень МСГ. Так, у больных с СКФ ниже 60 мл/мин МСГ был ниже, чем у больных с СКФ выше 60 мл/мин. По мнению авторов исследования, почечная дисфункция снижает адаптивный ответ мембраны эритроцита на ишемию.

Ряд исследователей изучили динамику уровня МСГ при артериальной гипертензии, обнаружив, что у больных с артериальной гипертензией количество МСГ было значительно выше, чем у лиц контрольной группы [9]. При этом у больных АГ зафиксированы различия в самих изменениях уровня МСГ, чего не наблюдалось у лиц контрольной группы. Учитывая эти различия, авторы распределили больных по 3 группам: I группа – с содержанием МСГ меньше 6%, II группа – от 6 до 9,0% и III группа – больше 9,0%. Было показано, что у больных II группы в эритроцитах крови наблюдалось снижение количества спектрина при одновременном увеличении актина, тропомиозина и анионтранспортного белка. По мнению авторов, снижение спектрина приводит к потере эластичности и деформабильности мембраны, к нарушению капиллярного газообмена. При высоком уровне МСГ (больше 9%) в III группе больных АГ выявлены противоположные изменения: увеличение уровня спектрина при одновременном снижении актина, тропомиозина и анионтранспортного белка. Взаимосвязь динамики МСГ и структурных белков цитоскелета не очевидна. Однако МСГ может быть индикатором повреждения цитоскелета эритроцитов, ведущего к изменению формы красных клеток, образованию и высвобождению мембранных везикул [1].

Проведено исследование уровня МСГ в эритроцитах крови больных стенокардией напряжения и гипертонической болезнью. Установлено, что уровень МСГ в эритроцитах крови больных обеих групп значимо превышал таковой контроля. В то же время у больных со стенокардией напряжения уровень МСГ достоверно превышал таковой при гипертонической болезни [10].

Исследованиями показано значимое повышение уровня МСГ в эритроцитах крови больных ХОБЛ средней степени тяжести в стадии обострения с дыхательной недостаточностью II

степени. В то же время у больных с крайне тяжелым течением ХОБЛ уровень МСГ был ниже контроля [11], что, очевидно, связано с диссоциацией функций эритроцитов на фоне глубокой гипоксемии. Также показано изменение концентрации МСГ в эритроцитах крови беременных с гестозом и артериальной гипертензией [7]. Отмечено снижение уровня МСГ наряду с ростом карбониловых производных белков в эритроцитах беременных с артериальной гипертензией при развитии у них гестоза, тогда как содержание МСГ у беременных с артериальной гипертензией без гестоза было выше.

Установлено, что уровень мембрано-связанного гемоглобина возрастает у беременных на фоне развития анемии хронического воспаления. В то же время показатель МСГ остается в пределах контрольных значений у беременных с хроническими воспалительными заболеваниями, но без анемии [17].

Изучена динамика содержания МСГ в эритроцитах крови больных с острой алкогольной интоксикацией. Обнаружено значимое снижение уровня МСГ относительно контрольного. Следует отметить, что антибатно снижению МСГ в эритроцитах этих больных происходит резкое увеличение уровня реактивных карбониловых производных белков [19].

Проведены исследования динамики МСГ у пациентов с онкопатологией и анемией, получавших химиотерапию. Выявлен более высокий уровень МСГ, чем у здоровых доноров. По мнению авторов исследования, повышение МСГ может характеризовать либо развитие компенсаторного процесса, либо быть следствием развития эндогенной интоксикации. Также предположено, что рост МСГ может быть следствием адаптации к анемии. Анемия у онкологических больных, с точки зрения исследователей, может быть связана не только с нарушением метаболизма железа и синтеза красных клеток, но и с выраженными метаболическими нарушениями в эритроцитах и дестабилизацией их мембраны [5]. Существуют две гипотезы относительно места МСГ в данном процессе. С одной стороны, МСГ участвует в формировании «сигнала смерти», т. е. в запуске процесса, направленного на устранение поврежденных эритроцитов [16]. С другой стороны, это может быть механизмом адаптации к гипоксии за счет увеличения доли деохи-Нб, которое, по мнению Mohanty et al. [18], является одним из факторов, способствующих образованию МСГ при анемиях.

Предложено использовать МСГ для оценки устойчивости эритроцитов к тканевой

гипоксии [6], а также для оценки структурно-функционального состояния мембран эритроцитов. Однако одновременно требуется регистрация потенциала электродиффузионного пробоя красных клеток и индекса фильтруемости, что создает определенные трудности для практической реализации данного подхода. Значение МСГ также предложено использовать для оценки резистентности мембран эритроцитов к локальной ишемии, которая может быть дана только в совокупности с определением содержания низко- и средне-молекулярных пептидов. Информативность этого коэффициента была оценена для больных гипертонической болезнью и стенокардией напряжения [10].

Уровень связанного с мембранами гемоглобина (МВНб) предлагают применять в качестве дополнительного критерия оценки функционального состояния эритроцитов при хронической эндогенной интоксикации [5].

Таким образом, анализ научных публикаций показал, что в настоящее время в ходе дискуссий ученых сформировалась гипотеза роли обратимого и необратимого связывания МСГ с мембраной эритроцита, которая предоставляет возможность интерпретации метаболических изменений в красных клетках. Характер и направленность динамики МСГ в условиях патологии только недавно стали предметом интенсивного изучения. Тем не менее, результаты показывают перспективность дальнейших исследований в этом направлении. Аккумуляция данных, их обсуждение позволят расширить представления о патогенезе ряда заболеваний, особенностях их течения при сочетании нескольких патологических состояний у пациентов. Отдельные промежуточные результаты уже сейчас могут претендовать на практическое применение в ближайшей перспективе.

### ЛИТЕРАТУРА

1 Влияние разных уровней мембрано-связанного гемоглобина на количественное содержание белков мембраны эритроцитов и их взаимосвязь у больных гипертонической болезнью /Э. Э. Кузнецова, Ю. И. Пивоваров, И. В. Бабушкина и др. //Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №6. – С. 480-484.

2 Динамика уровня мембрано-связанного гемоглобина эритроцитов в ответ на ишемию у больных ишемической болезнью сердца с различной почечной функцией /Е. С. Чуйко, Г. М. Орлова, Л. Б. Корякина и др. //Сиб. мед. журн. – 2011. – №5. – С. 19-21.

3 Космачевская О. В. Гемоглобин как носитель биологического сигнала /О. В. Косма-

чевская, А. Ф. Топунов //Матер. междунар. конф. «Информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии». – Гурзуф, 2018. – С. 159-163.

4 Мембраносвязанный гемоглобин и метгемоглобин эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца /Е. С. Чуйко, Г. М. Орлова, Э. Э. Кузнецова, В. Г. Горохова //ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – №3. – С. 9-12.

5 Мембраносвязанный гемоглобин как потенциальный диагностический показатель / Э. И. Насыбуллина, О. В. Космачевская, В. Н. Блиндарь и др. //Матер. междунар. конф. «Информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии». – Гурзуф, 2017. – С. 44-50.

6 Мишина Н. А. Особенности структурно-функциональных свойств эритроцитов у больных хронической обструктивной болезнью легких: Дис. ...канд. мед. наук. – М., 2011. – 173 с.

7 Модифицированные белки в эритроцитах крови беременных женщин с гестозом и артериальной гипертензией /Л. Е. Муравлёва, В. Б. Молотов-Лучанский, Р. Е. Бакирова и др. //Тез. докл. VII междунар. форума кардиологов и терапевтов. – М., 2018. – С. 193.

8 Реакция мембраны эритроцитов у больных стенокардией напряжения и гипертонической болезнью при кратковременной ишемии /Ю. И. Пивоваров, Э. Э. Кузнецова, Л. Б. Корякина и др. //Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – №2 (54). – С. 39-45.

9 Уровень мембраносвязанного гемоглобина и белки мембраны эритроцитов у больных гипертонической болезнью, осложненной и не осложненной метаболическим синдромом /Ю. И. Пивоваров, Э. Э. Кузнецова, В. Г. Горохова и др. //Бюл. Вост.-Сиб. науч. Центра Сиб. от-ия Рос. акад. мед. наук. – 2016. – Т. 1, №4. – С. 61-67.

10 Устойчивость мембраны эритроцитов к тканевой ишемии у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и ее связь с факторами эндогенной природы /А. С. Сергеева, Ю. И. Пивоваров, Т. Е. Курильская, Э. Э. Кузнецова //Рос. кардиол. журн. – 2014. – №11 (115). – С. 13-18.

11 Физико-химические свойства эритроцитов и уровень мембраносвязанного гемоглобина у больных хронической обструктивной болезнью легких /Л. Е. Муравлёва, В. Б. Молотов-Лучанский, Р. Е. Бакирова и др. //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – №16. – С. 201-202.

12 Эритроциты как регуляторы сосудистого тонуса /О. G. Luneva, S. V. Sidorenko, G. V.

Maksimov et al. //Биологические мембраны. – 2015. – Т. 32. – С. 223-234.

13 Binding of Erythrocyte Hemoglobin to the Membrane to Realize Signal-Regulatory Function /O. V. Kosmachevskaya, E. I. Nasybullina, V. N. Blindar, A. F. Topunov //Applied Biochemistry and Microbiology. – 2019. – V. 55. – P. 83-98.

14 Dutra F. F. Heme on innate immunity and inflammation /F. F. Dutra, M. T. Bozza // Front. Pharmacol. – 2014. – V. 115. – P. 89-93.

15 Gladwin M. T. Evidence mounts that nitrite contributes to hypoxic vasodilation in the human circulation //Circulation. – 2008. – V. 117. – P. 594-597.

16 McMillan D. C. Lipids versus proteins as major targets of pro-oxidant, direct-acting hemolytic agents /D. C. McMillan, C. L. Powell, Z. S. Bowman et al. //Toxicological Sciences. – 2005. – V. 88. – P. 274-283.

17 Membrane-binding hemoglobin in erythrocytes of women with pregnancy complications /D. Vazemiller, D. Omertaeva, I. Beinikova et al. //The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive. – 2019. – V. 234. – e33-e34.

18 Mohanty J. G. Red blood cell oxidative stress impairs delivery and induces red blood cell aging /J. G. Mohanty, E. Nagababu, J. M. Rifkind // Frontiers in Physiology. – 2014. – V. 5. – P. 84.

19 Oxidized proteins and activity of the Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-exchanger in erythrocytes of patients with acute alcohol intoxication /L. Demidchik, Ye. Kolesnikova, L. Muravlyova et al. //Acta Biochimica Polonica. – 2019. – V. 66. – P. 351-354.

20 Ramdani G. ATP, an extracellular signaling molecule in red blood cells: a messenger for malaria? /G. Ramdani, G. Langsley //Biomed. J. – 2014. – V. 37(5). – P. 284-292.

21 Reversible binding of hemoglobin to band 3 constitutes the molecular switch that mediates O<sub>2</sub> regulation of erythrocyte properties /H. Chu, M. M. McKenna, N. A. Krump et al. //Blood. – 2016. – V. 128 (23). – P. 2708-2716.

22 Salhany J. M. Kinetics of reaction of nitrite with deoxy hemoglobin after rapid deoxygenation or predeoxygenation by dithionite measured in solution and bound to the cytoplasmic domain of Band 3 (SLC4A1) //Biochemistry. – 2008. – V. 47. – P. 6059-6072.

23 Stamler J. SNO-hemoglobin and hypoxic vasodilation /J. Stamler, D. Singel, C. Piantadosi // Nat. Med. – 2008. – V. 14. – P. 1008-1009.

#### REFERENCES

1 Vlijanie raznyh urovnej membranosvjazannogo gemoglobina na kolichestvennoe sodержание belkov membrany jericitov i ih vzaimosvjaz' u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni'ju /Je.

Je. Kuznecova, Ju. I. Pivovarov, I. V. Babushkina i dr. //Mezhdunar. zhurn. prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. – 2016. – №6. – S. 480-484.

2 Dinamika urovnja membranosvjazannogo gemoglobina jeritocitov v otvet na ishemiju u bol'nyh ishemicheskoj bolezni serdca s razlichnoj pochechnoj funkcij /E. S. Chujko, G. M. Orlova, L. B. Korjakina i dr. //Sib. med. zhurn. – 2011. – №5. – S. 19-21.

3 Kosmachevskaja O. V. Gemoglobin kak nositel' biologicheskogo signala /O. V. Kosmachevskaja, A. F. Topunov //Mater. mezhdunar. konf. «Informacionnye tehnologii v medicine, biologii, farmakologii i jekologii». – Gurzuf, 2018. – S. 159-163.

4 Membranosvjazannyj gemoglobin i metgemoglobin jeritocitov u bol'nyh ishemicheskoj bolezni serdca /E. S. Chujko, G. M. Orlova, Je. Je. Kuznecova, V. G. Gorohova //JeNI Zabajkal'skij medicinskij vestnik. – 2015. – №3. – S. 9-12.

5 Membranosvjazannyj gemoglobin kak potencial'nyj diagnosticheskij pokazatel' /Je. I. Nasybullina, O. V. Kosmachevskaja, V. N. Blindar' i dr. //Mater. mezhdunar. konf. «Informacionnye tehnologii v medicine, biologii, farmakologii i jekologii». – Gurzuf, 2017. – S. 44-50.

6 Mishina N. A. Osobennosti strukturno-funkcional'nyh svojstv jeritocitov u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih: Dis. ...kand. med. nauk. – M., 2011. – 173 s.

7 Modificirovannye belki v jeritocitah krovi beremennyh zhenshhin s gestozom i arterial'noj gipertenzij /L. E. Muravljova, V. B. Molotov-Luchanskij, R. E. Bakirova i dr. //Tez. dokl. VII mezhdunar. foruma kardiologov i terapevtov. – M., 2018. – S. 193.

8 Reakcija membrany jeritocitov u bol'nyh stenokardiej naprjazhenija i gipertonicheskoj bolezni pri kratkovremennoj ishemii /Ju. I. Pivovarov, Je. Je. Kuznecova, L. B. Korjakina i dr. //Tromboz, gemostaz i reologija. – 2013. – №2 (54). – S. 39-45.

9 Uroven' membranosvjazannogo gemoglobina i belki membrany jeritocitov u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni, oslozhennoj i ne oslozhennoj metabolicheskim sindromom /Ju. I. Pivovarov, Je. Je. Kuznecova, V. G. Gorohova i dr. //Bjul. Vost.-Sib. nauch. Centra Sib. ot-ija Ros. akad. med. nauk. – 2016. – T. 1, №4. – S. 61-67.

10 Uстойчивost' membrany jeritocitov k tkanevoj ishemii u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni i ishemicheskoj bolezni serdca i ee svjaz' s faktorami jendogennoj prirody /A. S. Sergeeva, Ju. I. Pivovarov, T. E. Kuril'skaja, Je. Je. Kuznecova //Ros. kardiolog. zhurn. – 2014. – №11 (115). – S. 13-18.

11 Fiziko-himicheskie svojstva jeritocitov i uroven' membranosvjazannogo gemoglobina u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih /L. E. Muravljova, V. B. Molotov-Luchanskij, R. E.

Bakirova i dr. //Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. – 2017. – №16. – S. 201-202.

12 Jeritocity kak regulatory sosudistogo tonusa /O. G. Luneva, S. V. Sidorenko, G. V. Maksimov et al. //Biologicheskie membrany. – 2015. – T. 32. – C. 223-234.

13 Binding of Erythrocyte Hemoglobin to the Membrane to Realize Signal-Regulatory Function /O. V. Kosmachevskaja, E. I. Nasybullina, V. N. Blindar, A. F. Topunov //Applied Biochemistry and Microbiology. – 2019. – V. 55. – P. 83-98.

14 Dutra F. F. Heme on innate immunity and inflammation /F. F. Dutra, M. T. Bozza //Front. Pharmacol. – 2014. – V. 115. – P. 89-93.

15 Gladwin M. T. Evidence mounts that nitrite contributes to hypoxic vasodilation in the human circulation //Circulation. – 2008. – V. 117. – P. 594-597.

16 McMillan D. C. Lipids versus proteins as major targets of pro-oxidant, direct-acting hemolytic agents /D. C. McMillan, C. L. Powell, Z. S. Bowman et al. //Toxicological Sciences. – 2005. – V. 88. – P. 274-283.

17 Membrane-binding hemoglobin in erythrocytes of women with pregnancy complications /D. Vazenmiller, D. Omertaeva, I. Beinikova et al. //The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive. – 2019. – V. 234. – e33-e34.

18 Mohanty J. G. Red blood cell oxidative stress impairs delivery and induces red blood cell aging /J. G. Mohanty, E. Nagababu, J. M. Rifkind //Frontiers in Physiology. – 2014. – V. 5. – P. 84.

19 Oxidized proteins and activity of the Cl-/HCO<sub>3</sub>-exchanger in erythrocytes of patients with acute alcohol intoxication /L. Demidchik, Ye. Koleznikova, L. Muravlyova et al. //Acta Biochimica Polonica. – 2019. – V. 66. – P. 351-354.

20 Ramdani G. ATP, an extracellular signaling molecule in red blood cells: a messenger for malaria? /G. Ramdani, G. Langsley //Biomed. J. – 2014. – V. 37(5). – P. 284-292.

21 Reversible binding of hemoglobin to band 3 constitutes the molecular switch that mediates O<sub>2</sub> regulation of erythrocyte properties /H. Chu, M. M. McKenna, N. A. Krump et al. //Blood. – 2016. – V. 128 (23). – P. 2708-2716.

22 Salhany J. M. Kinetics of reaction of nitrite with deoxy hemoglobin after rapid deoxygenation or predeoxygenation by dithionite measured in solution and bound to the cytoplasmic domain of Band 3 (SLC4A1) //Biochemistry. – 2008. – V. 47. – P. 6059-6072.

23 Stamler J. SNO-hemoglobin and hypoxic vasodilation /J. Stamler, D. Singel, C. Piantadosi //Nat. Med. – 2008. – V. 14. – P. 1008-1009.

Поступила 13.09.2019 г.

*L. Ye. Muravlyova, V. B. Molotov-Luchanskiy, D. A. Klyuev, S. S. Zhumakayeva, D. Ye. Omertayeva, D. V. Vazenmiller, N. V. Yepifantseva, V. V. Lee, Ye. K. Bekov*  
**MEMBRANE BOUND HEMOGLOBIN IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS**  
*Karaganda medical university (Karaganda, Republic of Kazakhstan)*

The purpose of this review is to analyze scientific data devoted to the research of membrane-bound hemoglobin in normal and pathological conditions. The binding of hemoglobin to the erythrocyte membrane can be either reversible or irreversible. The main binding site is 3 band protein. The reversible binding of hemoglobin to the erythrocyte membrane is a physiological process and plays an important role in the regulation of carbohydrate metabolism, the release of signal adenosine triphosphoric acid, the regulation of vascular tone, and maintaining the structural integrity of the membranes. The hypotheses of hemoglobin participation in the regulation of capillary blood flow are briefly considered. Irreversible binding of hemoglobin to the membrane occurs under conditions of pathology. It induces processes such as dysregulation of carbohydrate metabolism, the development of oxidative stress, impaired structure and function of membranes and the cytoskeleton, the formation of an aging signal, etc. Studies of membrane-bound hemoglobin in some pathological conditions have begun (angina pectoris, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, gestosis and anemia of pregnant women and patients with cancer). The definition of membrane-bound hemoglobin is proposed for assessing the resistance of red blood cells to tissue hypoxia, local ischemia, and the structural and functional state of red blood cell membranes.

*Key words:* membrane-bound hemoglobin, red blood cells, reversible, irreversible binding, role in normal and pathological conditions

*Л. Е. Муравлева, В. Б. Молотов-Лучанский, Д. А. Ключев, С. С. Жумакаев, Д. Е. Омертаев, Д. В. Вазенмиллер, Н. В. Эпифанцева, В. В. Ли, Е.Б. Беков*  
**МЕМБРАН-АССОЦИАЦИЯЛАНҒАН ГЕМОГЛОБИН НОРМАЛЬДЫ ЖӘНЕ ПАТОЛОГИЯЛЫҚ ЖАҒДАЙЛАРДА**  
*Қарағанды медициналық университеті (Қарағанды, Қазақстан)*

Қалыпты және патологиялық жағдайда мембранамен байланысқан гемоглобинді зерттеу бойынша әдебиеттерге талдау. Гемоглобиннің эритроцит мембранасымен байланысы қайтымды немесе қайтымсыз болуы мүмкін. Негізгі байланыстыратын орын-белок 3 жолақ. Гемоглобинді эритроцит мембранасына қайтадан байланыстыру физиологиялық процесс болып табылады және көмірсулар алмасуын реттеуде, аденозин трифосфор қышқылының сигналын шығаруда, тамырлардың тонусын реттеуде және мембраналардың құрылымдық тұтастығын сақтауда маңызды рөл атқарады. Гемоглобиннің капиллярлық қан ағымын реттеуге қатысуы туралы гипотезалар қысқаша қарастырылады. Гемоглобиннің мембранамен қайтымсыз байланысы патология жағдайында пайда болады. Онда көмірсулар алмасуының бұзылуы, тотығу стрессінің дамуы, мембраналар мен цитоскелет құрылымының бұзылуы, қартаю сигналының қалыптасуы және т.б. сияқты процестер жүреді. Кейбір патологиялық жағдайларда мембранамен байланысқан гемоглобинді зерттеу басталды (стенокардия, гипертония, созылмалы обструктивті өкпе ауруы, жүкті әйелдердің гестозы және анемиясы, ісіктердің өсуі). Эритроциттердің тіндік гипоксияға, жергілікті ишемияға және эритроциттердің мембраналарының құрылымдық және функционалды жағдайына тұрақтылығын бағалау үшін мембранаға байланған гемоглобиннің диагностикалық анықтамасы ұсынылады.

*Кілт сөздер:* мембранамен байланысқан гемоглобин, эритроциттер, қайтымды, қайтымсыз байланысу, қалыпты және патологиялық жағдайдағы рөлі