

temperature distribution, which changes in the presence of pathologies, the acceptance of medicinal preparations, carrying out stress tests, and during the natural thermoregulation of the organism. With the help of infrared thermography, it is possible to detect and recognize many pathological changes at an early, pre-clinical stage. The visualized temperature radiation in the complex diagnosis of the disease additionally provides important information on the presence and severity of inflammatory processes and provides an opportunity to assess the effectiveness of conservative treatment. In medicine, the thermal imager is indispensable for absolutely safe and non-contact inspection of the patient. The current level of development of thermal imaging technology in the world allows medical professionals to make reliable diagnosis of a wide range of diseases, which is the reason for the active introduction of thermography into clinical practice, along with other modern methods that exist in the arsenal of doctors: mammography, computed tomography, magnetic resonance imaging and ultrasound scan.

УДК 616.008.379-008.64.155.1

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

## **ФОРМИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ СИСТЕМНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ**

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

*Метаболические нарушения в организме, повышающие риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, объединяются термином метаболический синдром. Инсулинорезистентность, как принято, является основой синдрома, хотя его развитие определяется многими патологическими компонентами, включая воспаление, окислительный стресс и нарушение гемореологии вследствие увеличения степени агрегации эритроцитов. В последние годы достигнуто подтверждение положения о том, что дефект в физиологии эритроцитов может вносить вклад в микро- и макрососудистые заболевания. Способность инсулина влиять на активность протеинкиназ и фосфатаз в различных клетках, включая эритроциты, ограничена у пациентов с резистентностью к инсулину. Эти дисфункции становятся объектом внимания для исследования возможности разработки новой терапевтической стратегии при лечении метаболического синдрома и диабета 2-го типа.*

Ключевые слова: метаболический синдром, диабет, гемореология, эритроциты.

Метаболический синдром (МС) представляет собой набор факторов, которые в совокупности повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2-го типа из-за пагубных последствий увеличения веса, малоподвижного образа жизни и атерогенного питания. Синдром характеризуется абдоминальным ожирением, атерогенной дислипидемией, гипертензией, резистентностью к инсулину и гипергликемией, а также протромботическим и провоспалительным состоянием [45;46;51].

Окислительный стресс и воспаление являются ключевыми факторами среди патологий МС, взаимостимуляция которых создает синергический вклад при инициации и прогрессировании каждой компоненты МС [7]. Жировая ткань тучных людей содержит повышенное количество макрофагов, которые после активации производят основную часть провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$  и IL-6. Адипоциты выделяют различные цитокины, включая ингибитор активатора плазминогена-1, TNF- $\alpha$ , лептин и адипонектин, дисрегуляция которых способствует патогенезу ожирения. Хроническое воспаление, связанное с висцеральным ожирением, вызывает изменение метаболизма липопротеинов и развитие инсулинорезистентности в печени. Указанные нарушения в сочетании с последствиями гипергликемии и гиперинсулинемии в со-

судистой сети и тканевой микроциркуляции приводят к дисфункции эндотелия и провоспалительному состоянию, что в комбинации приводит к ускорению атерогенеза [45].

При метаболическом синдроме отмечается повышенная вязкость крови вследствие уменьшения деформируемости и увеличения агрегируемости эритроцитов, которые определяются комбинированными эффектами ожирения, инсулинорезистентности и гипергликемии. Кроме того, была обнаружена значительная связь измененной гемореологии с хроническим воспалением и окислительным стрессом, что в сумме вызывает нарушение гемодинамики и может приводить к развитию тромбоемболических и атеро-тромботических осложнений у пациентов с МС [2;11;20;21;22;39;44]. Отмечалось, что гемореологические нарушения при гипертензии способствуют увеличению периферического сопротивления, вызывающему усиление гипертензии, нарушение периферической перфузии и переноса кислорода в ткани [12]. Изменение реологических характеристик эритроцитов коррелируют с тяжестью гипертензии, но не с вязкостью крови и плазмы [15]. Высказано предположение о том, что изменение данных свойств эритроцитов может служить фактором риска развития МС [47].

Метаболизм эритроцитов является состав-

ной частью гомеостаза организма, а также субъектом гомеостатической регуляции и во многом отражает изменения метаболизма, которые происходят в органах и тканях при различных заболеваниях [5]. Однако при прогрессировании болезней может отмечаться дисфункция эритроцитов, связанная с изменением метаболизма и реологических характеристик, которые приводят к нарушению гемодинамики и развитию сосудистой патологии [48]. В данном случае возникает вопрос – может ли коррекция внутренней и системной дисфункции эритроцитов предупредить развитие сосудистых осложнений и МС.

При трансфузии эритроцитов не всегда нормализуется гемодинамика и поставка кислорода тканям, что может быть связано с недостаточным уровнем 2,3-ДФГ или АТФ. В системе микроциркуляции АТФ высвобождается из эритроцитов, связывается с рецепторами на эндотелиальных клетках и стимулирует производство оксида азота (NO), что способствует дилатации микрососудов, перфузии тканей и поставке кислорода [50]. До 10% глутатиона в эритроцитах находится в состоянии нитрозоглутатиона, посредством которого происходит образование других нитрозотиолов, в том числе нитрозогемоглобина. Глутатион может регенерировать NO и тем самым выполнять буферную функцию в качестве резервного источника NO. При низком давлении кислорода нитрозогемоглобин, связываясь с белком полосы 3 посредством реакции транснаитрозилирования, передает молекулу NO на SH-группу данного белка с последующим высвобождением NO плазмы. Кроме того, белок полосы 3 опосредует высвобождение в плазму нитрозотиолов, которые поставляют NO в эндотелиальные клетки и, таким образом, система нитрозотиолов эритроцитов обеспечивает значительный вклад в дилатацию микрососудов тканей. Падение уровня глутатиона в эритроцитах приводит к уменьшению количества нитрозогемоглобина. Такие эритроциты теряют способность к релаксации сосудов [34]. Весомая доля осложнений, которые возникают при переливании эритроцитов, при нормальном уровне АТФ и 2,3-ДФГ может быть связана с нарушением в системе нитрозотиолов из-за недостатка глутатиона [14].

При диабете 2 типа и в преддиабетический период гипергликемия производит гликозилирование белков эритроцитов, вызывает истощение глутатиона и индуцирует окислительный стресс, что в сумме приводит к нарушению деформируемости эритроцитов и ингибированию высвобождения АТФ в микроциркуляторное русло. Это является патогенным фактором данного заболевания и отрицательно влияет на периферическое кровообращение и может способствовать развитию микроангиопатий, атеросклероза и тромботических осложнений [33;38;41;43], что подтверждает положение о том, что дефект в

физиологии эритроцитов может вносить вклад в сосудистые заболевания [42].

В преддиабетический период микрососудистая дисфункция коррелирует с уровнями инсулина в плазме, а не с глюкозой в крови. Гиперинсулинемия способствует микрососудистым заболеваниям в скелетных мышцах, препятствуя высвобождению АТФ из эритроцитов [41]. При проведении теста на толерантность к глюкозе у пациентов с подозрением на сахарный диабет показано, что усиление агрегации эритроцитов не коррелировало с повышением уровня глюкозы в крови и могло быть связано с гиперинсулинемией [26]. Кроме того, *in vitro* установлено, что инсулин приводит к повышению степени агрегации эритроцитов, но не влияет на деформируемость клеток [13].

Лечение метаболического синдрома основывается на снижении веса тела, повышении физической активности и диетпитании. В то же время, фармакологическая терапия гипергликемии, дислипидемии и гипертензии необходимы в большинстве случаев. Для лечения обычно требуется несколько агентов, одновременное влияние которых на несколько факторов риска может значительно снизить частоту сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с метаболическим синдромом и предупредить развитие диабета 2-го типа [45;46;51]. Диетическое питание тучных пациентов с ожирением в течение 3-х месяцев не снижает показатель агрегации эритроцитов, хотя и способствует ослаблению протромботического состояния [40]. Терапия статинами подобных пациентов может обеспечить уменьшение агрегации эритроцитов и оптимизацию липидного состава плазмы [32]. Инсулинорезистентность и гипергликемия при МС и диабете 2-го типа предполагает использование гипогликемических препаратов, включая пиоглитазон, который повышает чувствительность тканей к инсулину и метформин, который ингибирует глюконеогенез в печени [37]. Показано, что метформин восстанавливает антиоксидантный статус в эритроцитах старых крыс после кратковременного лечения (4 недели) [16]. Кроме того, метформин обладает антигликозилирующим действием в отношении эритроцитов и моноцитов [1]. Вместе с тем терапия пациентов пиоглитазоном (38 месяцев) приводит к снижению уровня эритроцитов и гемоглобина, которые не восстанавливались после остановки лечения и наблюдения в течение 10 месяцев, что связано с устойчивым действием тиазолидиндионов на систему гемопозеза [28].

В последние годы внимание исследователей переключилось на другие механизмы, которые вносят значительный вклад в патогенез МС. Предполагается использование новых классов гипогликемических агентов, включая агонисты рецептора G-белка и активаторы глюкокиназы, а также ингибиторы ферментов гликогенфосфоорилазы и различных тирозинфосфатаз [35].

Перспективної можеютись розробка терапевтичної стратегії, основаної на механізмах, зв'язаних з функціонуванням тирозинкінази і тирозинфосфатази, так як їх активність модифікується інсуліном, діяльність якого обмежено у пацієнтів з резистентністю до інсуліну [17;18;19;27;29;35].

Високі концентрації глюкози порушують фосфорилування рецепторів інсуліну і активацію протеинтирозинкінази в деяких клітках, включаючи фібробласти. Було висказано передположення, що індукційоване гіперглікемією порушення активації рецепторної кінази може слугувати мішенню для терапевтичного впливу [24]. Протеинтирозинфосфатаза 1В (РТР-1В) – фермент, який дефосфорилує рецептори інсуліну і представляється як негативний регулятор для інсуліну. Активність РТР-1В збільшується при резистентності до інсуліну і у пацієнтів з ожирінням і МС. Лікування мишей з моделлю діабета інгібіторами РТР-1В показало нормалізацію контролю глюкози крові, покращену чутливість до інсуліну і стимуляцію ліпогенезу в жировій тканині [23]. Данні інгібітори перспективні як пероральні агенти, які можуть забезпечити стратегію лікування діабету 2 типу, ожиріння і МС [10]. С іншої сторони, інсулінова активація протеинтирозинкінази рецепторів інсуліну в еритроцитах не порушується при діабеті 2-типу і не підвладна впливу гіперглікемії [25]. Однак активність кислоти тирозинфосфатази цитозоля (КТФ) значно вище у діабетиків (тип 1,2), ніж у нормальних суб'єктів. Крім того, імітація гіперглікемії з використанням еритроцитів нормальних суб'єктів викликає стимуляцію КТФ. Разом з тим, інсулін в концентрації вище фізіологічного рівня (1 мМЕ/мл) інгібує КТФ еритроцитів звичайних суб'єктів [29]. НАДН-редуктаза мембран еритроцитів залежить від гліколізу і значно активується високим рівнем інсуліну (1 мМЕ/мл), але не підвладна впливу гіперглікемії в еритроцитах нормальних суб'єктів. Разом з тим, активність НАДН-редуктази була значно нижче у діабетиків (тип-1,2), ніж у нормальних індивідуумів. Автори зробили висновок про те, що діабетичні розлади зв'язані з змінами активності НАДН-редуктази і КТФ, яка може грати роль в модифікації гліколітичної швидкості через контроль фосфорилування інсулінових рецепторів [29].

Зміна ступеня фосфорилування трансмембранного білка смуги 3 (БП-3) еритроцитів може призводити до зміні швидкості гліколізу, а також до модифікації окислювально-відновительного балансу і гемореології еритроцитів [4;9;36;49;53]. Гліколітичні ферменти організовані в мембранні комплекси на цитоплазматичному фрагменті БП-3, а при фосфорилуванні даного фрагмента

ферменти диссоціюють і активуються [8]. Активність ферментів контролю фосфорилування і гліколізу модифікується інсуліном і змінюється при діабеті [29;30;31;49]. Інсулін, зв'язуючись з рецепторами на мембранах еритроцитів, викликає фосфорилування тирозинових залишків в декількох білках і значно збільшує швидкість гліколізу за рахунок активації ключового гліколітичного фермента фосфофруктокінази. Автори роботи передположили, що цей регуляторний механізм може бути придушено у пацієнтів з діабетом [49]. РТР-1В асоційована з БП-3 і може грати певну роль в функції даного білка в еритроцитах, як і в інших клітках, які мають білки, аналогічні БП-3 [52]. Крім того, в цитозолі еритроцитів присутні тирозинфосфатази SHP-1 і SHP-2 [6]. Фосфорилування БП-3, викликане обробкою еритроцитів перванадатом (інгібітор РТР-1В, інсуліноміметик), значно збільшує взаємодію БП-3 з цитозольною тирозинфосфатазою SHP-2 паралельно з транслокацією її в мембрану еритроцитів. Ці данні вказують на кооперацію мембранної і цитозольної тирозинкінази в регуляції фосфорилування БП-3 [3].

Слідовачно, данні літератури вказують на те, що тирозинові фосфатази кліток різних тканин, а також еритроцитів можуть бути мішенями при розробці терапевтичної стратегії лікування хворих при метаболічному синдромі і сахарному діабеті 2-го типу з використанням лікарських засобів на основі інгібіторів данних ферментів. Суммування представлених данних дає можливість зробити наступне передположення. Еритроцити можуть бути об'єктом впливу фармакологічних агентів для корекції їх внутрішньої і системної дисфункції з метою запобігання формування судинних ускладнень. Данне передположення ґрунтується на тому, що інгібування тирозинфосфатази еритроцитів при вказаних захворюваннях може призводити до підвищення ступеня фосфорилування рецепторів інсуліну і білка смуги-3, а також до активації транспорту глюкози і стимуляції гліколізу. Прискорення клітинного метаболізму забезпечить нормалізацію рівня головних сполучень (2,3-ДФГ, АТФ, глутатіон), які необхідні для підтримання нормальних реологічних характеристик еритроцитів, а також рівня нітросполучень, що в сумі забезпечить здійснення еритроцитами функцій регуляції судинного тону і постачання кислорода тканинам. Зниження в'язкості крові, а також постачання еритроцитами вазодилаторів (АТФ і нітросполучення) в систему мікроциркуляції в тканинах забезпечить нормалізацію системної гемодинаміки і, слідовачно, функціонування судин з запобіганням розвитку ангіопатії.

**Заключение**

Таким образом, коррекция внутренней дисфункции эритроцитов с использованием лекарственных средств на основе ингибиторов тирозинфосфатаз может обеспечивать восстановление гемодинамики, функции сосудов и предупредить развитие метаболического синдрома и диабета 2-го типа. Вероятно, функциональное состояние протеинкиназ и фосфатаз различных клеток может в значительной степени определять чувствительность тканей к инсулину.

**Литература**

1. Adeshara K. Antiglycation and cell protective actions of metformin and glipizide in erythrocytes and monocytes / K. Adeshara, R. Tupe // *Mol Biol Rep.* – 2016. – Vol. 43, № 3. – P. 195–205.
2. Aloulou I. The hemorheological aspects of the metabolic syndrome are a combination of separate effects of insulin resistance, hyperinsulinemia and adiposity / I. Aloulou, E. Varlet-Marie, J. Mercier, J.F. Brun // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2006. – Vol. 35, № 1-2. – P. 113–119.
3. Bordin L. Band 3 is an anchor protein and a target for SHP-2 tyrosine phosphatase in human erythrocytes / L. Bordin, A.M. Brunati, A. Donella-Deana, [et al.] // *Blood.* – 2002. – Vol. 100, № 1. – P. 276–282.
4. Bordin L. Band 3 tyrosine phosphorylation in normal and glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient human erythrocytes / L. Bordin, F. Zen, F. Ion-Popa, [et al.] // *Mol Membr Biol.* – 2005. – Vol. 22, № 5. – P. 411–420.
5. Bosman G.J. The involvement of erythrocyte metabolism in organismal homeostasis in health and disease / G.J. Bosman // *Proteomics Clin Appl.* – 2016. – Vol. 10, № 8. – P. 774–777.
6. Bragadin M. SHP-1 tyrosine phosphatase in human erythrocytes. / M. Bragadin, F. Ion-Popa, G. Clari, L. Bordin // *Ann N Y Acad Sci.* – 2007. – Vol. 1095. – P. 193–203.
7. Bryan S. Redox-inflammatory synergy in the metabolic syndrome / S. Bryan, B. Barezgay, D. Spicer, [et al.] // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2013. – Vol. 91, № 1. – P. 22–30.
8. Campanella M.E. Assembly and regulation of a glycolytic enzyme complex on the human erythrocyte membrane / M.E. Campanella, H. Chu, P.S. Low // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2005. – Vol. 102, № 7. – P. 2402–2407.
9. Castagnola M., Messana I., Sanna M.T., Giardina B. Oxygen-linked modulation of erythrocyte metabolism: state of the art / M. Castagnola, I. Messana, M.T. Sanna, B. Giardina // *Blood Transfus.* – 2010. – Vol. 8, № 3. – P. s53–58.
10. Chen Y.T. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 2-ethyl-5-phenylthiazole-4-carboxamide derivatives as protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors with improved cellular efficacy / Y.T. Chen, C.L. Tang, W.P. Ma, [et al.] // *Eur J Med Chem.* – 2013. – Vol. 69. – P. 399–412.
11. Cho Y.I. Hemorheological disorders in diabetes mellitus / Y.I. Cho, M.P. Mooney, D.J. Cho // *J Diabetes Sci Technol.* – 2008. Vol. 2, № 6. – P. 1130–1138.
12. Cicco G. Red blood cell (RBC) deformability, RBC aggregability and tissue oxygenation in hypertension / G. Cicco, A. Pirrelli // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 1999. – Vol. 21, № 3-4. – P. 169–177.
13. Cinara L. In vitro effect of insulin on rats erythrocytes rheological behavior / L. Cinara, A. Bollini, C. Gayol Mdel, G.N. Hernández // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2006. – Vol. 35, № 3. – P. 367–373.
14. D'Alessandro A. Metabolomics of AS-5 RBC supernatants following routine storage / A. D'Alessandro, K.C. Hansen, C.C. Silliman, [et al.] // *Vox Sang.* – 2015. – Vol. 108, №2. – P. 131–140.
15. Fu G.X. Erythrocyte rheological properties but not whole blood and plasma viscosity are associated with severity of hypertension in older people / G.X. Fu, M. Ji, L.Z. Han, [et al.] // *Z Gerontol Geriatr.* – 2017. – Vol. 50, № 3. – P. 233–238.
16. Garg G. Metformin Alleviates Altered Erythrocyte Redox Status During Aging in Rats. / G. Garg, S. Singh, A.K. Singh, S.I. Rizvi // *Rejuvenation Res.* – 2017. – Vol. 20, № 1. – P. 15–24.
17. Gloria-Bottini F. Cytosolic low molecular weight protein-tyrosine phosphatase activity and clinical manifestations of diabetes / F. Gloria-Bottini, E. Bottini // *Am J Med Sci.* – 2014. - Vol. 347, № 2. – P. 147–150.
18. Goldstein B.J. Role of insulin-induced reactive oxygen species in the insulin signaling pathway / B.J. Goldstein, K. Mahadev, X. Wu, [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2005. – Vol. 7, № 7-8. – P. 1021–1031.
19. Gurzov E.N. Protein tyrosine phosphatases: molecular switches in metabolism and diabetes / E.N. Gurzov, W.J. Stanley, T.C.

- Brodnicki, H.E. Thomas // *Trends Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 26, № 1. – P. 30–39.
20. Gyawali P. Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome. / P. Gyawali, R.S. Richards, D.L. Hughes, P. Tinley // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2014. – Vol. 57, № 1. – P. 73–83.
21. Gyawali P. Association of altered hemorheology with oxidative stress and inflammation in metabolic syndrome / P. Gyawali, R.S. Richards // *Redox Rep.* – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 139–144.
22. Gyawali P. Association of abnormal erythrocyte morphology with oxidative stress and inflammation in metabolic syndrome / P. Gyawali, R.S. Richards, P.T. Bwititi, E.U. Nwose // *Blood Cells Mol Dis.* – 2015. – Vol. 54, № 4. – P. 360–363.
23. Johnson T.O. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for diabetes / T.O. Johnson, J. Ermolieff, M.R. Jirousek // *Nat Rev Drug Discov.* – 2002. – Vol. 1. – P. 696–709.
24. Kellere M. Troglitazone prevents glucose-induced insulin resistance of insulin receptor in rat-1 fibroblasts / M. Kellere, G. Kroder, S. Tippmer, [et al.] // *Diabetes.* – 1994. – Vol. 43. –P. 447–453.
25. Klein H.H. Insulin activation of insulin receptor kinase in erythrocytes is not altered in non-insulin-dependent diabetes and not influenced by hyperglycemia / H.H. Klein, R. Müller, M. Drenckhan [et al.] // *J Endocrinol.* – 2000. – Vol. 166, № 2. – P. 275–281.
26. Koltai K. The effect of blood glucose levels on hemorheological parameters, platelet activation and aggregation in oral glucose tolerance tests / K. Koltai, G. Feher, G. Kesmarky, [et al.] // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2006. – Vol. 35, № 4. – P. 517–525.
27. Levina A. Metal-based anti-diabetic drugs: advances and challenges / A. Levina, P.A. Lay // *Dalton Trans.* – 2011. – Vol. 40, № 44. – P. 11675–11686.
28. Lin K.D. Residual effect of reductions in red blood cell count and haematocrit and haemoglobin levels after 10-month withdrawal of pioglitazone in patients with Type 2 diabetes / K.D. Lin, M.Y. Lee, C.C. Feng, [et al.] // *Diabet Med.* – 2014. – Vol. 31, № 11. – P. 1341–1349.
29. Marques F. Insulin and high glucose modulation of phosphatase and reductase enzymes in the human erythrocytes: a comparative analysis in normal and diabetic states / F. Marques, M.E. Crespo, Z.I. Silva, M. Bicho // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2000 – Vol. 47, № 3. – P. 191–198.
30. Marques F. Insulin activation of NADH ferricyanide reductase in human erythrocytes is mediated by the insulin receptor tyrosine kinase: a comparative study in normal and diabetic states / F. Marques, M.E. Crespo, O. Pantaleão, M. Bicho // *Redox Rep.* – 1996. – Vol. 2, № 6. – P. 373–378.
31. Marques F. Control of NADH ferricyanide reductase activity in the human erythrocyte by somatotrophin and insulin / F. Marques, M.E. Crespo, M. Bicho // *Redox Rep.* – 1995. – Vol. 1, № 2. – P. 113–117.
32. Medvedev I.N. Erythrocyte aggregation in patients with arterial hypertension and dyslipidemia treated with pravastatin / I.N. Medvedev, I.A. Skoriatina // *Klin Med (Mosk).* – 2014. – Vol. 92, № 11. – P. 34–38.
33. Nwose E.U. Atherothrombosis and oxidative stress: the connection and correlation in diabetes / E.U. Nwose, H.F. Jelinek, R.S. Richards, [et al.] // *Redox Rep.* – 2009. – Vol. 14, № 2. – P. 55–60.
34. Reynolds J.D. S-nitrosohemoglobin deficiency: a mechanism for loss of physiological activity in banked blood / J.D. Reynolds, G.S. Ahearn, M. Angelo, [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2007. – Vol. 104, № 43. – P. 17058–17062.
35. Rochester C.D. Novel and emerging diabetes mellitus drug therapies for the type 2 diabetes patient / C.D. Rochester, O. Akiyode // *World J Diabetes.* – 2014. – Vol. 5, № 3. –P. 305–315.
36. Saldanha C. Modulation of erythrocyte hemorheological properties by band 3 phosphorylation and dephosphorylation / C. Saldanha, A.S. Silva, S. Gonçalves, J. Martins-Silva // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2007. – Vol. 36, № 3. – P. 183–194.
37. Scherthaner G. Glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. New hope after the EMPA-REG outcome trial / G. Scherthaner, G.H. Scherthaner // *Herz.* – 2016. – Vol. 41, № 3. – P. 208–216.
38. Shin S. Rheological characteristics of erythrocytes incubated in glucose media / S. Shin, Y.H. Ku, J.S. Suh, M. Singh // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2008. – Vol. 38, № 3. – P. 153–161.
39. Singh M. Changes in erythrocyte aggregation and deformability in diabetes mellitus: a brief review / M. Singh, S. Shin // *Indian J Exp Biol.* – 2009. – Vol. 47, № 1. – P. 7–15.
40. Solá E. Erythrocyte membrane phosphatidylserine exposure in obesity / E. Solá, A. Vayá, M. Martínez, [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2009. – Vol. 17, № 2. – P. 318–322.
41. Sprague R.S. Vascular disease in pre-diabetes: new insights derived from systems biology / R.S. Sprague, M.L. Ellsworth // *Mo Med.* – 2010. – Vol. 107, № 4. – P. 265–269.
42. Sprague R.S. Reduced expression of G(i) in erythrocytes of humans with type 2 diabetes is associated with impairment of both cAMP generation and ATP release / R.S. Sprague, A.H. Stephenson, E.A. Bowles, [et al.] // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55, № 12. – P. 3588–3593.

43. Subasinghe W. Simultaneous determination of cell aging and ATP release from erythrocytes and its implications in type 2 diabetes / W. Subasinghe, D.M. Spence // *Anal Chim Acta*. – 2008. – Vol. 618, № 2. – P. 227–233.
44. Vayá A. Association between hemorheological alterations and metabolic syndrome / A. Vayá, A. Hernández-Mijares, E. Bonet, [et al.] // *Clin Hemorheol Microcirc*. – 2011. – Vol. 49, № 1-4. – P. 493–503.
45. Vykoukal D. Vascular biology of metabolic syndrome / D. Vykoukal, M.G. Davies // *J Vasc Surg*. – 2011. – Vol. 54, № 3. – P. 819–831.
46. Wagh A. Treatment of metabolic syndrome / A. Wagh, N.J. Stone // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2004. – Vol. 2, № 2. – P. 213–228.
47. Wu S. Association between erythrocyte parameters and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study / S. Wu, H. Lin, C. Zhang, [et al.] // *BMC Public Health*. – 2013. – Vol. 13, P. 989.
48. Yedgar S. The red blood cell in vascular occlusion / S. Yedgar, A. Koshkaryev, G. Barshtein // *Pathophysiol Haemost Thromb*. – 2002. – Vol. 32, № 5-6. – P. 263–268.
49. Zancan P. Regulation of human erythrocyte metabolism by insulin: cellular distribution of 6-phosphofructo-1-kinase and its implication for red blood cell function / P. Zancan, M. Sola-Penna // *Mol Genet Metab*. – 2005. – Vol. 86, № 3. – P. 401–411.
50. Zhu H. Impaired adenosine-5'-triphosphate release from red blood cells promotes their adhesion to endothelial cells: a mechanism of hypoxemia after transfusion / H. Zhu, R. Zennadi, B.X. Xu, [et al.] // *Crit Care Med*. – 2011. – Vol. 39, № 11. – P. 2478-2486.
51. Zieve F.J. The metabolic syndrome: diagnosis and treatment / F.J. Zieve // *Clin Cornerstone*. – 2004. – Vol. 6, № 3. – P. 5–13.
52. Zipser Y. Phosphotyrosine phosphatase associated with band 3 protein in the human erythrocyte membrane / Y. Zipser, N.S. Kosower // *Biochem J*. – 1996. – Vol. 314, № 3. – P. 881–887.
53. Zipser Y. Erythrocyte thiol status regulates band 3-associated phosphotyrosine phosphatase / Y. Zipser, A. Piade, N.S. Kosower // *FEBS Lett*. – 1997. – Vol. 406, № 1-2. – P. 126–130.

### Реферат

#### ФОРМУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ СИСТЕМНІЙ ДИСФУНКЦІЇ ЕРИТРОЦИТІВ

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

Ключові слова: метаболічний синдром, діабет, гемореологія, еритроцити.

Метаболічні порушення в організмі, що підвищують ризик розвитку серцево-судинних захворювань і цукрового діабету 2-го типу, об'єднуються терміном метаболічний синдром. Інсулінорезистентність, як прийнято, є основою синдрому, хоча його розвиток визначається багатьма патологічними компонентами, включаючи запалення, окислювальний стрес і порушення гемореології через збільшення ступеню агрегації еритроцитів. В останні роки досягнуто підтвердження гіпотези про те, що дефект в фізіології еритроцитів може вносити внесок у мікро- і макросудинні захворювання. Здатність інсуліну впливати на активність протеїнкіназ і фосфатаз в різних клітинах, включаючи еритроцити, обмежена у пацієнтів з резистентністю до інсуліну. Ці дисфункції стають об'єктом уваги для дослідження можливості розробки нової терапевтичної стратегії, що до лікування метаболічного синдрому і діабету 2-го типу.

### Summary

#### DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME DURING SYSTEMIC DYSFUNCTION OF ERYTHROCYTES

Ramazanov V.V., Volovelskaya Ye. L., Nipot E.E., Yershov S.S., Ershova N.A., Rudenko S.V., Bondarenko V.A.

Key words: metabolic syndrome, diabetes, hemorheology, erythrocytes.

Metabolic disorders that considerably predispose to risks of emerging cardiovascular diseases and diabetes mellitus type 2 are combined by a term 'metabolic syndrome'. Insulin resistance is commonly considered as the basis of the syndrome, although its development is determined by many pathological components, including inflammation, oxidative stress and impairment of hemorheology due to an increase in the degree of aggregation of erythrocytes. In recent years, the hypothesis that a defect in the physiology of red blood cells can contribute to micro- and macrovascular diseases has been confirmed. The ability of insulin to affect the activity of protein kinases and phosphatases in various cells, including erythrocytes in patients with insulin resistance has been found out to be limited. These dysfunctions require more attention of researches in order to explore the possibility of developing a new therapeutic strategy for the treatment of metabolic syndrome and diabetes type 2.