

<https://doi.org/10.34883/Pl.2022.11.3.009>
УДК 577.1:612.111



Пыко К.В.✉, Беспалов Ю.А., Осочук С.С.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Роль сиаловых кислот и ζ -потенциала эритроцитов в осуществлении транспорта кислорода из русла крови в жизненно важные органы и ткани: обзор современных данных

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: написание текста – Пыко К.В., Беспалов Ю.А.; редактирование текста – Осочук С.С.

Подана: 22.05.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: pykokiril@gmail.com

Резюме

Транспорт кислорода из русла крови в ткани жизненно важных органов является одним из наиболее важных факторов обеспечения энергетического баланса организма. При нарушении его развиваются изменения метаболизма и физиологического состояния организма, проявляющиеся в диапазоне от ощущения недомогания до летального исхода, что связано прежде всего с недостаточным потреблением тканями организма кислорода как конечного акцептора электрон-транспортной цепи митохондрий. Понимание и углубленное изучение этих механизмов может значительно повлиять на существующие подходы к лечению пациентов, подготовке спортсменов и разработке технологий двойного назначения, в том числе для военизированных подразделений. Одними из недостаточно полно изученных участников транспорта кислорода и энергообеспечения клеток являются сиаловые кислоты и формируемый ими ζ -потенциал эритроцитов.

В обзоре рассмотрены и обобщены современные знания о синтезе, биодegradации сиаловых кислот, их роли в посттрансляционной модификации белков, клеточных и субклеточных структур, транспорте кислорода, энергопродукции и развитии в ряде случаев не совместимых с жизнью заболеваний. Представленные данные литературы являются основой для проведения экспериментальных исследований, которые могут помочь уточнить механизмы транспорта кислорода.

Ключевые слова: дзета-потенциал, сиаловые кислоты, N-ацетилнейраминавая кислота, N-гликолилнейраминавая кислота, транспорт кислорода

Pyko K.✉, Bespalov Yu., Osochuk S.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

The Role of Sialic Acid and Red Blood Cells Zeta Potential in Oxygen Transport from Bloodstream to Vital Organs and Tissues: Review of Current Data

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: text writing – Pyko K., Bespalov Yu.; text editing – Osochuk S.

Submitted: 22.05.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: pykokiril@gmail.com

Abstract

Oxygen transport from bloodstream to tissues is an important goal in maintaining the energy balance of the body. If this balance undergoes an extreme change, it could lead to number of pathological condition from fatigue to death because tissue has lack of oxygen as the final acceptor of the electron transport chain in the mitochondria. Understanding and researching these mechanisms could bring important changes in modern treatment guidelines, athletic training or military training and invention of dual-use technology. One of the unknown factors that has an impact on oxygen delivery is sialic acid and zeta-potential.

This review examines and summarizes the current knowledge about the synthesis, biodegradation of sialic acids and the role in posttranslational modification of proteins, modification of cellular and subcellular structures, oxygen delivery, bioenergetics, organism development and how they influence the mortality rates of some diseases. The data presented are the basis for conducting experimental studies that can help to understand the mechanism of oxygen transport.

Keywords: zeta-potential, sialic acid, N-acetylneuraminic acid, N-glycolylneuraminic acid, oxygen transport

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хорошо известно, что основным энергетическим источником, обеспечивающим метаболические процессы биологических систем, является аденозинтрифосфат (АТФ). Прекращение продукции АТФ равнозначно смерти организма, а снижение ведет к развитию гипоэнергетических состояний в диапазоне от снижения работоспособности до выраженной полиорганной недостаточности. У животных и человека существует два способа продукции АТФ – субстратное и окислительное фосфорилирование [1]. При этом первый путь (субстратное фосфорилирование) менее эффективен, чем второй. В расчете на одну молекулу глюкозы в ходе субстратного фосфорилирования образуется 4 молекулы АТФ, а в ходе окислительного фосфорилирования (с учетом 3 стадий субстратного фосфорилирования) – 38 молекул АТФ. Для нормального протекания процессов окислительного фосфорилирования

необходимо достаточное количество кислорода. Именно этот факт в первую очередь определяет важность доставки кислорода в ткани.

Основным поставщиком кислорода в ткани является эритроцит. Процесс отдачи кислорода от эритроцита тканям является сложным и многоуровневым, а нарушение любого из его регуляторных звеньев способно привести к снижению активности транспорта кислорода в ткани, уменьшению продукции АТФ и увеличению количества кислорода в венозной крови [2], причем степень артериализации венозной крови коррелирует с тяжестью заболевания [3]. Одним из участников процесса переноса кислорода в ткани является отрицательный заряд эритроцитов – так называемый дзета-потенциал (ζ -потенциал), формирующийся за счет сиаловых кислот (СК), входящих в состав гликопротеинов: гликофоринов А, В, С, D, белка полосы 3 [4, 5].

■ СИАЛОВЫЕ КИСЛОТЫ

Сиаловые кислоты – это семейство соединений – производных нейраминовой кислоты, замещенных по N и O ацетильной, лактильной, метильной, сульфатной и фосфатной группами, что в итоге создает около 50 их отдельных форм. В организме человека наибольшее распространение получили два представителя сиаловых кислот – N-ацетилнейраминовая кислота (Neu5Ac) (рис. 1А) и N-гликолилнейраминовая кислота (Neu5Gc) (рис. 1В). При этом в человеческой популяции способность к биосинтезу N-гликолилнейраминовой кислоты утрачена, а обнаруживаемая в составе сиаловых кислот N-гликолилнейраминовая кислота имеет пищевое происхождение [6].

Важно отметить, что дополнительная гидроксильная группа в составе Neu5Gc изменяет ее рКа [7], делая молекулу более гидрофильной и более отрицательно заряженной по сравнению с Neu5Ac [8]. Тем самым изменение концентрации Neu5Gc способно оказывать влияние на величину ζ -потенциала. Кроме того, Neu5Gc более устойчива к действию сиалидаз [9], с чем связывают ее токсичность в отношении головного мозга и утрату способности синтезироваться в организме позвоночных [8]. С другой стороны, известно, что стареющие эритроциты содержат на 10–15% меньшее количество сиаловых кислот, чем молодые эритроциты [10], а меньшая подверженность Neu5Gc действию сиалидаз, вероятно, способна увеличить продолжительность сохранения СК в составе эритроцита и, как следствие, его ζ -потенциала и длительности

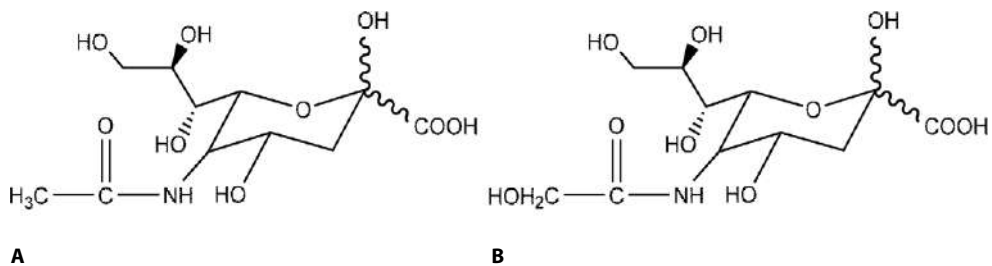


Рис. 1. Структура сиаловых кислот
Fig. 1. Sialic acid structure

циркуляции в крови. Возможно, в том числе и эта особенность лежит в основе наблюдавшегося поражения мышечной ткани в эксперименте с дефицитом Neu5Gc у мышей [11]. Также одним из механизмов, лежащих в основе мышечной дистрофии, связанной с дефицитом сиаловых кислот (СК), может быть их способность связывать свободные радикалы, образующиеся при мышечной деятельности [12]. В пользу данного механизма свидетельствует факт снижения количества СК в эритроцитах при сахарном диабете, обратно коррелирующего с активностью свободнорадикального окисления [13], а также способность СК муцина активно поглощать гидроксид-анионы (OH^-) и таким образом существенно снижать активность свободнорадикального окисления [14]. О способности СК препятствовать свободнорадикальному окислению говорят и результаты исследований, показавших, что окислению липопroteинов низкой плотности предшествует снижение в их составе СК [15]. Таким образом, изменение количества и состава СК способно повлиять на ζ -потенциал эритроцитов, их длительность циркуляции в крови и подверженность свободнорадикальному окислению.

Одним из первых этапов доставки кислорода в ткани является проникновение эритроцитов в микроциркуляторное русло, зависящее от агрегационной способности эритроцитов, детерминирующей их ζ -потенциалом [16], величина которого, согласно электрофоретическим исследованиям, в среднем составляет -15 — -16 мВ [17]. Известно, что диаметр и высота эритроцита составляют $7,1$ – $9,2$ мкм и $1,7$ – $2,4$ мкм соответственно. При этом эритроцит способен проникать в капилляры размером до 1 мкм, и для этого он должен изменить свою форму на веретенообразную, удлинясь до 23 мкм [18].

Ряд исследований свидетельствует об участии ζ -потенциала в регуляции деформируемости эритроцитов [19]. Левтов В.А. и соавторы [20] указывают на то, что создаваемого сердцем гидродинамического, а следовательно, и гидростатического давления недостаточно для проталкивания через капилляры форменных элементов крови, а измерение микровязкости крови в капиллярном вискозиметре с нейтральными и отрицательно заряженными пластиковыми капиллярами показало, что в отрицательно заряженном капилляре оно было на 18% меньше, чем в электронейтральном. Расчеты показали, что взаимодействие отрицательных зарядов эритроцитов и эндотелия капилляров создает электростатическую силу, направленную к венозному концу капилляра и обеспечивающую движение эритроцита подобно вкручивающемуся в доску шурупу. Также показано, что снижение величины ζ -потенциала уменьшает скорость продвижения эритроцитов по капилляру вплоть до развития стаза [20]. Об участии СК в формировании ζ -потенциала и увеличении гидрофильности связанных с ними молекул и надмолекулярных комплексов, а также взаимодействии с эндотелиальными клетками свидетельствуют и другие работы [21, 23]. Агрегационная способность эритроцитов оказывает значительное влияние на сосудистое сопротивление артериол, что в значительной степени проявляется при шоковых состояниях, сопровождающихся низким артериальным давлением [24]. Снижение гидростатического давления в артериолах вследствие повышенной агрегационной способности эритроцитов снижает напряжение сдвига эндотелия артериол и, как следствие, уменьшает продукцию ответственного за вазодилатацию оксида азота [25]. Кроме того, авторы указывают на важную роль отрицательно заряженного гликокаликса эндотелия в регуляции напряжения сдвига за счет взаимодействия

с отрицательно заряженными СК эритроцитов. Таким образом, не вызывает сомнения способность сиаловых кислот участвовать в деформируемости эритроцитов, их проникновении в микроциркуляторное русло, регуляции величины просвета артериол за счет влияния на продукцию оксида азота и, как следствие, предотвращении феномена артериализации венозной крови.

Известно, что активность процесса связывания кислорода гемоглобином в легких и отдачи его в тканях регулируются эффектом Вериги – Бора, связанным с конформационными переходами гемоглобина [26].

На способность отдачи кислорода эритроцитами здоровых людей также оказывают влияние микровязкость и микрополярность липидного бислоя мембран. Эти физико-химические свойства мембран зависят от обеспеченности эссенциальными полиненасыщенными жирными кислотами, а при их недостатке – от величины перекисной модификации компонентов мембраны [27, 28]. Ранее нами были опубликованы данные компьютерного моделирования трехмерной структуры мембран-ассоциированного белка полосы 3 (анионного транспортера) при его модификации продуктами свободнорадикального окисления, в которой была показана возможность конформационных изменений этого белка, сопровождающихся ростом анионной селективности для углекислого газа [29]. В свою очередь, увеличение ионной селективности анионного транспортера по углекислому газу способно увеличивать результативность эффекта Вериги – Бора. Таким образом, конформационные переходы белков эритроцитов способны оказать существенное влияние на транспорт кислорода эритроцитами в периферические ткани.

Поскольку анионный транспортер является гликопротеином, ассоциированным с белками цитоскелета [30] и не на постоянной основе с гликофорином А, являющимся основным носителем сиаловых кислот, определяющих величину ζ -потенциала эритроцитов [31, 32], нельзя исключить возможность участия ζ -потенциала в регуляции конформационных переходов белков эритроцитов и таким образом в регуляции транспорта кислорода. Вместе с тем исследований, посвященных роли ζ -потенциала в регуляции конформационных переходов белков эритроцитов и их связи с механизмами принятия и отдачи кислорода эритроцитами, в доступных литературных источниках не выявлено.

Биосинтез сиаловых кислот

Для теоретического обоснования возможности участия СК в процессах переноса кислорода и энергопродукции был проведен анализ информации о ферментах синтеза и катаболизма СК и их роли в формировании патологических состояний. Синтез N-ацетилнейраминовой кислоты в организме ассоциирован с гликолизом до стадии образования фруктозо-6-фосфата (рис. 2). Далее под действием фруктозо-6-фосфат амидотрансферазы (КФ 2.6.11.16) и глутамина образуется глюкозамин-6-фосфат (GluN-6-P). Этот фермент является ключевым в биосинтезе соединений, использующихся для внеклеточного и внутриклеточного гликозилирования. О важности этого фермента говорит факт смерти клеток с инактивированным геном этого фермента [33]. Дефекты в строении его молекул ассоциированы с диабетом второго типа [34] и онкологическими заболеваниями [35, 36].

В источниках литературы сообщалось о трех изоформах фруктозо-6-фосфат амидотрансферазы, имеющих различия в органной локализации [37].

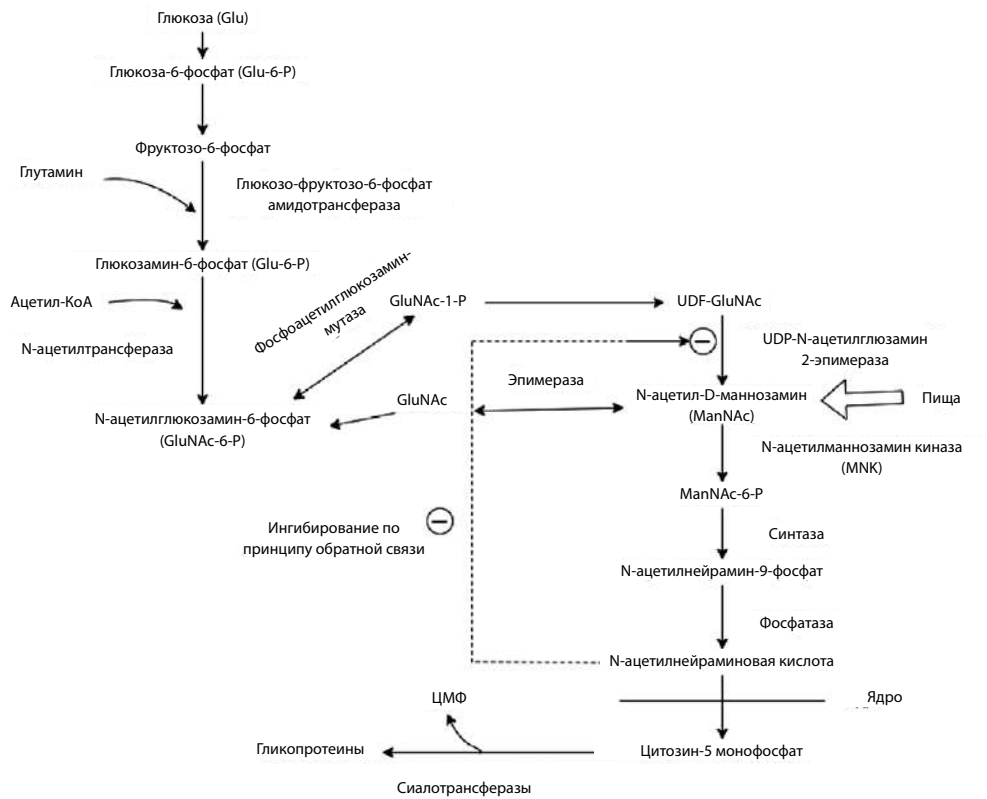


Рис. 2. Схема биосинтеза сиаловых кислот
Fig. 2. The scheme of Sialic Acid Synthesis

Причастность фермента к онкологическим заболеваниям может быть связана с одной из дополнительных функций сиаловых кислот – межклеточного специфического взаимодействия. В свою очередь, причастность к патогенезу сахарного диабета 2-го типа, проявляющаяся в более высокой активности энзима при данном заболевании [34, 38], может быть ассоциирована как с нарушениями специфического взаимодействия инсулина с рецептором, так и с гликозилированием структур клеток эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, следствием чего является нарушение взаимодействия эритроцитов и эндотелия. К сожалению, информация о его роли в формировании гликокаликса и заряда эритроцитов в доступной литературе отсутствует.

Реакцию преобразования GluN-6-P в N-ацетилглюкозамин-6-фосфат (GluNAc-6-P) катализирует глюкозамин-фосфат N-ацетилтрансфераза (КФ 2.3.1.4). У человека данный фермент представлен в виде димера с одинаковыми субъединицами [39], кодируемого геном GNP NAT и экспрессируемого главным образом в печени и желудочно-кишечном тракте. В литературе указывается на ассоциацию данного фермента с аденокарциномой легких [40] и сахарным диабетом [41]. Как и в случае с предыдущим

ферментом, прямых указаний на роль глюкозамин-фосфат N-ацетилтрансферазы в формировании гликокаликса эритроцитов в литературе не опубликовано. Однако о причастности к онкопатологии, при которой нарушаются процессы формирования гликокаликса, можно судить и по изменению процесса формирования сиаловых кислот эритроцитов.

Следующий фермент в ряду участников синтеза N-ацетилнейраминовой кислоты – фосфоацетилглюкозамин-мутаза (рис. 2), преобразующий GluNAc-6-P в N-ацетилглюкозамин-1-фосфат (GluNAc-1-P), принадлежит к семейству гексозофосфатмутаз человека (КФ 5.2.2.2) [42]. Не может не обратить на себя внимание то обстоятельство, что активность гена, кодирующего структуру этого фермента, увеличивается под действием эритропоэтина (ЭПО) [43]. Учитывая, что ЭПО оказывает влияние и на эндотелиальные клетки [44], можно полагать о наличии связи активности данного фермента с состоянием системы микроциркуляции крови и, как следствие, с доставкой кислорода в ткани. В доступной литературе не удалось найти сведений об участии этого фермента в формировании патологических состояний.

Следующим ферментом – участником синтеза N-ацетилнейраминовой кислоты является UDF-N-ацетилглюкозамин 2-эпимераза (КФ 5.1.3.14). Он представляет собой фермент, активность которого регулируется по принципу обратной связи конечным продуктом – N-ацетилнейраминовой кислотой. У мышей с инактивированным геном данного фермента отмечается внутриутробная гибель плода, связанная с нарушением формирования микроциркуляторного русла головного мозга и внутрижелудочковым кровоизлиянием [45]. Дефект гена эпимеразы приводит к мышечной дистрофии у экспериментальных животных [46] и у человека [47, 48]. Роль фермента в формировании гликокаликса эритроцитов не описана. Однако, учитывая его способность участвовать в формировании эндотелиальных клеток, можно предположить и возможность участия этого энзима в транспорте кислорода в ткани.

Следующий участник биосинтеза сиаловых кислот – N-ацетилманнозамин-киназа (КФ 2.7.1.60). Считается, что данный фермент является бифункциональным и осуществляет как эпимеразную, так и киназную реакции [49]. Генетический дефект данного фермента приводит к развитию миопатии Нонака, частота встречаемости которой составляет от 1 до 9 случаев на 1 000 000 населения [50]. Заболевание связано с пониженной сиалинизацией клеток мышечной ткани. Кроме того, для генетического дефекта данного фермента описано нарушение электронно-микроскопической структуры митохондрий клеток, экспрессирующих повышенное количество дефектного гена, сопровождающееся снижением их трансмембранного потенциала [51] и, как следствие, снижением активности продукции АТФ. Приведенные данные свидетельствуют о причастности ферментов синтеза сиаловых кислот к системе доставки и использования кислорода в мышечной ткани.

Следующим ферментом в полиферментативной системе является N-ацетилнейрамин-9-фосфат синтаза (КФ 2.7.7.43), осуществляющая реакцию конденсации фосфоенолпирувата (ФЕП) и N-ацетилманнозамин-6-фосфата (ManNAc-6-P) [52, 53]. Обсуждается также причастность фермента к продукции дезаминированной формы нейраминовой кислоты – 2-кето-3-дезоксид-Д-глицеро-Д-галактононовой кислоты [54]. В научной литературе не довелось встретить информацию об ассоциации дефектов данного фермента с патологическими состояниями.

Последним ферментом в ряду синтеза N-ацетилнейраминовой кислоты является N-ацетилнейрамин-9-фосфатаза (КФ 3.1.3.29). В настоящее время в научной литературе также отсутствуют сведения об ассоциации дефектов этого фермента с патологическими состояниями. Известно, что этот фермент обладает невысокой субстратной специфичностью и способен дефосфорилировать не только N-ацетилнейрамин-9-фосфат, но и ряд других сахаров, в связи с чем допускается возможность снижения активности продукции N-ацетилнейраминовой кислоты в связи с конкуренцией фермента за иные субстраты [55].

Таким образом, исходя из имеющихся в литературе сведений о ферментах синтеза N-ацетилнейраминовой кислоты, можно заключить, что дефекты этих ферментов причастны к развитию спектра различных заболеваний. Разнообразие возникающих патологических процессов обусловлено широким использованием продуктов реакций, катализируемых данными ферментами в посттрансляционной модификации белков, о которых наука располагает далеко не полной информацией. Вместе с тем, учитывая способность ЭПО влиять на активность продукции сиаловых кислот, а также использование сиаловых кислот в формировании эндотелиальных клеток и митохондрий, можно судить о причастности сиаловых кислот к транспорту и использованию кислорода.

Помимо синтеза сиаловых кислот их количество регулируется и процессами разрушения с участием ферментов – сиалидаз (нейраминидаз), ассоциированных с мембраной эритроцитов. Сиалидазы (КФ. 3.2.1.18) – группа ферментов, катализирующих гидролиз α -гликозидных связей между остатками сиаловой кислоты и углеводными группами гликопротеинов и гликолипидов. У млекопитающих описано четыре типа сиалидаз: NEU1, NEU2, NEU3 и NEU4 [56], имеющих различную клеточную локализацию. NEU1 локализуется в лизосомах и участвует в экзоцитозе, иммунном ответе, фагоцитозе и сборке эластических волокон. NEU2 локализуется в цитозоле, цитоплазматической мембране и участвует в дифференцировке миобластов и нейронов. NEU3 и NEU4 участвуют в дифференцировке нейронов, апоптозе и адгезии; при этом NEU3 локализована в цитоплазматической мембране, тогда как NEU4 – в лизосомах, митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме [57]. Из всех сиалидаз NEU1 наиболее изучена. Ее дефицит приводит к внутриутробной или младенческой смертности.

Еще одним ферментом деградации СК является N-ацетилнейрамин-пируват-лиаза (КФ 4.1.3.3). Данный фермент является внутриклеточным и разрушает поглощенную эритроцитом сиаловую кислоту до пирувата и N-ацетилманнозамина [58]. Дефект гена N-ацетилнейрамин-пируват-лиазы приводит к непереносимости физической нагрузки с атрофией мышц и поражением сердечной мышцы. Инактивирование этого гена в эксперименте приводит к аналогичному повреждению мышечной ткани [59].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы о ферментах синтеза и деградации сиаловых кислот показал их причастность к транспорту кислорода (по меньшей мере через эритропоэтин) и его стимулирующее влияние на гексафосфомутазу (КФ 5.2.2.2), а также сиалирование эритроцитов и эндотелиальных клеток, изменения структуры митохондрий, сопровождающиеся модификацией трансмембранного потенциала, внутриэритроцитарное разрушение N-ацетилнейраминовой кислоты N-ацетилнейрамин-пируват-лиазой.

Исследование участия сиаловых кислот в процессах доставки кислорода в ткани и митохондрии клеток позволит существенно продвинуться в понимании механизмов энергообеспечения клеток, а также в разработке способов влияния на них в норме и при патологических состояниях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bonora M., Patergnani S., Rimessi A. ATP synthesis and storage. *Purinergic Signal*. 2012;8(3):343–357. doi: 10.1007/s11302-012-9305-8
2. Vieby C.B.B., Simeunovic A., Heier M. Venular oxygen saturation is increased in young patients with type 1 diabetes and mild nonproliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(8):800–807. doi: 10.1111/aos.14462
3. Hammer M., Vilser W., Riemer T. Diabetic patients with retinopathy show increased retinal venous oxygen saturation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(8):1025–1030. doi: 10.1007/s00417-009-1078-6
4. Telen M.J. Erythrocyte adhesion receptors: blood group antigens and related molecules. *Transfus Med Rev*. 2005;19(1):32–44. doi: 10.1016/j.tmr.2004.09.006
5. Yawata Y. *Cell Membrane: The Red Blood Cell as a Model*. Wiley-VCH Verlag GmbH. 2003.
6. Kooner A.S., Yu H., Chen X. Synthesis of N-Glycolylneuraminic Acid (Neu5Gc) and Its Glycosides. *Front Immunol*. 2019;10:1–24. doi: 10.3389/fimmu.2019.02004
7. Scheinthal, B.M. Multiple forms of sialic acids. *Carbohydr Res*. 1968;6:257–265. doi: 10.1016/s0008-6215(00)81447-0
8. Davies R.L. Why Is N-Glycolylneuraminic Acid Rare in the Vertebrate Brain? *Top Curr Chem*. 2015;366:31–54. doi: 10.1007/128_2013_419
9. Davies R.L., Pearce M.T., Tessier B.M. Metabolism of vertebrate amino sugars with N-glycolyl groups: resistance of α 2-8-linked N-glycolylneuraminic acid to enzymatic cleavage. *J Biol Chem*. 2012;287(34):28917–28931. doi: 10.1074/jbc.M112.365056
10. Tringali C., Fiorilli A., Venerando B. Different behavior of ghost-linked acidic and neutral sialidases during human erythrocyte ageing. *Glycoconjugate J*. 2001;18(5):407–418. doi: 10.1023/a:1014816232197
11. Chandrasekharan K., Yoon H.J., Xu Y. A human-specific deletion in mouse Cmah increases disease severity in the mdx model of Duchenne muscular dystrophy. *Sci Transl Med*. 2010;2(42):42–54. doi: 10.1126/scitranslmed.3000692
12. Cho A., Malicdan M.C., Miyakawa M. Sialic acid deficiency is associated with oxidative stress leading to muscle atrophy and weakness in GNE myopathy. *Hum Mol Genet*. 2017;26(16):3081–3093. doi: 10.1093/hmg/ddx192
13. Shahvali S., Shahesmaeili A., Sanjari M. The correlation between blood oxidative stress and sialic acid content in diabetic patients with nephropathy, hypertension, and hyperlipidemia. *Diabetol Int*. 2020;11(1):19–26. doi: 10.1007/s13340-019-00395-9
14. Ogasawara Y., Namai T., Yoshino F. Sialic acid is an essential moiety of mucin as a hydroxyl radical scavenger. *FEBS Lett*. 2007;581(13):2473–2477. doi: 10.1016/j.febslet.2007.04.062
15. Serdar Z., Yesilbursa D., Dirican M. Sialic acid and oxidizability of lipid and proteins and antioxidant status in patients with coronary artery disease. *Cell Biochem Funct*. 2007;25(6):655–664. doi: 10.1002/cbf.1369
16. Izumida Y., Seiyama A., Maeda N. Erythrocyte aggregation: bridging by macromolecules and electrostatic repulsion by sialic acid. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1067(2):221–226. doi: 10.1016/0005-2736(91)90047-c
17. Tokumasu F., Nardone G., Ostera R.G. Altered membrane structure and surface potential in homozygous hemoglobin C erythrocytes. *PLoS One*. 2009;4(6):1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0005828
18. Novitskii V. *Physiology and Pathophysiology of Erythrocyte*. Tomsk: Tomsk TGU; 2004. (in Russian)
19. Gondelaud F., Connes P., Nader E. Sialic acids rather than glycosaminoglycans affect normal and sickle red blood cell rheology by binding to four major sites on fibrinogen. *Am J Hematol*. 2020;95(4):77–80. doi: 10.1002/ajh.25718
20. Levto V.A. *Blood Rheology*. Moscow: Medicine; 1982. (in Russian)
21. Kunitsyn V., Mokrushnikov P., Panin L. Mechanism of Erythrocyte Microcirculation in capillary vessels at physiological changes of pH. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2007;5(127):28–32. (in Russian)
22. Schauer R., Kamerling J. Exploration of the Sialic Acid World. *Adv Carbohydr Chem Biochem*. 2018;75:1–213. doi: 10.1016/bs.accb.2018.09.001
23. Yang Y., Koo S., Heng L.T. Non-adsorbing macromolecules promote endothelial adhesion of erythrocytes with reduced sialic acids. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(1):288–293. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.09.031
24. Bishop J., Nance P., Popel A. Effect of erythrocyte aggregation on velocity profiles in venules. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(1):222–236. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.1.H222
25. Gonchar I., Balashov S., Valiev O. Role of endothelial glycocalyx in the mechanogenic regulation of arterial tone. *Proceedings of MIPT*. 2017;9(1):101–108. (in Russian)
26. Kosmachevskaya O., Topunov A. Alternate and additional function of the erythrocyte hemoglobin. *Biochemistry*. 2019;84(1):3–23. (in Russian)
27. Martsinkevich A., Osochuk S. Physical-Chemical properties of erythrocytes membranes and high density lipoproteins of sportsmen of cyclic sports. *Journal of the Belarusian State University*. 2015;3(1):84–89. (in Russian)
28. Martsinkevich A., Osochuk S. Control method of essential fatty-acids consumption dose of cyclic kind of sports' sportsmen. *Applied Sports Science*. 2017;6(2):48–52. (in Russian)
29. Martsinkevich A., Osochuk S. Computer simulation of structure of erythrocyte membrane anionic transporter in athletes of cyclic sports under condition of anionic oxidative modification. *Modern problems of biochemistry and molecular biology*. 2018;419–426. (in Russian)
30. Abbas Y., Toye A., Rubinstein J. Band 3 function and dysfunction in a structural context. *Curr Opin in Hematol*. 2018;25(3):163–170. doi: 10.1097/MOH.0000000000000418
31. Zdebska E., Musielak M., Jaeken J. Band 3 glycoprotein and glycophorin A from erythrocytes of children with congenital disorder of glycosylation type-Ia are underglycosylated. *Proteomics*. 2001;1(2):269–274. doi: 10.1002/1615-9861(200102)1:2<269::AID-PROT269>3.0.CO;2-8
32. Giger K., Habib I., Ritchie K. Low Diffusion of glycophorin A in human erythrocytes. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1858(11):2839–2845. doi: 10.1016/j.bbame.2016.08.012
33. Wu G., Sun Y., Qu W. Application of GFAT as a novel selection marker to mediate gene expression. *PLoS One*. 2011;6(2):1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0017082

34. Srinivasan V., Sandhya N., Sampathkumar R. Glutamine fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT) gene expression and activity in patients with type 2 diabetes: inter-relationships with hyperglycaemia and oxidative stress. *Clin. Biochem.* 2007;40(13–14):952–957. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.05.002
35. Dong T., Kang X., Liu Z. Altered glycometabolism affects both clinical features and prognosis of triple-negative and neoadjuvant chemotherapy-treated breast cancer. *Tumour Biol.* 2016;37(6):8159–8168. doi: 10.1007/s13277-015-4729-8
36. Ren S., Shao Y., Zhao X. Integration of metabolomics and transcriptomics reveals major metabolic pathways and potential biomarker involved in prostate cancer. *Mol Cell Proteomics.* 2016;15(1):154–163. doi: 10.1074/mcp.M115.052381
37. Oliveira I., Allonso D., Fernandes T. Enzymatic and structural properties of human glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase 2 (hGFAT2). *J Biol Chem.* 2020;296:1–24. doi: 10.1074/jbc.RA120.015189
38. Nakaishi Y., Bando M., Shimizu H. Structural analysis of human glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase, a key regulator in type 2 diabetes. *FEBS Lett.* 2009;583(1):163–167. doi: 10.1016/j.febslet.2008.11.041
39. Wang J., Liu X., Liang Y. Acceptor substrate binding revealed by crystal structure of human glucosamine-6-phosphate N-acetyltransferase 1. *FEBS Lett.* 2008;582(20):2973–2978. doi: 10.1016/j.febslet.2008.07.040
40. Zhang S., Zhang H., Li H. Potential role of glucosamine-phosphate N-acetyltransferase 1 in the development of lung adenocarcinoma. *Aging (Albany NY).* 2021;13(5):7430–7453. doi: 10.18632/aging.202604
41. Zhao M., Li H., Ma Y. Nanoparticle abraxane possesses impaired proliferation in A549 cells due to the underexpression of glucosamine 6-phosphate N-acetyltransferase 1 (GNPNAT1/GNA1). *Int J Nanomedicine.* 2017;12:1685–1697. doi: 10.2147/IJN.S129976
42. Pang H., Koda Y., Soejima M. Identification of human phosphoglucomutase 3 (PGM3) as N-acetylglucosamine-phosphate mutase (AGM1) *Ann. Hum. Genet.* 2002;66(2):139–144. doi: 10.1017/S0003480002001033
43. Li C., Rodriguez M., Banerjee D. Cloning and characterization of complementary DNA encoding human N-acetylglucosamine-phosphate mutase protein. *Gene.* 2000;242(1–2):97–103. doi: 10.1016/S0378-1119(99)00543-0
44. Fliser D., Bahlmann F. Erythropoietin and the endothelium – a promising link? *Eur J Clin Invest.* 2008;38(7):457–461. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.01968.x
45. Wedekind H., Kats E., Weiss A. Uridine diphosphate-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase deletion in mice leads to lethal intracerebral hemorrhage during embryonic development. *Glycobiology.* 2021;31(11):1478–1489. doi: 10.1093/glycob/cwab069
46. Cho A., Christine M., Malicdan V. Sialic acid deficiency is associated with oxidative stress leading to muscle atrophy and weakness in GNE myopathy. *Hum Mol Genet.* 2017;26(16):3081–3093. doi: 10.1093/hmg/ddx192
47. Broccolini A., Ricci E., Cassandrini D. Novel GNE Mutations in Italian Families with Autosomal Recessive Hereditary Inclusion-Body Myopathy. *Hum Mutat.* 2004;23(6):632. doi: 10.1002/humu.9252
48. Miao J., Wei X., Wang J. A case report: identification of a novel exon 1 deletion mutation in the GNE gene in a Chinese patient with GNE myopathy. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(41):1–4. doi: 10.1097/MD.00000000000022663
49. Hinderlich S., Weidemann W., Horstkorte T. UDP-GlcNAc 2-Epimerase/ManNAc Kinase (GNE): A Master Regulator of Sialic Acid Synthesis. *Top Curr Chem.* 2013;366:97–137. doi: 10.1007/128_2013_464
50. Carrillo N., Malicdan M., Huizing M. GNE Myopathy: Etiology, Diagnosis, and Therapeutic Challenges. *Neurotherapeutics.* 2018;15(4):900–914. doi: 10.1007/s13311-018-0671-y
51. Reema S., Ranjana A. GNE Myopathy and Cell Apoptosis: A Comparative Mutation Analysis. *Mol Neurobiol.* 2016;53(5):3088–3101. doi: 10.1007/s12035-015-9191-5
52. Nakata D., Close B., Colley K. Molecular cloning and expression of the mouse N-acetylneuraminic acid 9-phosphate synthase which does not have deaminneuraminic acid (KDN) 9-phosphate synthase activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;273(2):642–648. doi: 10.1006/bbrc.2000.2983
53. Tanner M. The enzymes of sialic acid biosynthesis. *Bioorg Chem.* 2005;33(3):216–228. doi: 10.1016/j.bioorg.2005.01.005
54. Lawrence S., Huddleston K., Pitts L. Cloning and Expression of the Human N-Acetylneuraminic Acid Phosphate Synthase Gene with 2-Keto-3-deoxy-D-glyceroD-galacto-nononic Acid Biosynthetic Ability. *J Biol Chem.* 2000;275(23):17869–17877. doi: 10.1074/jbc.M000217200
55. Anke P., Sun L., Schulz M. Activity of N-acylneuraminate-9-phosphatase (NANP) is not essential for de novo sialic acid biosynthesis. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2019;1863(10):1471–1479. doi: 10.1016/j.bbagen.2019.05.011
56. Glanz V., Myasoedova V., Grachko A. Sialidase activity in human pathologies. *Eur J Pharmacol.* 2019;842:345–350. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.11.014
57. Miyagi T., Yamaguchi K., Mammalian sialidases: Physiological and pathological roles in cellular functions. *Glycobiology.* 2012;22(7):880–896. doi: 10.1093/glycob/cws057
58. Bulai T., Bratosin D., Artenie V. Uptake of sialic acid by human erythrocyte. Characterization of a transport system. *Biochimie.* 2003;85(1–2):241–244. doi: 10.1016/S0300-9084(03)00059-2
59. Wen X., Graovac M., Arzamendi K. Sialic acid catabolism by N-acetylneuraminate pyruvate lyase is essential for muscle function. *JCI Insight.* 2018;3(24):1–5. doi: 10.1172/jci.insight.122373