

DOI: 10.7868/S3034574X26040012  
УДК 577.152.191

Обзор

## ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ СИСТЕМЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОГЛОБИНОВ У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

О. Е. Багрова<sup>1</sup>, О. В. Космачевская<sup>1</sup>, А. Ф. Топунов<sup>1, \*</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии»  
Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

\*E-mail: aftopunov@yandex.ru

**Аннотация.** В обзоре рассмотрены ферментативные восстановительные системы, поддерживающие гемсодержащие глобины у животных в физиологически активном состоянии. Выделяют два типа редуктаз. Специализированные системы (двухкомпонентные: цитохром  $b_5$ -редуктаза/цитохром  $b_5$ ) обеспечивают быстрое восстановление гемоглобина (**Hb**) и миоглобина (**Mb**), что важно для транспорта и депонирования кислорода. Основной фермент — CYB5R3 восстанавливает Hb, Mb и, предположительно, нейроглобин (**Ngb**) и цитоглобин (**Cygb**). CYB5R4, вероятно, предпочтительно работает с Cygb и Ngb в тканях с низкой активностью CYB5R3. Редуктазы с широкой специфичностью (тиоредоксинредуктаза 1 — TXNRD1 и NADPH:цитохром P-450 редуктаза — CPR) функционируют как резервные системы. Помимо участия в антиоксидантной защите и детоксикации, они эффективно восстанавливают глобины (особенно Cygb и Ngb), отражая связь между редокс-статусом клетки и функцией глобинов. Все эти системы не только поддерживают кислородтранспортную функцию глобинов, но и регулируют метаболизм оксида азота, обеспечивая сосудистый тонус и защиту от гипоксии и окислительного стресса. Их дисфункция ведет к патологиям, наиболее тяжелой из которых является наследственная метгемоглобинемия.

**Ключевые слова:** гемоглобин, миоглобин, нейроглобин, цитоглобин, андроглобин, метгемоглобинредуктаза, цитохром  $b_5$ -редуктаза, метгемоглобинемия

**Финансирование.** Проведение работы не поддерживалось внешними источниками финансирования и грантами.

**Соблюдение этических стандартов.** Настоящая работа выполнена без привлечения людей или животных в качестве объектов исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ссылка для цитирования:** Багрова О.Е., Космачевская О.В., Топунов А.Ф. Ферментативные системы восстановления гемоглобинов у животных и человека (обзор). *Прикладная биохимия и микробиология / Applied biochemistry and microbiology*. 2026. Т. 62. № 4. С. 479–508.  
<https://doi.org/10.7868/S3034574X26040012>

## ENZYMATIC SYSTEMS FOR REDUCTION OF HEMOGLOBINS IN ANIMALS AND HUMANS

O. E. Bagrova<sup>1</sup>, O. V. Kosmachevskaya<sup>1</sup>, A. F. Topunov<sup>1, \*</sup>

<sup>1</sup> *Bach Institute of Biochemistry, Research Center of Biotechnology of Russian Academy of Sciences,  
Moscow, Russian Federation*

*\*E-mail: aftpunov@yandex.ru*

**Abstract.** The review discusses the enzymatic reduction systems that maintain animal heme-containing globins in physiologically active state. There are two types of reductases. Specialized systems (two-component: cytochrome *b*<sub>5</sub> reductase/cytochrome *b*<sub>5</sub>) provide rapid reduction of hemoglobin (**Hb**) and myoglobin (**Mb**), which is important for oxygen transport and storage. The main enzyme, CYB5R3, reduces Hb, Mb, and presumably cytoglobin (**Cygb**) and neuroglobin (**Ngb**). CYB5R4 most probably preferentially works with Cygb and Ngb in tissues with low activity of CYB5R3. Reductases with wide specificity: thio-reductase 1 (TXNRD1) and NADPH:cytochrome P-450 reductase (CPR) function as reserve systems. In addition to their role in antioxidant protection and detoxification, they effectively reduce globins (especially Cygb and Ngb), showing the relationship between cell's redox status and globin functions. All these systems not only support oxygen transport function of globins, but also regulate nitric oxide metabolism, providing vascular tone and protection against hypoxia and oxidative stress. Their dysfunction leads to pathologies, the most severe of which is hereditary methemoglobinemia.

**Keywords:** hemoglobin, myoglobin, neuroglobin, cytoglobin, androglobin, methemoglobinreductase, cytochrome *b*<sub>5</sub> reductase, methemoglobinemia

**For citation:** Bagrova O.E., Kosmachevskaya O.V., Topunov A.F. Enzymatic Systems for Reduction of Hemoglobins in Animals and Humans. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya / Applied biochemistry and microbiology*. 2026;62(4): 479–508. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S3034574X26040012>

## ВВЕДЕНИЕ

Гемоглобины — группа эволюционно родственных белков, характеризующихся общей трехмерной структурой и способностью связывать гем (железо-содержащий протопорфирин IX). Представители этой группы обнаружены у организмов всех царств живой природы: животных, растений, грибов и прокариот.

Несмотря на давнюю историю исследований, до сих пор не существует общепринятого определения гемоглобинов как группы белков. Исследователи по-разному классифицируют гемсодержащие глобины, а при сравнительном анализе белков из разных источников часто используют термин «гемоглобинподобные белки», который встречается в литературе даже чаще, чем «гемоглобины». При этом, несмотря на значительное разнообразие, глобины объединяются в семейство белков с консервативной «глобиновой» укладкой (globin fold). В качестве общих структурных признаков глобинов можно выделить следующие: наличие в качестве протетической группы гема, наличие пяти-восьми  $\alpha$ -спиральных участков (обозначаемых буквами А-Н, хотя существуют и исключения), а также консервативный гистидин в позиции F8, являющийся проксимальным лигандом гемового железа. Гем, как правило, связан с белковой частью глобина нековалентно.

Благодаря гемовой группе глобины способны обратимо связывать кислород и другие лиганды. Однако для реализации этой функции железо должно находиться в восстановленном двухвалентном состоянии ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Поскольку в клетке постоянно действуют факторы, способствующие окислению гемового железа до трехвалентного состояния ( $\text{Fe}^{3+}$ ), для поддержания глобинов в физиологически активном состоянии необходимы восстановительные системы. Основным механизмом, обеспечивающим поддержание кислород-связывающих гемопротейдов в восстановленной форме, является ферментативное восстановление.

Исследования в области выделения и характеристики редуктаз, восстанавливающих глобины, ведутся на протяжении нескольких десятилетий. Для эритроцитарного гемоглобина (Hb) позвоночных соответствующие ферменты были описаны еще в конце 1950-х гг. [130]. Редуктазы, специфичные к миоглобину (Mb) [54, 99] и левоглобину (Lb) — симбиотическому кислородсвязывающему белку клубеньковых бобовых растений, — были идентифицированы значительно позже [16, 79].

Хотя по данной теме опубликовано большое число работ, доля сравнительных исследований редуктаз, восстанавливающих глобины различного происхождения, остается небольшой. Первый обобщающий обзор, посвященный ферментативному восстановлению эритроцитарного Hb, появился в 1974 г. [68]. Следующий аналогичный обзор

датируется 1985 г. [96]. В 1989 г. была предпринята попытка систематизировать данные по ферментам, восстанавливающим различные кислородсвязывающие гемопротейды (Hb, Mb, Lb), выделенные из разных организмов [14]. Однако с тех пор существенно расширились представления о глобинах и их функциях [78, 153], а также появились новые данные о редуктазных системах, что обусловило необходимость написания настоящего обзора. Следует отметить, что исследования ферментативного восстановления глобинов развивались неравномерно: периоды повышенной активности сменялись этапами относительного затишья. Один из наиболее интенсивных этапов пришелся на 1980-е гг., поэтому в настоящем обзоре большое внимание уделено работам того периода, научная ценность которых сохраняется и по сей день.

## ВОССТАНОВЛЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНА И МИОГЛОБИНА

**Ферментативное восстановление эритроцитарного гемоглобина.** Интерес к системам восстановления Hb возник после описания такого заболевания, как метгемоглобинемия (метHb-немия) — патологическое состояние, при котором значительная часть Hb находится в окисленной форме (метгемоглобин, **метHb**) и утрачивает способность связывать кислород.

В 1928 г. Конант и Скотт [31] установили, что метHb отличается от функционально активного Hb валентностью железа в геме. Впоследствии была выдвинута гипотеза о недостаточной эффективности восстановления метHb в эритроцитах больных. В 1948 г. Гибсон [49] показал, что неспособность к восстановлению метHb сопровождается дефицитом кофермента диафоразы (коэнзима фактора I). Окончательное доказательство ферментативной природы процесса восстановления было получено Скоттом и Гриффитом в 1959 г. [130], которые обнаружили отсутствие у пациентов с наследственной метгемоглобинемией фермента, восстанавливающего метHb за счет НАДН. Эта работа считается отправной точкой систематических исследований редуктаз, действующих на метHb. В дальнейшем были выделены как НАДН-, так и НАДФН-зависимые метHb-редуктазы, причем основную роль в восстановлении метHb играет НАДН-зависимая форма [64].

МетHb-редуктаза существует в двух формах: растворимой и мембраносвязанной. В эритроцитах обнаружены обе формы, однако большинство исследований посвящено растворимому ферменту. Показано, что растворимая форма фермента является гетерогенной и представлена несколькими каталитически активными фракциями. Эта гетерогенность обусловлена альтернативным сплайсингом гена, кодирующего фермент, с участием множественных альтернативных экзонов,

что подтверждено исследованиями как крыс, так и человека [84, 102, 113].

Изучение структуры активного центра метНб-редуктазы проводилось преимущественно методом ингибиторного анализа. Работы [85, 164] продемонстрировали ингибирование фермента тиол-специфичными реагентами *n*-хлормеркурибензоатом и этилмалеимидом, что указывало на участие сульфгидрильных групп в каталитическом акте. Однако позднее Ширабе с соавт. [135] пришли к выводу, что остатки цистеина, хотя и расположены вблизи сайта связывания НАДН, не играют ключевой роли в катализе. В статье [164] описано ингибирующее действие реагентов, модифицирующих тирозин и триптофан.

Активность фермента подавлялась также флавиновыми аналогами — профлавином, хинокрином и акринолом [74, 80, 164], что свидетельствовало о флавинзависимой природе метНб-редуктазы. Действительно, как растворимая [163, 164], так и мембраносвязанная формы [74] были идентифицированы как флавопротеиды, содержащие ФАД. С помощью рентгеноструктурного анализа было установлено, что растворимая метНб-редуктаза состоит из двух доменов: N-концевого, связывающего ФАД, и C-концевого, связывающего НАДН; домены разделены гибкой шарнирной областью [23].

НАДН-зависимая метНб-редуктаза содержит 275 аминокислотных остатков [162, 163]. При этом, несмотря на наличие различных изоформ, аминокислотная последовательность фермента в значительной степени сохраняет консервативные участки: доля гидрофобных аминокислот составляет около 45 %, наиболее распространенными аминокислотами являются пролин и лейцин (9,5 %). Молекулярная масса растворимой формы фермента составляет около 30 кДа.

Мембраносвязанная форма метНб-редуктазы изучена значительно хуже. Ее выделение было впервые описано в работе [74]. Белок содержит дополнительные 24 аминокислотных остатка, формирующих трансмембранный домен [110]. Фермент локализован в мембранах эндоплазматического ретикулума, митохондрий и плазматической мембране.

Леру и Каплан [83] обнаружили метНб-редуктазу также в других тканях человека: лейкоцитах, печени, мышцах, тромбоцитах и нервных клетках. Они предположили, что в клетках, не содержащих Нб, фермент может восстанавливать другие гем-содержащие белки. В настоящее время считается, что растворимая форма преимущественно функционирует в эритроцитах, тогда как мембраносвязанная распространена практически во всех тканях млекопитающих [53]. Соотношение двух форм варьирует у разных видов животных [26, 67, 152, 164].

Помимо основной НАДН-зависимой системы, были описаны и другие ферментативные пути восстановления метНб. Были выделены две НАДФН-зависимые дегидрогеназы, способные восстанавливать метНб, однако с низкой каталитической активностью [129]. Эти ферменты содержали гем, но не содержали флавинов. Их вклад в общую восстановительную активность эритроцитов составлял около 5 %, причем активность сохранялась у пациентов с наследственной метНб-немией, что исключало связь дефицита этих дегидрогеназ с заболеванием [126]. Была также описана НАДФН-зависимая флавинредуктаза, обладающая метНб-редуктазной активностью [126, 161].

Вопрос о ведущем пути восстановления метНб обсуждался в литературе. Ито с соавт. [67] предположили доминирующую роль мембраносвязанной формы, однако в том же году Хальтквист с соавт. [64] представили убедительные доказательства ключевого значения растворимой НАДН-зависимой метНб-редуктазы. Этот вывод был приведен в обзоре 1989 г. [14]. Расчеты показали, что не менее 95 % метНб восстанавливается именно этим ферментом [97]. Роль НАДФН-зависимых систем может возрастать при наследственном дефиците НАДН-зависимой редуктазы, активность которой возрастает при добавлении искусственных кофакторов, таких как метиленовая синь.

**Восстановление миоглобина.** Исследование ферментативного восстановления Мб началось значительно позже, чем для Нб, хотя необходимость поддержания Мб в восстановленном, физиологически активном состоянии была отмечена еще в 1939 г. [91]. В 1957 г. Росси-Фанелли с соавт. [120] описали восстановление метмиоглобина (**метМб**) с участием НАДФН-редуктазы, выделенной из сердца свиньи, а также аналогичного фермента дрожжей.

В период с 1965 по 1968 гг. во Флоридском университете (США) были проведены исследования восстановления метМб в гомогенатах мышечной ткани [122, 139, 157]. Авторы установили зависимость процесса от НАДН, однако ответственные за восстановление ферменты выделены не были. Предполагалось участие промежуточных переносчиков электронов — в частности, хинонов и хинон-редуктаз. Эти работы долго оставались малоцитируемыми из-за публикации в малоизвестном в академической среде журнале «Journal of Food Science». Тем не менее, гипотеза об участии хиноновых систем впоследствии получила развитие, в том числе в работе [159].

Первые ферменты, катализирующие восстановление метМб, были выделены в 1970-х гг. из скелетных мышц полосатого дельфина [99, 100], сердечной мышцы быка [54], а позднее — из темной мышечной ткани тунца [86]. Все они использовали НАДН в качестве предпочтительного донора

электронов, что позволяло классифицировать их как НАДН-зависимые метМб-редуктазы. Помимо метМб, ферменты восстанавливали и метНб. Как было показано в работе [54], метМб-редуктаза сердца быка катализировала восстановление метМб с одинаковой скоростью как в аэробных, так и в анаэробных условиях — свойство, характерное и для эритроцитарной метНб-редуктазы. Совокупность данных свидетельствовала о функциональном сходстве этих ферментов с метНб-редуктазой.

МетМб-редуктазы из сердца быка и мышц тунца ингибировались флавиновыми аналогами [54, 86], что подтверждало наличие флавиновых кофакторов в их структуре — аналогично метНб-редуктазе. Ингибирующее действие также оказывали *n*-хлормеркурибензоат [54, 86] и этилмалеимид [86], хотя последний проявлял меньшую эффективность. Авторы работы [86] предположили, что цистеиновые остатки локализованы вблизи сайта связывания пиридиновых нуклеотидов, поскольку предварительная инкубация фермента с НАДН частично предотвращала ингибирование *n*-хлормеркурибензоатом.

Молекулярная масса выделенных ферментов варьировала: 64 кДа для редуктазы из мышц дельфина [99, 100], 32 кДа для фермента из сердца быка [54], а у редуктазы из мышц тунца было обнаружено несколько активных фракций с массами 32, 50 и 72 кДа [86], что указывает на существование множественных изоформ фермента.

Ключевая роль редуктаз в поддержании функционально активной формы оксигенированного Мб была подчеркнута в работе [134]. В XXI веке интерес к ферментативному восстановлению метМб возродился, в том числе в прикладном аспекте при изучении качества и цветовых характеристик мясных продуктов [24, 40, 136]. Для этих целей широко применяются методики определения метМб-редуктазной активности непосредственно в мышечной ткани [117]. В настоящее время исследования в значительной степени ориентированы на практические аспекты, связанные с хранением и технологической обработкой мяса.

**Восстановление гемоглобина и миоглобина через цитохром  $b_5$ .** Ключевым этапом в изучении ферментативного восстановления метНб стало установление идентичности метНб-редуктазы и цитохром  $b_5$ -редуктазы. В работах [63, 111] было показано, что цитохром  $b_5$ -редуктаза эритроцитов способна восстанавливать метНб при участии НАДН в качестве донора электронов и цитохрома  $b_5$  в качестве промежуточного переносчика. Иммунохимические исследования подтвердили идентичность НАДН-зависимой метНб-редуктазы эритроцитов и цитохром  $b_5$ -редуктазы микросом печени крысы [81] и плаценты человека [85]. Сейчас общепризнано, что метНб-редуктаза и цитохром  $b_5$ -редуктаза представляют собой один и тот же фермент, кото-

рый зарегистрирован в номенклатуре ферментов под названием НАДН-феррицитохром- $b_5$ -оксидоредуктаза (КФ 1.6.2.2). Для эритроцитарного фермента, участвующего в восстановлении метНб, используют оба термина: метНб-редуктаза и цитохром  $b_5$ -редуктаза. Именно цитохром  $b_5$  является естественным промежуточным переносчиком электронов при ферментативном восстановлении метНб.

Данные, полученные при изучении цитохром  $b_5$ -редуктазы из других тканей и источников, применимы и к эритроцитарной форме фермента. Так, при сравнении аминокислотных последовательностей ферментов из эритроцитов человека и микросом печени вола обнаружено 17 инвариантных остатков [162], а для ферментов человека и свиньи — 19 остатков [144]. Аналогичная консервативность характерна и для гомологичных ферментов других организмов. Структурные особенности цитохром  $b_5$ -редуктазы были также изучены методом рентгеноструктурного анализа на примере растворимой формы фермента из слизевика *Physarum polycephalum*. Установлено, что фермент состоит из двух доменов: N-концевого, связывающего ФАД, и C-концевого, связывающего НАДН, разделенных гибкой шарнирной областью [73], аналогично тому, что было ранее показано для фермента из эритроцитов человека [23].

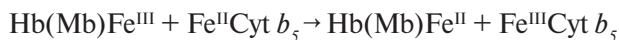
Авторы работы [43] предложили модель взаимодействия цитохрома  $b_5$  с метНб, согласно которой карбоксильные группы цитохрома  $b_5$  и лизиновые остатки метНб участвуют в образовании электростатических связей, создающих оптимальную геометрию для переноса электрона. Подобная модель рассматривалась и в работе [114], где был смоделирован комплекс переноса электронов между цитохромом  $b_5$  и субъединицами метНб. Расчеты показали, что оптимальная конфигурация достигается за счет водородных связей между положительно заряженными остатками лизина метНб и отрицательно заряженными остатками цитохрома  $b_5$  (глутаматом и аспартатом). Аналогичная модель взаимодействия метМб с цитохромом  $b_5$  была предложена на основе рентгеноструктурных данных цитохрома  $b_5$  паразитической нематоды *Ascaris suum* [160]. Анализ аминокислотных последовательностей глобинов млекопитающих и нематод выявил консервативность остатков, участвующих в связывании с цитохромом  $b_5$ .

Таким образом, метНб-редуктаза восстанавливает цитохром  $b_5$ , который затем неферментативно благодаря электростатическим взаимодействиям передает электрон метНб. При определенных условиях метНб-редуктаза способна восстанавливать метНб и напрямую, однако эффективность такого процесса значительно ниже [164].

Описанные ранее метМб-редуктазы также катализировали прямое восстановление метМб.

При этом в работе [86] было высказано предположение, что *in vivo* цитохром  $b_5$  может выступать как естественный переносчик электронов при восстановлении метMb. Действительно, было показано [95], что метMb-редуктаза сердечной мышцы быка является НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктазой, восстанавливающей метMb через цитохром  $b_5$ . Как и для Hb, в этом взаимодействии участвуют лизинового остатка миоглобина, а механизм восстановления аналогичен таковому для метHb.

Подробные исследования взаимодействия Hb и Mb с цитохромом  $b_5$  были проведены группой Хоффмана из Северо-Западного университета США (Эванстон, Иллинойс) [89, 90, 107, 108, 158]. Было показано, что растворимый цитохром  $b_5$  восстанавливает метHb до функционально активной формы через межбелковый электрон-транспортный комплекс. Аналогичная реакция протекает и с метMb.



Ранее был показан слабый характер связывания цитохрома  $b_5$  с его электрон-транспортными партнерами [54, 63, 51]. Позднее были определены константы ассоциации:  $\sim 10^4 \text{ M}^{-1}$  для метHb [107] и  $\sim 10^3 \text{ M}^{-1}$  для метMb [89, 90]. Такая слабая аффинность может ограничивать эффективность восстановления глобинов *in vivo*. Эксперименты по переносу электронов между цитохромом  $b_5$  и модифицированными вариантами Hb (включая замещенный цинк-мезопорфирином [(ZnM)Hb] гем) показали, что цитохром  $b_5$  связывается с участками на поверхности отдельных субъединиц, а не с интерфейсом димер-димер. Данные по нейтрализации зарядов свидетельствуют, что цитохром  $b_5$  взаимодействует с обширной поверхностью Hb, однако электронный перенос происходит лишь в ограниченном числе геометрических конфигураций связывания [107]. Более детальный анализ подобных комплексов представлен в работе [158], где сделан вывод о применимости к таким системам правила динамического докинга (dynamic docking): слабосвязанные белок-белковые комплексы обеспечивают быстрый обмен электронами, однако лишь небольшая доля возможных конформаций комплекса обладает электрон-транспортной активностью.

## ВОССТАНОВЛЕНИЕ НЕЙРОГЛОБИНА, ЦИТОГЛОБИНА И АНДРОГЛОБИНА

Процессы восстановления глобинов позвоночных, открытых позже, — нейроглобина, цитоглобина и андроглобина — изучены значительно хуже, чем восстановление эритроцитарного Hb и Mb. Специализированных исследований, посвященных редуктазным системам для этих белков, проводилось очень мало; имеющиеся данные ограничены. Учитывая, что сами эти глобины остаются недостаточно известными даже среди специалистов, мы сочли целесообразным рассмо-

треть не только их восстановительные системы, но и основные свойства самих белков.

**Нейроглобин и его восстановление.** Нейроглобин (Ngb) был описан третьим среди глобинов млекопитающих после Hb и Mb; его присутствие в тканях человека было обнаружено в 2000 г. [28]. Отметим, что вообще-то глобины в нервной ткани животных были обнаружены значительно раньше — еще в 1872 г. при исследовании нервного канатика многощетинкового кольчатого червя *Aphrodite aculeata* [82].

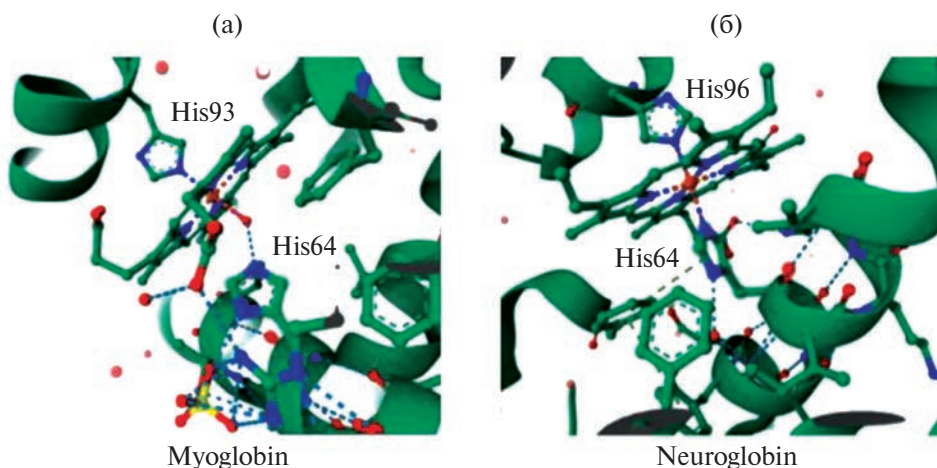
Название «нейроглобин» отражает локализацию экспрессии белка, впервые выявленную в головном мозге. Впоследствии Ngb был обнаружен также в центральной и периферической нервной системе, спинномозговой жидкости, сетчатке глаза и эндокринных тканях [132]. После описания человеческого Ngb его гомологи были найдены у других позвоночных [56]. Исследования глобинов беспозвоночных (включая белки, родственные нейроглобину аннелид) были расширены за счет данных по другим их группам [25, 47]. Считается, что Ngb позвоночных и беспозвоночных являются эволюционными гомологами [20].

Функциональная роль Ngb активно изучается. Основное предположение заключается в его участии в защите нейронов от гипоксически-ишемического поражения [112], чему способствует его повышенное сродство к кислороду по сравнению с гемоглобином. Экспериментально показано, что человеческий Ngb эффективно взаимодействует с активными формами кислорода (АФК), что указывает на его возможную роль в защите клеток от окислительного стресса [150]. Исследования *in vivo* продемонстрировали, что повышение уровня Ngb усиливает устойчивость сердца и мозга к гипоксии, ишемии и окислительному стрессу, тогда как снижение его концентрации приводит к более выраженным тканевым повреждениям [112]. При этом экспрессия Ngb лишь незначительно повышается в ответ на стрессовые воздействия [132]. Среди других потенциальных функций обсуждаются защита от митохондриальной дисфункции, участие в патогенезе нейродегенеративных и онкологических заболеваний [21, 42, 88]. Ngb сетчатки, выполняющий миоглобиноподобные функции по снабжению метаболически активных клеток кислородом, рассматривается как потенциальная мишень для терапии нейродегенеративных заболеваний глаза [138]. В целом, Ngb человека может функционировать как резервуар кислорода, детоксикационный агент или участник реакций переноса электрона после связывания кислорода [155]. В обзоре [27] перечислены следующие функции Ngb: обеспечение кислородом митохондрий метаболически активных нейронов, регуляция активных форм кислорода и азота участие в метаболизме оксида азота (NO), ингибирование диссоциации

гуанозиндифосфата (ГДФ) от G-белков, участие в предотвращении апоптоза.

Структурно Ngb представляет собой мономерный глобин с типичной для глобинов «3/3-сэндвич»-структурой, сходной с Mb и цепями гемоглобина. Особенностью Ngb является бис-гистидильная гексакоординация гема [39]. В отличие от Hb и Mb, где проксимальный гистидин координирует железо гема, а дистальный стабилизирует связанный лиганд, в Ngb оба гистидиновых остатка (в позициях F8 и E7) напрямую координи-

руют железо гемовой группы, что предполагает необходимость диссоциации дистального гистидина перед связыванием внешнего лиганда [112]. Было показано, что разрыв связи дистального гистидина сопровождается смещением положения гема в кармане, а не вращением боковой цепи гистидина [166]. На рис. 1 показана координация гема железа в миоглобине (а) и нейроглобине (б). В Mb остаток His64 стабилизируется за счет водородной связи через молекулу воды, в His93 непосредственно координирован с железом гема. В Ngb оба гистидина, His64 и His96, координируют атом железа.



**Рис. 1.** Координация гемового железа в миоглобине (а) и нейроглобине (б). Рисунок подготовлен на основе структур Protein Data Bank (PDB ID: 3ARG, 1OG6) с использованием встроенных средств визуализации PDB. Внесены модификации, включая обозначение остатков гистидина (His)

**Fig. 1.** Coordination of hemoglobin iron in myoglobin (a) and neuroglobin (b). The figure is based on Protein Data Bank structures (PDB ID: 3ARG, 1OG6) using the PDB built-in visualization tools. Modifications were made, including the designation of histidine (His) residues

Как и Hb с Mb, Ngb способен переходить в окисленную ферриформу (метNgb) [156], при этом его отличительной особенностью является сохранение гексакоординации гемового железа в окисленном состоянии, что подтверждено спектроскопическими исследованиями [132]. Эта структурная особенность определяет уникальные функциональные свойства Ngb и способствует выполнению его основной роли — защите нейронов в условиях острой гипоксии.

В работе [58] изучалось связывание метNgb с различными лигандами. Взаимодействие метNgb с цианидом и NO показывает биэкспоненциальную кинетику, что свидетельствует о существовании двух конформационных состояний белка. При избытке NO метNgb подвергается восстановительному нитрозилированию с образованием комплекса NgbFe<sup>II</sup>NO, аналогично метHb и метMb. Форма Fe<sup>II</sup>NO может вновь окисляться до метNgb под

действием пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>) или молекулярного кислорода. В случае Ngb эти реакции протекают даже с большей скоростью, чем у Hb и Mb. Примечательно, что в отличие от Hb и Mb, образование метNgb не сопровождается появлением цитотоксической феррильной формы (Fe<sup>IV</sup>=O) при взаимодействии с ONOO<sup>-</sup> или H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Отсутствие реактивности метNgb по отношению к H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> обусловлено гексакоординированной структурой гема, что затрудняет доступ окислителя к активному центру.

Окисленный Ngb взаимодействует с цитохромом *c* — ключевым регулятором апоптоза, что связывают с его участием в подавлении апоптотических каскадов в условиях клеточного стресса [27, 42, 146].

Высокая скорость автоокисления Ngb в сочетании с его низкой экспрессией *in vivo* обуславливают необходимость эффективных восстановительных

систем для поддержания функционально активной формы белка. Поиск таких систем стал предметом целенаправленных исследований в работе [52]. Восстановительная активность в отношении Ngb была обнаружена в гомогенатах тканей головного мозга и печени человека [101], а также в мозговой ткани крупного рогатого скота [103].

Одним из ключевых достижений в этой области стало выявление восстановительной системы в *E. coli*, экспрессирующей рекомбинантный Ngb. Эта система функционирует в присутствии низкомолекулярных кофакторов (НАДН или НАДФН) [148] и была идентифицирована как НАДН-зависимая флаворубредоксинаксоксиоредуктаза (FIRd-red). Фермент не обладает строгой специфичностью к Ngb и способен восстанавливать различные глобины. Восстановление метNgb с участием FIRd-red из *E. coli* подробно описано в работе [50]. Этот фермент рассматривается в качестве модельной редуктазы для изучения механизмов восстановления Ngb.

Примечательно, что FIRd-red *E. coli* проявляет гомологию по аминокислотной последовательности с ФАД-связывающим доменом апоптоз-индуцирующего фактора (Apoptosis-Inducing Factor, AIF) человека. Это сходство может иметь значение для понимания механизмов нейропротекции, опосредованных нейроглобином [50]. Вопрос о возможной роли AIF в восстановлении Ngb *in vivo* остается дискуссионным. Несмотря на структурное сходство с FIRd-red, рекомбинантный AIF человека проявляет незначительную редуктазную активность в отношении метNgb, что ставит под сомнение его физиологическую значимость в этой функции [101].

В литературе описана также Ngb-восстанавливающая система на основе тиоредоксинредуктазы. Однако этот фермент не восстанавливает гемовое железо, а воздействует на дисульфидную связь в молекуле Ngb [148]. Тиоредоксинредуктаза является компонентом тиоредоксинаксовой системы, ключевой функцией которой является детоксикация АФК. Основной белок системы — тиоредоксин в восстановленной форме катализирует расщепление дисульфидных связей, тогда как тиоредоксинредуктаза регенерирует восстановленную форму тиоредоксина за счет НАДФН [104].

В недавней работе было показано, что цитохром *b<sub>5</sub>*-редуктаза 4 (CYB5R4) является наиболее эффективным биологическим восстановителем для Ngb [33]. До этой работы в литературе отсутствовали данные о существовании эффективной восстановительной системы для Ngb.

Следует упомянуть и о возможных неферментативных механизмах восстановления метNgb, включая восстановительное нитрозилирование и прямое восстановление сероводородом ( $H_2S$ ) [35]. Неферментативное восстановление протекает

слишком медленно, поэтому эти пути могут только дополнять ферментативные системы в поддержании редокс-гомеостаза Ngb в условиях клеточного стресса.

**Цитоглобин и его восстановление.** Цитоглобины (Cygb) представляют собой вторую из «новых» групп глобинов, описанную в 2001 г. [70]. Первоначально белок был идентифицирован в активированных звездчатых клетках печени крыс и получил название STAP (stellate cell activation-associated protein). Впоследствии, благодаря обнаружению практически во всех тканях организма, его также стали иногда называть «гистоглобин» [34, 149].

Аминокислотная последовательность Cygb человека насчитывает 190 остатков, что превышает длину цепей Hb и Mb. При этом сохраняется консервативное глобиновое ядро (~150 остатков), дополненное уникальными фрагментами на N- и C-концах [34]. Рентгеноструктурный анализ подтвердил для Cygb характерную «3/3-сэндвич»-архитектуру, сходную с Ngb [34]. В отличие от мономерного Ngb, Cygb склонен к димеризации, особенно в присутствии окислителей, таких как  $H_2O_2$  [98, 167].

Гемовая группа Cygb, как и у Ngb, имеет гексакоординированную структуру [34]. Однако спектроскопические и кинетические исследования выявили существенные различия между этими белками. В отличие от большинства гексакоординированных глобинов, имеющих высокое сродство к кислороду, Cygb демонстрирует умеренное сродство, что позволяет предположить его участие в облегченной диффузии кислорода [149]. При определенных условиях гем Cygb, как и Ngb, может переходить в пентакоординированное состояние [34, 98].

Функциональная роль Cygb до конца не выяснена. Среди предполагаемых функций — обеспечение тканей кислородом [106] и детекция кислорода [46, 167], а также участие в метаболизме NO [93, 94, 168]. Важной особенностью Cygb является способность взаимодействовать с липидами, что может способствовать передаче липидных сигналов в условиях окислительного стресса [119].

Как и другие глобины, Cygb подвержен окислению гемового железа с образованием метCygb, что приводит к утрате кислородсвязывающей способности [106]. Ферментативные механизмы восстановления метCygb изучены недостаточно, однако в литературе описаны несколько потенциальных систем. Исследования Cygb крупного рогатого скота показали, что диафоразная активность экстрактов эритроцитов не обеспечивает восстановления метCygb [106]. В то же время из гомогенатов печени был выделен фермент, способный восстанавливать метCygb, вероятно, использующий НАД(Ф)Н в качестве кофактора [121].

Ключевую роль в восстановлении метCygb, по-видимому, играют флавинодерживающие редук-

тазы — цитохром  $b_5$ -редуктаза (CYB5R) и цитохром  $P_{450}$ -редуктаза (CPR). Механизм функционирования системы включает последовательную передачу электрона:

НАДН → CYB5R → цитохром  $b_5$  → метCygb

[66, 168]. Эта последовательность аналогична пути восстановления метHb в эритроцитах. Система CYB5R/цитохром  $b_5$  обеспечивает около 87 % метаболизма NO, опосредованного Cygb, что подчеркивает ее физиологическую значимость [66]. Скорость ферментативного восстановления метCygb значительно превышает таковую для других глобинов и достигает  $2-3 \times 10^{-1} \text{M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ , тогда как химические восстановители демонстрируют гораздо более низкую эффективность [168, 66]. Такая высокая скорость необходима для поддержания функциональной активности Cygb, особенно в условиях гипоксии, когда его способность метаболизировать NO становится критически важной.

В работах [17, 18] было показано, что система: изоформа 3 цитохром  $b_5$ -редуктазы/цитохром  $b_5$ , — каноническая редуктаза Hb и Mb, может восстанавливать Cygb с очень высокой скоростью. Изоформа 4 (CYB5R4) также является эффективным восстановителем Cygb и может дополнять функцию CYB5R3 [33].

Помимо ферментативных путей, описано неферментативное восстановление метCygb аскорбатом [45, 87, 147]. В этом случае наблюдается обратимый редокс-цикл: метCygb восстанавливается до  $\text{Fe}^{\text{II}}$  формы, а при накоплении окисленного аскорбата он вновь окисляется до  $\text{Fe}^{\text{III}}$  [100, 102, 105]. Это указывает на сложное взаимодействие Cygb с аскорбатом, хотя прямые доказательства образования стабильного комплекса пока отсутствуют.

**Андроглобин и его восстановление.** В 2012 г. был описан пятый представитель семейства глобинов человека — андроглобин (Adgb) [61]. Несмотря на недостаточную изученность этого белка и отсутствие работ, посвященных ферментативному восстановлению его окисленной формы, ряд исследований подчеркивает важность изучения редокс-регуляции Adgb. Предполагаемые ортологи Adgb обнаружены в геномах беспозвоночных (включая губок) и позвоночных животных [41]. Активно проводятся филогенетические исследования, направленные на выяснение эволюционных связей Adgb с другими глобинами [25, 27, 30, 109, 116, 127, 128, 154].

Структурная организация Adgb принципиально отличается от других глобинов уникальной модульной архитектурой. Молекула состоит из трех доменов: N-концевого кальпаиноподобного, центрального циклически пермутированного глобинового мотива и C-концевого домена, связывающего кальмодулин [61]. Глобиновый домен представляет собой структурно перестроенную глобиновую укладку, а именно циклическую пе-

рестановку последовательности спиралей (circular permutation). Общая длина полипептидной цепи превышает 1500 аминокислотных остатков, что делает Adgb самым крупным представителем семейства глобинов человека.

По своей модульной архитектуре Adgb больше похож на бактериальные глобин-сопряженные сенсоры (globin-coupled sensors), чем на классические кислород-транспортирующие глобины позвоночных. Это показывает его вероятную роль в передаче сигналов или детекции NO и  $\text{O}_2$ . Как и другие глобины, Adgb, вероятно, участвует в регуляции гомеостаза NO. Высокая скорость автоокисления в сочетании с высокой нитритредуктазной активностью позволяют предположить, что Adgb специализирован для регуляции концентрации NO [118]. Наличие кальпаиноподобного домена указывает на возможную роль Adgb в кальций-зависимой передаче сигналов [61].

У человека и мышей ген андроглобина преимущественно экспрессируется в ткани яичек [61]. Ключевая функция белка связана с процессом сперматогенеза [71, 115], а также, вероятно, с цилиогенезом у млекопитающих [76]. Дополнительный интерес к Adgb вызвало обнаружение его онкогенных свойств при глиоме [62]. Показали, что экспрессия Adgb регулируется на транскрипционном уровне и что белок может выполнять функции, выходящие за рамки ранее предложенных моделей [59].

Несмотря на ограниченную изученность Adgb, накапливаются данные о его значении в патогенезе различных заболеваний. Дальнейшее исследование этой группы белков, вероятно, будет развиваться по аналогии с изучением Ngb и Cygb. Перспективным направлением представляется скрининг редуктаз, уже известных как восстанавливающие другие глобины (цитохром  $b_5$ -редуктаза, флаворубредоксиноксиоредуктаза и др.), что может привести к идентификации специфических ферментативных систем, поддерживающих Adgb в функционально активной восстановленной форме.

## ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГЕМОГЛОБИНОВ КАК КИСЛОРОДЗАВИСИМЫХ РЕГУЛЯТОРОВ КОНЦЕНТРАЦИИ NO

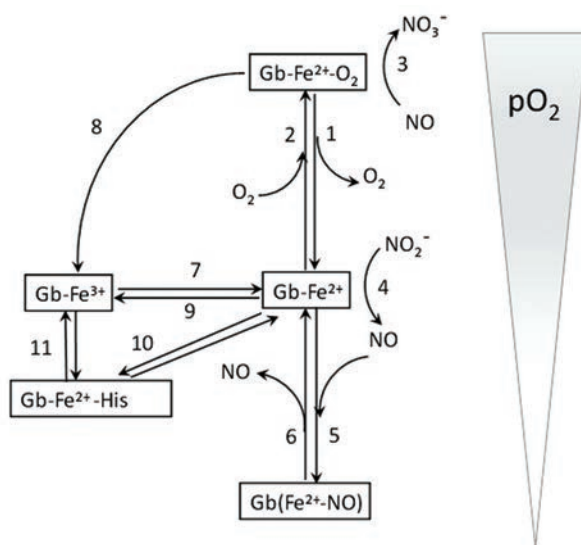
Отметим также следующее. Хотя обычно считается, что главная роль восстановления глобинов — это поддержание их способности связывать  $\text{O}_2$ , это представление расширено. Показана важная роль восстановительных систем в метаболизме NO, сигнальной молекулы, регулирующей вазодилатацию, нейротрансмиссию и иммунный ответ.

На метаболизм оксида азота в тканях влияют кислородные условия, соответственно молекулярные механизмы потребления NO связаны с функционированием глобинов. На рис. 2 схематически

описан процесс кислородзависимого потребления NO глобинами в присутствии восстановительных систем, благодаря чему регулируется уровень NO в крови и других тканях. Скорость элиминации NO зависит от эффективности восстановления гемоглобинов при высоких концентрациях  $O_2$ . При более низких концентрациях  $O_2$  связывание NO с глобинами по гемовому железу снижает скорость элиминации NO, кроме того, NO может допол-

нительно образовываться в нитритредуктазной реакции.

Более детально участие глобинов и систем их восстановления в метаболизме NO представлено в табл. 1. Авторы попытались свести воедино роль таких восстановительных систем в метаболизме, как кислород и оксид азота. В таблице также отмечены патологии, обусловленные нарушением систем восстановления различных гемоглобинов животных.



**Рис. 2.** Функционирование гемсодержащих глобинов (Gb) как кислородзависимых регуляторов концентрации оксида азота (NO): 1 – деоксигенация; 2 – оксигенация; 3 – NO-диоксигеназная реакция; 4 – нитритредуктазная реакция; 5 – нитрозилирование; 6 – денитрозилирование; 7 – восстановление окисленных (FeIII) Gb; 8 – окисление оксиGb в диоксигеназной реакции или в реакции автоокисления; 9 – окисление Gb в нитритредуктазной реакции; 10, 11 – обратимый переход в неактивное гексакоординированное состояние, в случае Hb и Mb – в обратимый гемихром. По [94] с модификациями

**Fig. 2.** Functioning of heme-containing globins (Gb) as oxygen–dependent regulators of nitric oxide (NO): 1 – deoxygenation; 2 – oxygenation; 3 – NO–dioxygenase reaction; 4 – nitrite reductase reaction; 5 – nitrosylation; 6 – denitrosylation; 7 – reduction of oxidized (FeIII) Gb; 8 – oxidation of oxyGb in dioxygenase reaction or in autooxidation reaction; 9 – oxidation of Gb in nitrite reductase reaction; 10, 11 – reversible transition to inactive hexacoordinated state, in the case of Hb and Mb – to reversible hemichrome. According to [94] with modifications

Ngb и Cygb, экспрессирующиеся в нейронах и клетках соединительной ткани соответственно, играют ключевую роль в защите от гипоксии и окислительного стресса, и их участие в метаболизме NO является центральным для этой функции [33, 66]. Оба белка обладают высокой нитритредуктазной активностью и могут участвовать в производстве NO при гипоксии, улучшая микроциркуляцию. Кроме того, они могут связывать избыток NO и его активных производных, таких как пероксинитрит, предотвращая нитрозативный стресс и повреждение биомолекул. Для выполнения данных функций эти белки должны поддерживаться в восстановленном состоянии.

Таким образом, для глобинов, участвующих в защите от гипоксии, редуктазные системы обеспе-

чивают не только их регенерацию, но и поддержание активности в производстве NO. Нарушение работы этих систем приводит к серьезным патологическим последствиям, выходящим за рамки нарушения кислородного транспорта. Неэффективное восстановление метMb в мышцах усугубляет ишемическое повреждение, снижая защитный нитрит-зависимый путь, а ослабление функций Ngb и Cygb приводит к накоплению пероксинитрита, повышению уязвимости нейронов при инсульте и прогрессированию нейродегенеративных заболеваний. Также нарушения процесса восстановления глобинов вызывают усиление фиброза органов, так как дисбаланс NO-зависимой сигнализации нарушает контроль над фиброзом.

**Таблица 1.** Роль систем восстановления гемсодержащих глобинов в метаболизме кислорода, оксида азота и патологии, обусловленные нарушением систем восстановления

**Table 1.** The role of reducing systems for heme-containing globins in metabolism of oxygen and nitric oxide, and in pathologies caused by a violation of reducing systems

| Гло-бин | Роль в метаболизме кислорода                                                                                               | Роль в метаболизме оксида азота                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Патологии, обусловленные нарушением систем восстановления                                                                                                                         |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hb      | Транспорт $O_2$ из лёгких в ткани; связывание и высвобождение $O_2$ в зависимости от $pO_2$ .                              | 1. HbFe <sup>2+</sup> - $O_2$ быстро окисляет свободный NO до NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ограничивая вазодилатацию.<br>2. HbFe <sup>2+</sup> восстанавливает NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> до NO при гипоксии – важный механизм вазодилатации в ишемизированных тканях.<br>3. Нитрозилирование β-93Cys с последующим высвобождением NO в гипоксических капиллярах – регуляция тонуса сосудов. | Развитие метHb-емии: приводит к снижению транспорта $O_2$ , нарушению нитрит-редуктазной активности и вазоконстрикции. Может вызывать цианоз, гипоксию, артериальную гипертензию. |
| Mb      | Накопление и внутриклеточный транспорт $O_2$ в кардиомиоцитах и скелетных мышцах; регуляция диффузии $O_2$ к митохондриям. | 1. Детоксикация NO: оксидMb окисляет избыток NO до NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , защищая митохондриальную цитохромоксидазу от ингибирования.<br>2. Гипоксическая продукция NO: дезоксиMb восстанавливает NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> до NO при ишемии миокарда, способствуя вазодилатации и защите от повреждения.                                                                             | Усугубление ишемии миокарда и ишемического/реперфузионного повреждения, снижая защитный нитрит-зависимый путь и усиливая окислительный/нитрозативный стресс.                      |
| Ngb     | Защита нейронов от гипоксии и окислительного стресса; связывание $O_2$ и нейтратализация АФК.                              | 1. Связывает и детоксицирует избыток NO в нейронах, предотвращая нитрозативное повреждение.<br>2. При гипоксии может восстанавливать NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> до NO, улучшая микроциркуляцию в ишемизированных тканях.<br>3. Модулирует сигнальные пути, зависящие от NO (например, через взаимодействие с NO-синтазой).                                                                     | Увеличение риска развития ишемического инсульта, нейродегенеративных заболеваний (Альцгеймер, Паркинсон) за счёт накопления ONOO <sup>-</sup> и повреждения нейронов.             |
| Cygb    | Регуляция фиброза, детоксикация АФК и АФА*; защита стромальных клеток.                                                     | 1. Восстанавливает NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> до NO в фибробластах и гепатоцитах при гипоксии.<br>2. Детоксицирует ONOO <sup>-</sup> и другие АФА*.<br>3. Модулирует продукцию коллагена через регуляцию уровня NO в тканях.                                                                                                                                                                   | Усиление фиброза (лёгкие, печень, почки) и прогрессирование хронических воспалительных заболеваний из-за дисбаланса NO-зависимой сигнализации.                                    |
| Adgb    | Функции изучены недостаточно. Возможно, участвует в защите от окислительного стресса и регуляции дифференцировки клеток.   | Данные о роли в метаболизме NO ограничены. Предполагательно может участвовать в детоксикации АФА* в гонадах и ЦНС.                                                                                                                                                                                                                                                                               | Мутации в гене ADGB ассоциированы с бесплодием и нарушениями нейроразвития.                                                                                                       |

Примечание: \*АФА – активные формы азота; ЦНС – центральная нервная система

Note: \* RNC – reactive nitrogen species; CNS – central nervous system

## МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ

История изучения ферментативного восстановления гемоглобина неразрывно связана с исследованиями метHb-немии. При этом патологическом состоянии содержание метHb в крови превышает физиологическую норму (1–2 % от общего Hb). Степень выраженности клинических симптомов прямо коррелирует с долей метHb в крови: при уровне до 10 % заболевание, как правило, протекает бессимптомно, при 10–20 % наблюдаются цианоз слизистых оболочек и кожных покровов, общая слабость, недомогание и головные боли; при 30–50 % — боли в области сердца, одышка, выраженный цианоз и повышение вязкости крови, при 50–70 % — нарушения сердечного ритма, изменение психического статуса, делирий, судороги, глубокий ацидоз, в отдельных случаях — кома. Содержание метHb выше 70 % обычно приводит к летальному исходу [2, 8].

Хотя клинические проявления метHb-немии были описаны достаточно давно, ее генетические и биохимические механизмы были установлены значительно позже, а в ряде случаев остаются не до конца выясненными до сих пор. В клинической практике выделяют два основных варианта метHb-немии: наследственную (hereditary) и приобретенную, вызванную действием лекарственных препаратов или токсических веществ (drug-induced или toxic). Еще на ранних этапах изучения метHb-немии было показано, что заболевание, вызванное воздействием химических веществ [38] — так называемая лекарственная (drug) метHb-немия, ассоциировано с различными патологиями [140, 143, 151] или может возникать без выявленной причины [92, 137].

В 1932 г. Хитценбергер [60] высказал предположение о наследственной природе заболевания — врожденной метHb-немии. В дальнейшем были проведены исследования, подтвердившие наследственный характер метHb-немии у членов отдельных семей. Некоторые из таких семей получили широкую известность как в научной, так и в популярной литературе. Яркими примерами являются так называемые «голубые Фугаты» (blue Fugates) из штата Кентукки (США) и «голубые люди из Лургана» (blue men of Lurgan) из Северной Ирландии [32].

Следует также отметить, что при дефиците метHb-редуктазы (цитохром  $b_5$ -редуктазы) различают два типа заболевания: «эритроцитарный», когда ферментная недостаточность ограничивается эритроцитами, и «генерализованный» (основной), при котором дефицит наблюдается во многих тканях организма [165]. Генетические механизмы данных проявлений изучены пока недостаточно полно.

К основным причинам наследственной метHb-немии относятся:

- дефицит или сниженная активность фермента цитохром  $b_5$ -редуктазы (ранее известного как диафораза I) — наследственная энзимопеническая метHb-немия;

- наличие аберрантных (структурно измененных) форм Hb, устойчивых к восстановлению, например, гемоглобина М (HbM), в котором один из гистидиновых остатков замещен тирозином. В этом случае гетерозиготные носители проявляют метHb-немию, а гомозиготное состояние, как правило, летально. Другой пример — гемоглобин Н (HbN), образующийся при одной из форм  $\alpha$ -талассемии. Он состоит из трех или четырех  $\beta$ -цепей и часто сочетается с гемоглобином Барта (четыре  $\gamma$ -цепи). Эти формы гемоглобина не поддаются восстановлению даже при сохранной ферментной системе;

- дефицит пируваткиназы или глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), приводящий к снижению синтеза НАДН или НАДФН. Поскольку дефицит Г6ФДГ (фавизм) является фактором риска развития приобретенной метHb-немии, популяции с эндемичным распространением этого дефицита (в том числе средиземноморского и африканского происхождения) относятся к группам повышенного риска данного типа метHb-немии;

- дефицит цитохрома  $b_5$  — редкий вариант метHb-немии, обычно проявляющийся хроническим цианозом [57].

Отдельную группу составляют случаи метHb-немии, сопровождающиеся умственной отсталостью [96, 142]. Предполагается, что это связано с участием цитохром  $b_5$ -редуктазы в метаболизме жирных кислот; при недостаточной активности фермента этот обмен нарушается, что негативно влияет на функционирование нервных клеток. Впоследствии были проведены исследования, объяснившие взаимосвязь между умственной отсталостью и метHb-немией. Был изучен синтез цитохром  $b_5$ -редуктазы в различных областях головного мозга, что подтвердило, что дефицит этого фермента приводит к дисфункции центральной нервной системы [123, 124].

Выделяют следующие типы метHb-немии, связанные с дефицитом цитохром  $b_5$ -редуктазы.

Тип I — наиболее распространенный вариант, при котором дефицит фермента ограничен эритроцитами и проявляется цианозом. Это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся резким снижением активности растворимой формы НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктазы. Цианоз обычно развивается в младенческом возрасте;

Тип II — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное генерализованным дефицитом НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктазы практически во всех тканях организма, включая эритроциты, печень, фибробласты и головной мозг. Клиниче-

ски сопровождается тяжелыми неврологическими нарушениями: энцефалопатией, микроцефалией, гипертонией, атетозом, косоглазием, умственной отсталостью и задержкой роста; цианоз проявляется в раннем детстве [5];

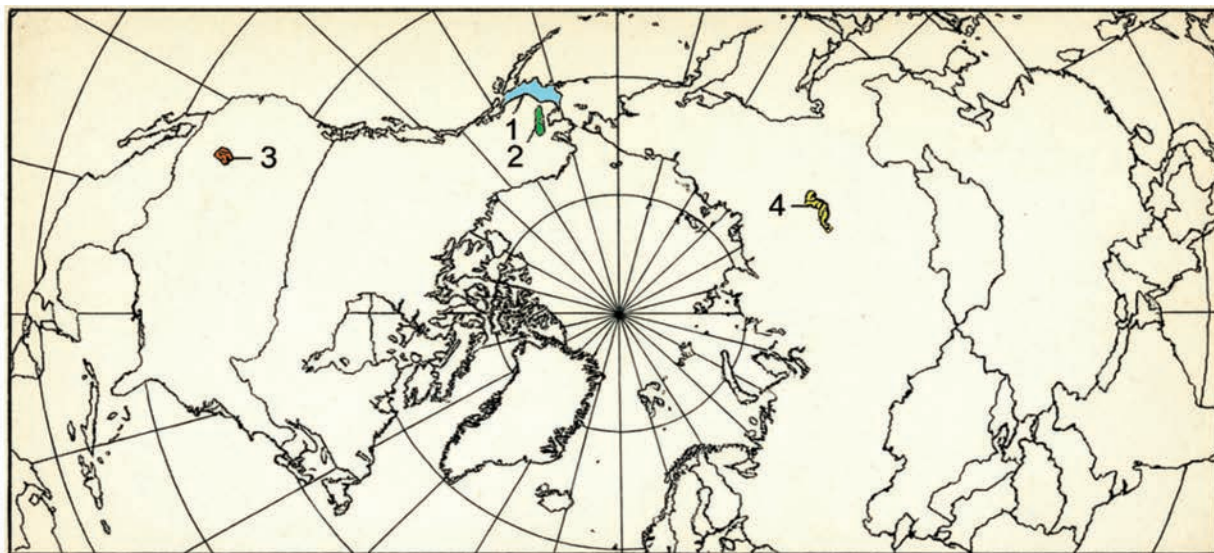
Тип III — обусловлен нарушениями в системе кроветворения (поражение тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов); единственным клиническим проявлением является цианоз;

Тип IV — как и тип I, характеризуется изолированным поражением эритроцитов и приводит к хроническому цианозу.

Поскольку метHb-немия снижает кислород-транспортную функцию крови, в некоторых случаях развивается компенсаторная перестройка гемодинамики. Так, возможны тахикардия и, как ее следствие, гипертрофия левого желудочка сердца [6]. Отметим также, что наследственная метHb-немия из-за дефицита *CYB5R3* приводит не только к цианозу и гипоксии, но и к нарушению нитритредуктазной активности Hb, что может способствовать вазоконстрикции и артериальной гипертензии.

Врожденная форма метHb-немии, обусловленная дефицитом цитохром *b<sub>5</sub>*-редуктазы или

снижением ее активности, является эндемичной для отдельных этнических групп. На рис. 3 представлена составленная нами карта распространения наследственной метHb-немии, связанной с недостаточной активностью этого фермента [15] с модификациями. Отметим, что повышенное распространение метHb-немии характерно не для всей территории проживания данных этнических групп, а лишь для отдельных их популяций. Заболевание распространено среди эскимосов и индейцев-атабасков (Athabascans) Аляски, индейцев навахо (Navajo) в континентальной части США и якутов бассейна реки Вилюй [145]. Все эти группы проживают в Северном полушарии, преимущественно в районах Крайнего Севера. Исключением, на первый взгляд, являются индейцы навахо, однако их наличие в этом перечне не случайно. Навахо, как и атабаски, принадлежат к одной языковой семье на-дене [125]. На территорию современного штата Аризона (США) они мигрировали с земель нынешней Аляски и Северо-Западной Канады в XIV веке [65, 133]. В настоящее время навахо проживают на территории штатов Аризона, Нью-Мексико и Юта, которая с 1969 г. официально именуется «Нация Навахо» (the Navajo Nation) [36].



**Рис. 3.** Места проживания популяций с повышенным распространением наследственной метгемоглобинемии:

1 — эскимосы Аляски; 2 — индейцы-атабаски Аляски; 3 — индейцы навахо; 4 — якуты бассейна реки Вилюй  
**Fig. 3.** Locations of populations with increased prevalence of hereditary methemoglobinemia: 1 — Alaskan Eskimos; 2 — Alaskan Athabaskan Indians; 3 — Navajo Indians; 4 — Yakuts of the Vilyui River basin

Эндемичное распространение метHb-немии среди индейцев навахо остается малоизвестным даже в медицинских кругах, хотя этот факт был установлен еще в середине XX века [22]. Так, в фундаментальной монографии [2], где значительное внимание уделено этногеографическому

распределению гемоглобинопатий, упоминаются лишь три других эндемичных очага наследственной метHb-немии. Таким образом, одни авторы рассматривают распространение наследственной метHb-немии среди навахо как эндемичный очаг [125, 145], тогда как другие не упоминают его в по-

добном контексте [29, 44]. В последнем случае метНб-немия среди навахо нередко интерпретируется как спорадическая, подобно единичным случаям, описанным в Китае и Японии [69, 77, 141].

Подобные вопросы иногда возникают и в отношении других регионов. Так, после выявления случаев метНб-немии среди жителей Чандигарха (союзная территория Индии к северу от Дели) [37] авторы исследования подчеркнули необходимость создания национального регистра данного заболевания для оценки истинных масштабов его распространения в Индии.

На территории Российской Федерации наследственная метНб-немия зарегистрирована в виде эндемичного очага в Якутии, преимущественно в бассейне реки Вилюй [3, 9, 11, 12, 13, 29, 44]. Здесь отмечается необычайно высокая частота энзимопенической метНб-немии типа I у коренного населения — якутов-саха [8]. Согласно данным обследования доноров крови, частота носительства патологического гена среди якутов составляет около 7 %, тогда как среди русского населения — менее 1 % [2]. При этом Якутия остается единственным эндемичным очагом метНб-немии в России.

Молекулярно-генетические исследования якутских пациентов выявили точковую мутацию С→Т в гене *CYB5R3*, приводящую к замене пролина на лейцин в положении 269 (Pro269→Leu) белка НАДН-цитохром *b<sub>5</sub>*-редуктазы [1, 44]. В то же время у этих больных не было обнаружено трех других точковых мутаций гена НАДН-цитохром *b<sub>5</sub>*-редуктазы (A<sup>570</sup>Pro, Leu72Pro, Val105Met), характерных для популяций Японии и Китая. Это свидетельствует о том, что источником заболевания не являлись восточноазиатские регионы.

Считается, что предками современных якутов было кочевое племя курыканов, обитавших до XIV века в Забайкалье и к XV веку переселившихся в бассейны рек Лена, Алдан и Вилюй [10]. Наиболее вероятной причиной высокой распространенности метНб-немии среди якутов является так называемый «эффект основателя» — популяционно-генетическое явление, возникающее в результате ограниченной репродуктивной численности и длительной изоляции группы предковых особей [4, 75].

Примечательно, что в 1950-х гг. повышенная частота наследственной метНб-немии была известна лишь среди эскимосов Аляски и соседних с ними индейцев-атабасков [131]. К 1980-м гг. к ним добавились якуты и навахо. До выхода обзора Томаса с соавторами в 2019 г. [145] новых эндемичных очагов заболевания описано не было — такая ситуация сохраняется и в настоящее время. Тем не менее нельзя исключать обнаружение дополнительных популяций с повышенной частотой наследственной формы заболевания, в том числе родственных уже известным. Перспективным представляется изучение изолированных популяций, в которых также может проявляться «эффект основателя». Возможно и «повышение статуса» отдельных

случаев заболевания до признанных эндемичных очагов по мере накопления эпидемиологических данных.

Завершая данный раздел, следует отметить перспективы развития современной медицинской диагностики. В настоящее время активно развивается направление компьютерной диагностики заболеваний. Совместно с Национальным исследовательским ядерным университетом «МИФИ» и Российским онкологическим научным центром им. Н.Н. Блохина авторами проводится работа по созданию компьютерной экспертной системы для диагностики гемоглобинопатий различного генеза. Разработана пилотная версия такой системы [105], предусматривающая расширение спектра диагностических показателей, включая модифицированные формы гемоглобина и метНб-редуктазы. Это позволит повысить точность диагностики и расширить диапазон применения системы.

В условиях активизации миграционных потоков в мире, в том числе и в Российской Федерации, географическое распределение многих заболеваний, включая гемоглобинопатии, претерпевает значительные изменения. Эти патологии все чаще выявляются в регионах, где ранее не регистрировались [7]. Это подчеркивает особую актуальность исследований систем восстановления Нб для совершенствования методов диагностики и лечения метНб-немии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

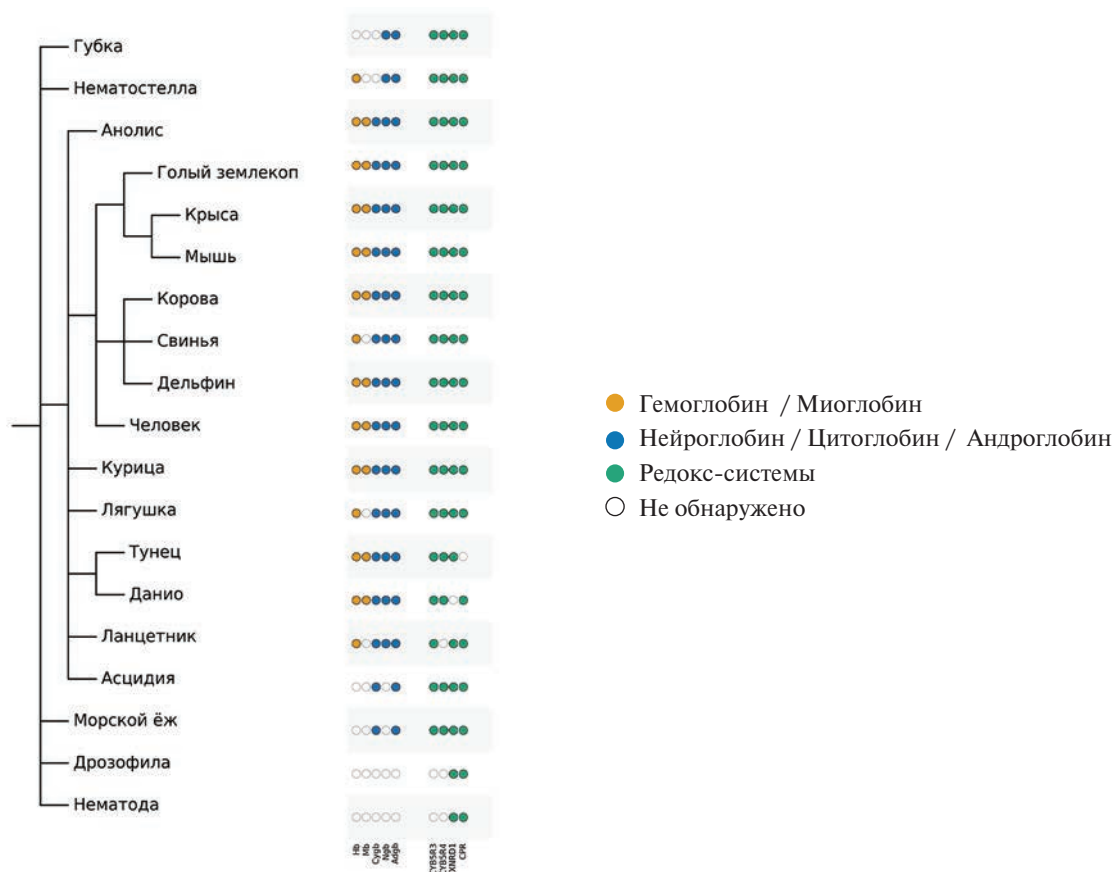
Ферментативные редуктазные системы, поддерживающие гем в глобинах в восстановленном состоянии, представляют собой эволюционно консервативный механизм, обеспечивающий функциональную активность гемоглобинов у представителей всех таксономических групп — от бактерий до человека. Независимо от типа редуктазы (специализированной, химерной или мультиспецифичной), их ключевая роль заключается в предотвращении накопления окисленных форм глобинов, что критически важно для выполнения ими основных функций: транспорта и депонирования кислорода, и регуляции метаболизма NO — как через его элиминацию (NO-диоксигеназная активность оксиформ), так и через гипоксия-зависимую продукцию из нитрита (нитрит-редуктазная активность дезоксиформ).

В табл. 2 суммированы основные типы ферментативных систем восстановления глобинов у животных, их локализация в организме и восстанавливаемые гемсодержащие глобины.

На рис. 4 приведена еще одна обобщающая информация о соответствии ортологов гемоглобина в различных организмах восстанавливающим их редуктазным системам. Видно, что гемоглобины и подобные им белки присутствуют у животных, относящихся к разным типам и находящимся на всех ступенях эволюционной лестницы. То же относится и к редуктазным системам. Продолжение таких сравнительных исследований является очень интересной задачей.

**Таблица 2.** Основные типы ферментативных систем восстановления гемсодержащих глобинов у животных  
**Table 2.** The main types of enzymatic systems for the reduction of heme-containing globins in animals

| Тип системы                                                     | Пример фермента                       | Локализация                                                                                          | Глобины           | Литература       |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|
| Специализированные редуктазы:<br>НАДН-зависимые флавинредуктазы | Цитохром $b_5$ редуктаза 3 (CYB5R3)   | Преимущественно в эритроцитах, также в мышечных и эндотелиальных клетках, может быть в других тканях | Hb, Mb, Cygb, Ngb | [17, 18, 55, 72] |
|                                                                 | Цитохром $b_5$ редуктаза 4 (CYB5R4)   | В нейронах и клетках соединительной ткани, в других тканях                                           | Ngb, Cygb         | [33]             |
| Редуктазы с широкой специфичностью                              | Тиоредоксин редуктаза 1 (TXNRD1)      | Широко распространена в клетках многих тканей                                                        | Cygb              | [19]             |
|                                                                 | НАДФН: цитохром P-450 редуктаза (CPR) | Мембраны эндоплазматической сети, плазматическая мембрана клеток различных тканей                    | Cygb              | [48, 94]         |



**Рис. 4.** Распределение ортологов глобинов и редокс-систем по филогенетическому дереву животных. Для каждого вида показано наличие обнаруженных (закрашенные кружки) и не обнаруженных (пустые кружки) ортологов: Hb — гемоглобин, Mb — миоглобин, Ngb — нейроглобин, Cygb — цитоглобин, Adgb — андроглобин; редокс-системы — CYB5R3 — цитохром  $b_5$ -редуктаза 3, CYB5R4 — цитохром  $b_5$ -редуктаза 4, TXNRD1 — тиоредоксинредуктаза 1, CPR — НАДФН:цитохром P-450 редуктаза

**Fig. 4.** Distribution of orthologs globin and redox systems along the phylogenetic tree of animals. For each species, the presence of detected (filled circles) and undetected (empty circles) orthologs is shown: Hb — hemoglobin, Mb — myoglobin, Ngb — neuroglobin, Cygb — cytoglobin, Adgb — androoglobin; redox systems — CYB5R3 — cytochrome  $b_5$ -reductase 3, CYB5R4 — cytochrome  $b_5$ -reductase 4, TXNRD1 — Thioredoxin reductase 1, CPR — NADPH:cytochrome P-450 reductase

В заключение можно сказать, что нарушение работы редуктазных систем приводит к патологическим последствиям, специфичным для типа глобина и ткани: метгемоглобинемия с гипоксией и вазоконстрикцией (гемоглобин), усугубление ишемии миокарда (миоглобин), повышенная уязвимость нейронов к нитрозативному стрессу (нейроглобин), а также прогрессирование фиброза

органов (цитоглобин). Таким образом, эффективность редуктазных систем является фундаментальным условием не только кислород-транспортной функции глобинов, но и их роли в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза и регуляции сосудистого тонуса через метаболизм NO.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галеева Н.М., Назаренко Л.П., Назаренко С.А., Тверская С.М., Поляков А.В. Молекулярногенетическая причина наследственной метгемоглобинемии первого типа в республике Саха (Якутия) // Мед. генетика. 2006. Т. 5. № 9 (51). С. 15–20.
2. Гемоглобинопатии и талассемические синдромы. Практическая медицина. М. 2015. 448 с.
3. Дервиз Г.В. Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия // Клинич. мед. 1977. № 5. С. 8–15.
4. Кайданов Л.З. Генетика популяций. Высшая школа. М. 1996. 320 с.
5. Клейменова И.С., Швырев А.П., Середняк В.Г. и др. Врожденная энзимопеническая метгемоглобинемия II типа // Росс. вестн. перинатол. педиатр. 2011. Т. 56. № 6. С. 80–87.
6. Кушаковский М.С. Клинические формы повреждения гемоглобина. Медицина. Л. 1968. 325 с.
7. Лохматова М.Е., Сметанина Н.С., Финогонова Н.А. Эпидемиология гемоглобинопатий в Москве // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 4. С. 46–50.
8. Наследственные анемии и гемоглобинопатии. Медицина. М. 1983. 336 с.
9. Нисан Л.Г., Гуревич С.П., Казанец Е.Г. и др. Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия у новорожденных // Вопр. охр. материнства и детства. 1987. № 1. С. 74–75.
10. Серошевский В.Л. Якуты: Опыт этнографического исследования. 2 Изд. Российская политическая энциклопедия. М. 1993. 713 с.
11. Токарев Ю.Н., Беляев В.В., Скачилова Н.Н. и др. Семья больных с наследственной гемоглобинопатией „М“ // Пробл. гематол. и переливания крови. 1980. Т. 25. № 9. С. 55–58.
12. Токарев Ю.Н., Файнштейн Ф.Э. Гемолитические анемии и метгемоглобинемия // Пробл. гематол. и трансфузиол. 1976. Т. 2. С. 112–128.
13. Токарев Ю.Н. Гемоглобинопатии: географическое распространение, этиопатогенез, диагностика, принципы лечения и профилактики // Тер. арх. 1988. Т. 60. № 5. С. 62–66.
14. Топунов А.Ф., Голубева Л.И. Редуктазы, восстанавливающие кислородпереносящие гемопротеиды: гемоглобин, миоглобин и легоглобин // Успехи биол. хим. 1989. Т. 30. С. 239–252.
15. Топунов А.Ф., Космачевская О.В. Множественные функциональные формы гемоглобина в организме человека: современный взгляд и практическое использование // Биомика. 2018. Т. 10. № 3. С. 251–267. <https://doi.org/10.31301/2221-6197.bmcs.2018-34>
16. Топунов А.Ф., Мелик-Саркисян С.С., Лысенко Л.А., Карпиленко Г.П., Кретович В.Л. Метлеглобинредуктаза клубеньков люпина. Некоторые свойства // Биохимия. 1980. Т. 45. № 11. С. 2053–2058.
17. Amdahl M.B., Petersen E.E., Bocian K. et al. The zebrafish cytochrome  $b_5$ /cytochrome  $b_5$  reductase/NADH system efficiently reduces cytoglobins 1 and 2: conserved activity of cytochrome  $b_5$ /cytochrome  $b_5$  reductases during vertebrate evolution // Biochemistry. 2019. V. 58. № 29. P. 3212–3223.
18. Amdahl M.B., Sparacino-Watkins C.E., Corti P., Gladwin M.T., Tejero J. Efficient reduction of vertebrate cytoglobins by the cytochrome  $b_5$ /cytochrome  $b_5$  reductase/NADH system // Biochemistry. 2017. V. 56. № 30. P. 3993–4004.
19. Arnér E.S., Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase // Eur. J. Biochem. 2000. V. 267. № 20. P. 6102–6109. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01701.x>
20. Ascenzi P., di Masi A., Leboffe L. et al. Neuroglobin: From structure to function in health and disease // Mol. Aspects Med. 2016. V. 52. P. 1–48.
21. Baez E., Echeverria V., Cabezas R. et al. Protection by Neuroglobin expression in Brain Pathologies // Front. Neurol. 2016. V. 7. e146. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00146>

22. *Balsamo P., Hardy W.R., Scott E.M.* Hereditary methemoglobinemia due to diaphorase deficiency in Navajo Indians // *J. Pediatr.* 1964. V. 65. № 6. P. 928–931.
23. *Bando S., Takano T., Yubisui T. et al.* Structure of human erythrocyte NADH-cytochrome  $b_5$  reductase // *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 2004. V. 60. P. 1929–1934.
24. *Bekhit A.E.D., Simmons N., Faustman C.* Metmyoglobin reducing activity in fresh meat: A review // *Meat Sci.* 2005. V. 71. № 3. P. 407–439.
25. *Belato F.A., Coates C.J., Halanych K., Weber R., Costa-Paiva E.M.* Evolutionary history of the globin gene family in annelids // *Genome Biol. Evol.* 2020. V. 12. № 10. P. 1719–1733. <https://doi.org/10.1093/gbe/evaa134>
26. *Bethlenfalvay N.C., Waterman M.R., Lima J.E., Waldrup T.* Cytosolic and membrane-bound methemoglobin reductases in erythrocytes of the opossum, *Didelphis virginiana* // *Comp. Biochem. Physiol. B.* 1982. V. 73. № 3. P. 591–594.
27. *Burmester T., Hankeln T.* What is the function of neuroglobin? // *J. Exp. Biol.* 2009. V. 212. № 10. P. 1423–1428. <https://doi.org/10.1242/jeb.000729>
28. *Burmester T., Weich B., Reinhardt S., Hankeln T.* A vertebrate globin expressed in the brain // *Nature.* 2000. V. 407. P. 520–523.
29. *Burtseva T.E., Ammosova T.N., Protopopova N.N., Yakovleva S.Y., Slobodchikova M.P.* Enzymopenic congenital methemoglobinemia in children of the Republic of Sakha (Yakutia) // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2017. V. 39. № 1. P. 42–45.
30. *Christensen A.B., Herman J.L., Elphick M.R. et al.* Phylogeny of echinoderm hemoglobins // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 8. e0129668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129668>
31. *Conant J.B., Scott N.D.* A spectrophotometric study of certain equilibria involving the oxidation of hemoglobin to methemoglobin // *J. Biol. Chem.* 1928. V. 76. P. 207–215.
32. *Deeny J.* The End of an Epidemic. A. & A. Farmar. Dublin. 1995. 194 p.
33. *DeMartino W., Cunningham O., Mulluri S. et al.* Cytochrome  $b_5$  reductase 4 efficiently reduces neuroglobin and cytoglobin // *Free Radic. Biol. Med.* 2026. V. 244. P. 252–263. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.12.010>
34. *De Sanctis D., Dewilde S., Pesce A. et al.* Crystal structure of cytoglobin: the fourth globin type discovered in man displays heme hexa-coordination // *J. Mol. Biol.* 2004. V. 336. № 4. P. 917–927. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2003.12.063>
35. *De Simone G., Sbardella D., Oddone F. et al.* Structural and (Pseudo-)Enzymatic Properties of Neuroglobin: Its Possible Role in Neuroprotection // *Cells.* 2021. V. 10. № 12. e3366. <https://doi.org/10.3390/cells10123366>
36. *Csordas T.J.* Ritual healing and the politics of identity in contemporary Navajo society // *Am. Ethnol.* 1999. V. 26. № 1. P. 3–23.
37. *Dhibar D.P., Sahu K.K., Varma S.C.* Congenital methemoglobinemia: It is time for national level registry system // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2017. V. 39. № 8. P. 629. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000973>
38. *Dittrich P.* Ueber methämoglobinbildende Gifte // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 1891. V. 29. P. 247–261.
39. *Du W., Syvitski R., Dewilde S., Moens L., La Mar G.N.* Solution  $^1\text{H}$  NMR characterization of equilibrium heme orientational disorder with functional consequences in mouse neuroglobin // *J. Am. Chem. Soc.* 2003. V. 125. № 27. P. 8080–8081. <https://doi.org/10.1021/ja034584>
40. *Faustman C.* Myoglobin chemistry and modifications that influence (color and color stability. // In: 67th Annual Reciprocal Meat Conference. Madison: University of Wisconsin, 2014. P. 1–6.
41. *Finoshin A.D., Adameyko K.I., Mikhailov K.V. et al.* Iron metabolic pathways in the processes of sponge plasticity // *PLoS One.* 2020. V. 15. № 2. e0228722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228722>
42. *Fiocchetti M., Fernandez V.S., Montalesi E., Marino M.* Neuroglobin: A novel player in the oxidative stress response of cancer cells // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019. V. 2019. e6315034. <https://doi.org/10.1155/2019/6315034>
43. *Gacon G., Lostanlen D., Labie D., Kaplan J.C.* Interaction between cytochrome  $b_5$  and hemoglobin. Involvement of b66 (E10) and b95 (F62) lysil residues of hemoglobin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1980. V. 77. № 4. P. 1917–1921.
44. *Galeeva N.M., Voevoda M.I., Spiridonova M.G., Stepanov V.A., Polyakov A.V.* Population frequency and age of c.806 C>T mutation in CYB5R3 gene as cause of recessive congenital methemoglobinemia in Yakutia // *Russ. J. Genet.* 2013. V. 49. № 4. P. 457–463.
45. *Gardner A.M., Cook M.R., Gardner P.R.* Nitric-oxide dioxygenase function of human cytoglobin with cellular reductants and in rat hepatocytes // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. № 31. P. 23850–23857. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.132340>

46. *Geuens E., Brouns I., Flamez D. et al.* A globin in the nucleus! // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 33. P. 30417–30420. <https://doi.org/10.1074/jbc.C300203200>
47. *Geuens E., Dewilde S., Hoogewijs D. et al.* Nerve globins in invertebrates // *Life*. 2004. V. 56. № 11–12. P. 653–656.
48. *Gherzi-Egea J.F., Minn A., Daval J.L. et al.* NADPH-cytochrome P-450(c) reductase: biochemical characterization in rat brain and cultured neurons and evolution of activity during development // *Neurochem. Res.* 1989. V. 14. № 9. P. 883–887.
49. *Gibson Q.H.* The reduction of methaemoglobin in red blood cells and studies on the cause of idiopathic methaemoglobinemia // *Biochem. J.* 1948. V. 42. № 1. P. 13–23.
50. *Giuffrè A., Moschetti T., Vallone B., Brunori M.* Neuroglobin: Enzymatic reduction and oxygen affinity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. V. 367. № 4. P. 893–898.
51. *Goto-Tamura R., Takesue Y., Takesue S.* Immunological similarity between NADH-cytochrome  $b_5$  reductase of erythrocytes and liver microsomes // *Biochim. Biophys. Acta.* 1976. V. 423. P. 293–302.
52. *Guidolin D., Tortorella C., Marcoli M., Maura G., Agnati L.F.* G protein-coupled receptor-receptor interactions give integrative dynamics to intercellular communication // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. № 11. e1817. <https://doi.org/10.3390/ijms17111817>
53. *Gutiérrez-Merino C., Martínez-Costa O.H., Monsalve M., Samhan-Arias A.K.* Structural features of cytochrome  $b_5$ –cytochrome  $b_5$  reductase complex formation and implications for the intramolecular dynamics of cytochrome  $b_5$  reductase // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 1. e118. <https://doi.org/10.3390/ijms23010118>
54. *Hagler L., Coppes R.L., Herman R.H.* Identification and purification of a reduced nicotinamide adenine dinucleotide-dependent enzyme from bovine heart which reduces metmyoglobin // *J. Biol. Chem.* 1979. V. 254. № 14. P. 6505–6514.
55. *Hall R., Yuan S., Wood K., Katona M., Straub A.C.* Cytochrome  $b_5$  reductases: Redox regulators of cell homeostasis // *J. Biol. Chem.* 2022. V. 298. № 12. e102654. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102654>
56. *Hankeln T., Ebner B., Fuchs C. et al.* Neuroglobin and cytoglobin in search of their role in the vertebrate globin family // *J. Inorg. Biochem.* 2005. V. 99. № 1. P. 110–119. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.11.009>
57. *Hegesh E., Hegesh J., Kaftory A.* Congenital methemoglobinemia with a deficiency of cytochrome  $b_5$  // *N. Engl. J. Med.* 1986. V. 314. № 12. P. 757–761.
58. *Herold S., Fago A., Weber R.E., Dewilde S., Moens L.* Reactivity studies of the Fe(III) and Fe(II)NO forms of human neuroglobin reveal a potential role against oxidative stress // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 22. P. 22841–22847.
59. *Herwig A., Osterhof C., Keppner A. et al.* Ectopic MYBL2-mediated regulation of androglobin gene expression // *Cells*. 2024. V. 13. № 10. e826. <https://doi.org/10.3390/cells13100826>
60. *Hitzenberger K.* Autotoxische zyanose (intraglobulare methamoglobinämie) // *Wien. Arch. Inn. Med.* 1932. V. 23. P. 85–92.
61. *Hoogewijs D., Ebner B., Germani F. et al.* Androglobin: A chimeric globin in Metazoans that is preferentially expressed in mammalian testes // *Mol. Biol. Evol.* 2012. V. 29. № 4. P. 1105–1114. <https://doi.org/10.1093/molbev/msr246>
62. *Huang B., Lu Y.S., Li X. et al.* Androglobin knockdown inhibits growth of glioma cell lines // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014. V. 7. № 5. P. 2179–2184.
63. *Hultquist D.E., Passon P.G.* Catalysis of methemoglobin reduction by erythrocyte cytochrome  $b_5$  and cytochrome  $b_5$  reductase // *Nat. New Biol.* 1971. V. 229. № 8. P. 252–254.
64. *Hultquist D.E., Sannes L.J., Luckett D.A.* Catalysis of methemoglobin reduction // *Curr. Top. Cell. Regul.* 1984. V. 24. P. 287–300.
65. *Huscher B.H., Huscher H.A.* Athapaskan migration via the intermontane region // *Am. Antiq.* 1942. V. 8. № 1. P. 80–88.
66. *Ilangovan G., Khaleel S.A., Kundu T. et al.* Defining the reducing system of the NO dioxygenase cytoglobin in vascular smooth muscle cells and its critical role in regulating cellular NO decay // *J. Biol. Chem.* 2021. V. 296. e100196. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.016394>
67. *Ito T., Mezawa K., Okazaki T., Shikuya R.* NADH- and NADPH-dependent reduction of methemoglobin in the nucleated erythrocytes from hen and bullfrog // *Comp. Biochem. Physiol. B.* 1984. V. 78. P. 683–686.
68. *Jaffe E.R.* The formation and reduction of hemoglobin in human red cells. // In: *Cellular and Molecular Biology of Erythrocytes*. Baltimore: University Park Press, 1974. P. 345–376.
69. *Katsube T., Sakamoto N., Kobayashi Y. et al.* Exonic point mutations in NADH-cytochrome  $b_5$  reductase genes of homozygotes for hereditary methemoglobinemia, types I and III: Putative mechanisms of tissue-dependent enzyme deficiency // *Am. J. Hum. Genet.* 1991. V. 48. P. 799–808.

70. Kawada N., Kristensen D.B., Asahina K. *et al.* Characterization of a stellate cell activation-associated protein (STAP) with peroxidase activity found in rat hepatic stellate cells // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 27. P. 25318–25323. <https://doi.org/10.1074/jbc.M102630200>
71. Keppner A., Correia M., Santambrogio S. *et al.* Androglobin, a chimeric mammalian globin, is required for male fertility // *eLife*. 2022. V. 11. e72374. <https://doi.org/10.7554/eLife.72374>
72. Kiger L., Keith J., Freiwan A. *et al.* Redox-regulation of  $\alpha$ -globin in vascular physiology // *Antioxidants*. 2022. V. 11. № 1. e159. <https://doi.org/10.3390/antiox11010159>
73. Kim S., Suga M., Ogasahara K. *et al.* Structure of *Physarum polycephalum* cytochrome  $b_5$  reductase at 1.56 Å resolution // *Acta Crystallogr. F. Struct. Biol. Cryst. Commun.* 2007. V. 63. № 4. P. 274–279.
74. Kitajima S., Yasukochi Y., Minakami S. Purification and properties of human erythrocyte membrane NADH-cytochrome  $b_5$  reductase // *Arch. Biochem. Biophys.* 1981. V. 210. № 1. P. 330–335.
75. Kivisild T. Founder effect // *Brenner's Encyclopedia of Genetics.* / Eds. Maloy S., Hughes K. 2nd Ed. Amsterdam: Elsevier, 2013. P. 100–101.
76. Koay T.W., Osterhof C., Orlando I.M.C. *et al.* Androglobin gene expression patterns and FOXJ1-dependent regulation indicate its functional association with ciliogenesis // *J. Biol. Chem.* 2021. V. 296. e100291. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100291>
77. Kobayashi Y., Fukumaki Y., Yubisui T. *et al.* Serine-proline replacement at residue 127 of NADH-cytochrome  $b_5$  reductase causes hereditary methemoglobinemia, generalized type // *Blood*. 1990. V. 75. P. 1408–1413.
78. Kosmachevskaya O.V., Topunov A.F. Hemoglobins: Diversity of structures and functions // *Appl. Biochem. Microbiol.* 2009. V. 45. № 6. P. 563–587.
79. Kretoovich W.L., Melik-Sarkissyan S.S., Bashirova N.F., Topunov A.F. Enzymatic reduction of leghemoglobin in lupin nodules // *J. Appl. Biochem.* 1982. V. 4. № 2. P. 209–217.
80. Kuma F. Properties of methemoglobin reductase and kinetic study of methemoglobin reduction // *J. Biol. Chem.* 1981. V. 256. № 11. P. 5518–5523.
81. Kuma F., Prough R.A., Masters B.S.S. Studies on methemoglobin reductase. Immunochemical similarity of soluble methemoglobin reductase and cytochrome  $b_5$  of human erythrocytes with NADH-cytochrome  $b_5$  reductase and cytochrome  $b_5$  of rat liver microsomes // *Arch. Biochem. Biophys.* 1976. V. 172. № 2. P. 600–607.
82. Lankester E.R. A contribution to the knowledge of haemoglobin // *Proc. R. Soc. Lond.* 1872. V. 21. P. 70–81.
83. Leroux A., Kaplan J.-C. Presence of red cell type NADH-methemoglobin reductase (NADH-diaphorase) in human non erythroid cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1972. V. 49. P. 945–950.
84. Leroux A., Mota Vieira L., Kahn A. Transcriptional and translational mechanisms of cytochrome  $b_5$  reductase isoenzyme generation in humans // *Biochem. J.* 2001. V. 355. Pt. 2. P. 529–535. <https://doi.org/10.1042/bj3550529>
85. Leroux A., Torlinski L., Kaplan J.C. Soluble and microsomal forms of NADH-cytochrome  $b_5$  reductase from human placenta. Similarity with NADH-methemoglobin reductase from human erythrocytes // *Biochim. Biophys. Acta*. 1977. V. 481. № 1. P. 50–62.
86. Levy M.V., Livingston D.J., Criddle B.S., Brown W.D. Isolation and characterization of metmyoglobin reductase reductase from yellow-fin tuna (*Thunnus albacores*) // *Comp. Biochem. Physiol. B*. 1985. V. 81. № 4. P. 809–814.
87. Li H., Hemann C., Abdelghany T.M., El-Mahdy M.A., Zweier J.L. Characterization of the mechanism and magnitude of cytoglobin-mediated nitrite reduction and nitric oxide generation under anaerobic conditions // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. № 43. P. 36623–36633. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.342378>
88. Li R.C., Guo S.Z., Lee S.K., Gozal D. Neuroglobin protects neurons against oxidative stress in global ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010. V. 30. № 11. P. 1874–1882. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.90>
89. Liang Z.-X., Jiang M., Ning Q., Hoffman B.M. Dynamic docking and electron transfer between myoglobin and cytochrome  $b_5$  // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2002. V. 7. № 6. P. 580–588.
90. Liang Z.-X., Nocek J., Huang K. *et al.* Dynamic docking and electron transfer between Zn-myoglobin and cytochrome  $b_5$  // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. V. 124. № 24. P. 6849–6859.
91. Linn C., Frumusan P., Sassier D. A comparison of the effect of menadione, methylene blue and ascorbic acid on the reduction of methaemoglobin in vivo // *Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*. 1939. V. 55. P. 1194–1203.
92. Litarczek C., Soloboziano H., Aubert H., Cosmulesco I. Des facteurs qui peuvent influencer l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, exprimée par la constante de dissociation  $1/k$ ; les facteurs intraglobulaires *C. rend* // *C. R. Soc. Biol.* 1930. V. 104. P. 1038–1040.
93. Liu X., El-Mahdy M., Boslett J. *et al.* Cytoglobin regulates blood pressure and vascular tone through nitric oxide metabolism in the vascular wall // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. e14807. <https://doi.org/10.1038/ncomms14807>

94. *Liu X., Follmer D., Zweier J.R. et al.* Characterization of the function of cytoglobin as an oxygen-dependent regulator of nitric oxide concentration // *Biochemistry*. 2012. V. 51. № 25. P. 5072–5082. <https://doi.org/10.1021/bi300291h>
95. *Livingston D.J., McLachlan S.J., La Mar G.M., Brown W.D.* Myoglobin: cytochrome  $b_5$  interactions and the kinetic mechanism of metmyoglobin reductase // *J. Biol. Chem.* 1985. V. 260. № 29. P. 15699–15707.
96. *Mansouri A.* Methemoglobinemia // *Am. J. Med. Sci.* 1985. V. 289. № 5. P. 200–209.
97. *Mansouri A., Lurie A.A.* Concise review: methemoglobinemia // *Am. J. Hematol.* 1993. V. 42. № 1. P. 7–12.
98. *Mathai C., Jourd'heuil F.L., Lopez-Soler R.I., Jourd'heuil D.* Emerging perspectives on cytoglobin, beyond NO dioxygenase and peroxidase // *Redox Biol.* 2020. V. 32. e101468. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101468>
99. *Matsui T., Shimizu C., Matsuura F.* Studies on metmyoglobin reducing enzyme systems in the muscle of blue-white dolphin II. Purification and some physico-chemical properties of ferrimyoglobin reductase. // *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* 1975. V. 41. P. 771–777.
100. *Matsui T., Shimizu C., Matsuura F.* Studies on metmyoglobin reducing enzyme systems in the muscle of blue white dolphin. III. amino acid composition and enzymatic properties of ferrimyoglobin reductase // *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* 1975. V. 41. P. 877–883.
101. *Moschetti T., Giuffrè A., Ardiccioni C. et al.* Failure of apoptosis-inducing factor to act as neuroglobin reductase // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. V. 390. № 1. P. 121–124. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.09.078>
102. *Mota Vieira L., Kaplan J.-C., Kahn A., Leroux A.* Heterogeneity of the rat NADH-cytochrome- $b_5$ -reductase transcripts resulting from multiple alternative first exons // *Eur. J. Biochem.* 1994. V. 220. № 3. P. 729–737.
103. *Mudjihartini N., Purba D.P., Fadilah F., Sadikin M., Jusman S.W.A.* Isolation and characterization of neuroglobin and the reducing enzyme metneuroglobin (neuroglobin  $\text{Fe}^{3+}$ ) from bovine brain tissue // *Pharmacogn. J.* 2022. V. 14. № 5. P. 504–510.
104. *Muri J., Kopf M.* The thioredoxin system: balancing redox responses in immune cells and tumors // *Eur. J. Immunol.* 2023. V. 53. e2249948. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.01.021>
105. *Nasybullina E.I., Nikitaev V.G., Pronichev A.N. et al.* Expert diagnostic system for hemoglobinopathies using the data on blood, erythrocyte, and hemoglobin state // *Bull. Lebedev Phys. Inst.* 2015. V. 42. № 7. P. 206–208. <https://doi.org/10.3103/S1068335615070039>
106. *Novientri G., Sadikin M., Jusman S.W.* Isolated diaphorase from bovine erythrocyte cannot reduce oxidized cytoglobin (Metcygb) // *Rep. Biochem. Mol. Biol.* 2022. V. 11. № 2. P. 289–298. <https://doi.org/10.52547/rbmb.11.2.289>
107. *Naito N.R., Huang H., Sturgess A.W., Nocek J.M., Hoffman B.M.* Binding and electron transfer between cytochrome  $b_5$  and the hemoglobin - and  $\beta$ -subunits through the use of [Zn, Fe] hybrids // *J. Am. Chem. Soc.* 1998. V. 120. P. 11256–11262.
108. *Naito N.R., Hui H.L., Noble R.W., Hoffman B.M.* Determination of the hemoglobin surface domains that react with cytochrome  $b_5$  // *Biochemistry*. 2001. V. 40. P. 2060–2065.
109. *Opazo J.C., Lee A.P., Hoffmann F.G. et al.* Ancient duplications and expression divergence in the globin gene superfamily of vertebrates: insights from the Elephant Shark Genome and transcriptome // *Mol. Biol. Evol.* 2015. V. 32. № 7. P. 1684–1694. <https://doi.org/10.1093/molbev/msv054>
110. *Ozols J., Carr S.A., Strittmatter P.* Identification of the NH<sub>2</sub>-terminal blocking group of NADH-cytochrome  $b_5$  reductase as myristic acid and the complete amino acid sequence of the membrane-binding domain // *J. Biol. Chem.* 1984. V. 259. № 21. P. 13349–13354.
111. *Passon P.G., Hultquist D.E.* Soluble cytochrome  $b_5$  reductase from human erythrocytes // *Biochim. Biophys. Acta.* 1972. V. 275. № 1. P. 62–73.
112. *Pesce A., Bolognesi M., Bocedi A. et al.* Neuroglobin and cytoglobin. Fresh blood for the vertebrate globin family. // *EMBO Rep.* 2002. V. 3. P. 1146–1151. <https://doi.org/10.1093/embo-reports/kvf248>
113. *Pietrini G., Carrera P., Borgese N.* Two transcripts encode rat cytochrome  $b_5$  reductase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988. V. 85. № 19. P. 7246–7250.
114. *Poulos T.L., Mauk A.G.* Models for the complexes formed between cytochrome  $b_5$  and the subunits of methemoglobin // *J. Biol. Chem.* 1983. V. 258. № 12. P. 7369–7373.
115. *Qu R., Zhang Z., Wu L. et al.* ADGB variants cause asthenozoospermia and male infertility // *Hum. Genet.* 2023. V. 142. № 6. P. 735–748. <https://doi.org/10.1007/s00439-023-02546-0>
116. *Queiroz J.P.F., Lima N.C.B., Rocha B.A.M.* The rise and fall of globins in the amphibia // *Comp. Biochem. Physiol. Part D Genomics Proteomics.* 2021. V. 37. e100759. 100759. <https://doi.org/10.1016/j.cbd.2020.100759>
117. *Reddy I.M., Carpenter C.E.* Determination of metmyoglobin reductase activity in bovine skeletal muscles // *J. Food Sci.* 1991. V. 56. № 5. P. 1161–1164.

118. Reeder B.J., Deganutti G., Ukeri J. et al. The circularly permuted globin domain of androglobin exhibits atypical heme stabilization and nitric oxide interaction // *Chem. Sci.* 2024. V. 15. P. 6738–6751. <https://doi.org/10.1039/d4sc00953c>
119. Reeder B.J., Svistunenko D.A., Wilson M.T. Lipid binding to cytoglobin leads to a change in haem co-ordination: A role for cytoglobin in lipid signalling of oxidative stress // *Biochem. J.* 2011. V. 434. № 3. P. 483–492. <https://doi.org/10.1042/BJ20101136>
120. Rossi-Fanelli A., Antonini E., Mondovi B. Enzymatic reduction of ferrymyoglobin // *Arch. Biochem. Biophys.* 1957. V. 68. № 2. P. 341–354.
121. Sahara N.S., Sadikin M., Jusman S.W.A. The enzyme that reduces oxidized cytoglobin in bovine liver: An exploration // *Int. J. Pharma Med. Biol. Sci.* 2020. V. 9. № 3. P. 129–133. <https://doi.org/10.18178/ijpmb.9.3.129-133>
122. Saleh B., Watts B.M. Substrates and intermediates in the enzymatic reduction of metmyoglobin in ground beef // *J. Food Sci.* 1968. V. 33. № 4. P. 353–358.
123. Samhan-Arias A., López-Sánchez C., Marques-da-Silva D. et al. High expression of cytochrome  $b_5$  reductase isoform 3/cytochrome  $b_5$  system in the cerebellum and pyramidal neurons of adult rat brain // *Brain Struct. Funct.* 2016. V. 221. P. 2147–2162. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1036-5>
124. Samhan-Arias A., López-Sánchez C., Marques-da-Silva D. et al. Biochemical and anatomical basis of brain dysfunctions caused by cytochrome  $b_5$  reductase deficiency or dysregulation // *J. Neurol. Neuromed.* 2016. V. 1. № 6. P. 61–65. <https://doi.org/10.29245/2572.942X/2016/6.1066>
125. Sapir E. Internal linguistic evidence suggesting the Northern origin of the Navajo // *Am. Anthropol.* 1936. V. 38. № 2. P. 225–232.
126. Sass M.D., Caruso C.J., Farhangi M. TPNH-methemoglobin reductase deficiency: A new red-cell enzyme defect // *J. Lab. Clin. Med.* 1967. V. 70. P. 760–767.
127. Schwarze K., Burmester T. Conservation of globin genes in the "living fossil" *Latimeria chalumnae* and reconstruction of the evolution of the vertebrate globin family // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1834. № 9. P. 1801–1812. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2013.01.019>
128. Schwarze K., Singh A., Burmester T. The full globin repertoire of turtles provides insights into vertebrate globin evolution and function // *Genome Biol. Evol.* 2015. V. 7. № 7. P. 1896–1913. <https://doi.org/10.1093/gbe/evv114>
129. Scott E.M., Duncan I.W., Ekstrand V. The reduced pyridine nucleotide dehydrogenases of human erythrocytes // *J. Biol. Chem.* 1965. V. 240. P. 481–485.
130. Scott E.M., Griffith I.V. The enzymatic defect of hereditary methemoglobinemia: diaphorase // *Biochim. Biophys. Acta.* 1959. V. 34. № 2. P. 584–586.
131. Scott E.M., Hoskins D.D. Hereditary methemoglobineinia in Alaskan Eskimos and Indians // *Blood.* 1958. V. 13. № 2. P. 795–802.
132. Semenova M.A., Bochkova Z.V., Smirnova O.M., et al. Development of a system for biosynthesis, isolation and purification of the holoform of recombinant human neuroglobin and its characteristics // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2023. V. 49. P. 550–561. <https://doi.org/10.1134/S1068162023030196>
133. Seymour D.J. Gateways for Athabascan migration to the American Southwest // *Plains Anthropol.* 2012. V. 57. № 222. P. 149–161.
134. Shikama K. Nature of the FeO<sub>2</sub> bonding in myoglobin: An overview from physical to clinical biochemistry // *Experientia.* 1985. V. 41. № 6. P. 701–705.
135. Shirabe K., Yubisui T., Nishino T., Takeshita M. Role of cysteine residues in human NADH-cytochrome  $b_5$  reductase studied by site-directed mutagenesis. Cys-273 and Cys-283 are located close to the NADH-binding site but are not catalytically essential // *J. Biol. Chem.* 1991. V. 266. № 12. P. 7531–7536.
136. Shleikin A.G., Medvedev Y.V. Role of peroxidation and heme catalysis in coloration of raw meat // *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 2014. V. 13. № 2. P. 123–127.
137. Slosse A., Wybauw R. Un cas de méthémoglobinémie idiopathique [The case of idiopathic methemoglobinemia] // *Ann. Soc. Roy. Sci. Med. Nat. Brux.* 1912. V. 70. P. 206–214.
138. Solar Fernandez V., Marino M., Fiocchetti M. Neuroglobin in retinal neurodegeneration: A potential target in therapeutic approaches // *Cells.* 2021. V. 10. № 11. e3200. <https://doi.org/10.3390/cells10113200>
139. Stewart M.R., Hutchins B.K., Zipser M.W., Watts B.M. Enzymatic reduction of metmyoglobin by ground beef // *J. Food Sci.* 1965. V. 30. № 3. P. 487–491.
140. Stokvis B.J. Over de pathologische Anatomie der Mammae // *Intern. Beitr. Inn. Med.* 1902. V. 1. P. 597–606.
141. Sugahara K., Sadohara T., Kawaguchi T., Hirano T. NADH diaphorase deficiency identified in a patient with congenital methaemoglobinaemia detected by pulse oximetry // *Intensive Care Med.* 1998. V. 24. P. 706–708.

142. *Takeshita M., Tamura M., Yubisui T.* Microsomal electron-transport reductase activities and fatty acid elongation in rat brain. Developmental changes, regional distribution and comparison with liver activity // *Biochem. J.* 1983. V. 214. № 3. P. 751–756. <https://doi.org/10.1042/bj2140751>
143. *Talma S.* Over de autotoxische enterogene cyanose [Due to autotoxic enterogenic cyanosis] // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1902. Deel 2. P. 721–730.
144. *Tamura M., Yubisui T., Takeshita M. et al.* Structural comparison of bovine erythrocyte, brain, and liver NADH-cytochrome  $b_5$  reductase by HPLC mapping // *J. Biochem.* 1987. V. 101. № 5. P. 1147–1159.
145. *Thomas S.M., Cherian J.J., Thampi S.P., George B.* Acquired Methemoglobinemia – An Overview // *Indian J. Pharm. Pract.* 2019. V. 12. № 4. P. 270–276.
146. *Tiwari P.B., Chapagain P.P., Üren A.* Investigating molecular interactions between oxidized neuroglobin and cytochrome  $c$  // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. e10557. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28836-6>
147. *Tong J., Zweier J.R., Huskey R.L et al.* Effect of temperature, pH and heme ligands on the reduction of Cygb(Fe(3+)) by ascorbate // *Arch. Biochem. Biophys.* 2014. V. 554. P. 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.04.011>
148. *Trandafir F., Hoogewijs D., Altieri F. et al.* Neuroglobin and cytoglobin as potential enzyme or substrate // *Gene.* 2007. V. 398. № 1–2. P. 103–113. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2007.02.038>
149. *Trent J.T. III, Hargrove M.S.* A ubiquitously expressed human hexacoordinate hemoglobin // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. № 22. P. 19538–19545. <https://doi.org/10.1074/jbc.m201934200>
150. *Van Acker Z.P., Luyckx E., Dewilde S.* Neuroglobin expression in the brain: a story of tissue homeostasis preservation // *Mol. Neurobiol.* 2019. V. 56. P. 2101–2122. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1212-8>
151. *Van der Bergh A.A.H.* Enterogene Cyanose [Enterogenic cyanosis] // *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 1905. Bd. 83. S. 86–106.
152. *Van Iersel A.A.J., Blaauboer B.J.* NADH-ferrihemoglobin reductase in avian erythrocytes // *Comp. Biochem. Physiol. B.* 1985. V. 81. № 4. P. 1027–1031.
153. *Vinogradov S.N., Moens L.* Diversity of globin function: enzymatic, transport, storage, and sensing // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 14. P. 8773–8777.
154. *Vinogradov S.N., Tinajero-Trejo M., Poole R.K., Hoogewijs D.* Bacterial and archaeal globins - a revised perspective // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1834. № 9. P. 1789–1800. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2013.03.021>
155. *Wajcman H., Kiger L.* L'hémoglobine, des micro-organismes à l'homme: un motif structural unique, des fonctions multiples [Hemoglobin, from microorganisms to man: a single structural motif, multiple functions] // *C. R. Biol.* 2002. V. 325. № 12. P. 1159–1174. [https://doi.org/10.1016/s1631-0691\(02\)01537-8](https://doi.org/10.1016/s1631-0691(02)01537-8)
156. *Walker F.A.* The heme environment of mouse neuroglobin: histidine imidazole plane orientations obtained from solution NMR and EPR spectroscopy as compared with X-ray crystallography // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2006. V. 11. P. 391–397. <https://doi.org/10.1007/s00775-006-0095-8>
157. *Watts B.M., Kendrick J., Zipser M.W., Hutchins B., Saleh B.* Enzymatic reducing pathways in meat // *J. Food Sci.* 1966. V. 31. № 6. P. 855–862.
158. *Wheeler K.E., Nocek J.M., Cull D.A. et al.* Dynamic docking of cytochrome  $b_5$  with myoglobin and  $\alpha$ -hemoglobin: Heme-neutralization “squares” and the binding of electron-transfer-reactive configurations // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. V. 129. № 13. P. 3906–3917.
159. *Xu F., Mack C.P., Quandt K.S. et al.* Pyrroloquinoline quinone acts with flavin reductase to reduce ferryl myoglobin in vitro and protects isolated heart from reoxygenation injury // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993. V. 193. № 1. P. 434–439.
160. *Yu Y., Yamasaki H., Kita K., Takamiya S.* Purification and molecular characterization of a novel  $b_5$ -type cytochrome of the parasitic nematode, *Ascaris suum* // *Arch. Biochem. Biophys.* 1996. V. 328. № 1. P. 165–172.
161. *Yubisui T., Matsuki T., Takeshita M., Yoneyama Y.* Characterization of the purified NADPH-flavin reductase of human erythrocytes // *J. Biochem.* 1979. V. 85. P. 719–728.
162. *Yubisui T., Miyata T., Iwanaga S., Tamura M., Takeshita M.* Complete amino acid sequence of NADH-cytochrome  $b_5$  reductase purified from human erythrocytes // *J. Biochem.* 1986. V. 99. № 2. P. 407–422.
163. *Yubisui T., Miyata T., Iwanaga S. et al.* Amino acid sequence of NADH-cytochrome  $b_5$  reductase of human erythrocytes // *J. Biochem.* 1984. V. 96. № 2. P. 579–582.
164. *Yubisui T., Takeshita M.* Purification and properties of soluble NADH-cytochrome  $b_5$  reductase of rabbit erythrocytes // *J. Biochem.* 1982. V. 91. P. 1467–1477.
165. *Yubisui T., Takeshita M.* Circular dichroism spectra of NADH-cytochrome  $b_5$  reductase purified from rabbit erythrocytes // *Biochem. Int.* 1984. V. 8. P. 319–327.

166. Yang Y., Allemand F., Guca E. et al. <sup>1</sup>H, <sup>15</sup>N and <sup>13</sup>C Backbone resonance assignments of murine met-neuroglobin, free and in complex with cyanide // *Biomol. NMR Assign.* 2015. V. 9. P. 153–156. <https://doi.org/10.1007/s12104-014-9563-1>
167. Yoshizato K., Thuy L.T.T., Shiota G., Kawada N. Discovery of cytoglobin and its roles in physiology and pathology of hepatic stellate cells // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2016. V. 92. № 3. P. 77–97. <https://doi.org/10.2183/pjab.92.77>
168. Zweier J.L., Ilangoan G. Regulation of nitric oxide metabolism and vascular tone by cytoglobin // *Antioxid. Redox Signal.* 2020. V. 32. № 16. P. 1172–1187. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7881>

## REFERENCES

1. Galeeva N.M., Nazarenko L.P., Nazarenko S.A., Tverskaya S.M., Polyakov A.V. Molecular and genetic cause of type 1 hereditary methemoglobinemia in the Republic of Sakha (Yakutia). *Med. Genet. – Medical Genetics*, 2006, vol. 5, no. 9(51), pp. 15–20. (In Russ.)
2. *Gemoglobinopatii i talassemicheskie sindromy – Hemoglobinopathies and Thalassemic Syndromes* / Rumyantsev A.G., Ed., Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2015, 448 p. (In Russ.)
3. Derviz G.V. Hereditary enzymopenic methemoglobinemia. *Klinich. Med. – Clinical Medicine*, 1977, no. 5, pp. 8–15. (In Russ.)
4. Kaidanov L.Z. *Genetika populyatsii – Population Genetics*. Moscow: Vysshaya shkola, 1996, 320 p. (In Russ.)
5. Kleimenova I.S., Shvyrev A.P., Serednyak V.G. et al. Congenital enzymopenic methemoglobinemia of type II. *Russ. Vestn. Perinatol. Pediatr. – Russ. Bull. Perinatol. Pediatrics*, 2011, vol. 56, no. 6, pp. 80–87. (In Russ.)
6. Kushakovskii M.S. *Klinicheskie formy povrezhdeniya gemoglobina – Clinical Forms of Hemoglobin Damage*. Leningrad: Meditsina, 1968, 325 p. (In Russ.)
7. Lokhmatova M.E., Smetanina N.S., Finogenova N.A. Epidemiology of hemoglobinopathies in Moscow. *Pediatrics – Peditrics*, 2009, vol. 87, no. 4, pp. 46–50. (In Russ.)
8. *Nasledstvennye anemii i gemoglobinopatii – Inherited Anemias and Hemoglobinopathies* / Tokarev Yu.N., Ed., Moscow: Meditsina, 1983, 336 p. (In Russ.)
9. Nisan L.G., Gurevich S.P., Kazanets E.G. et al. Hereditary enzymopenic methemoglobinemia in newborns. *Vopr. Materinstva Detstva – Issues of Motherhood and Childhood*, 1987, no. 1, pp. 74–75. (In Russ.)
10. Seroshevskii V.L., Yakuty: Opyt etnograficheskogo issledovaniya – Yakuts: A Study in Ethnography. Moscow: Assots. Ross. Polit. Entsikl., 1993, 713 p. 2nd ed. (In Russ.)
11. Tokarev Yu.N., Belyaev V.V., Skachilova N.N. et al. Family of patients with hereditary hemoglobinopathy “M”. *Probl. Gematol. Perelivaniya Krovi – Issues of Hematology and Blood Transfusion*, 1980, vol. 25, no. 9, pp. 55–58. (In Russ.)
12. Tokarev Yu.N., Fainshtein, F.E. Hemolytic anemia and methemoglobinemia. *Probl. Gematol. Transfuziol. – Issues of Hematology and Transfusiology*, 1976, vol. 2, pp. 112–128. (In Russ.)
13. Tokarev Yu.N. Hemoglobinopathies: Geographical distribution, etiopathogenesis, diagnostics, principles of treatment and prevention. *Ter. Arkh. – Therapeutic Archive*, 1988, vol. 60, no. 5, pp. 62–66. (In Russ.)
14. Topunov A.F., Golubeva L.I. Reductases reducing oxygen-carrying hemoproteins: hemoglobin, myoglobin, and leghemoglobin. *Uspekhi biologicheskoi khimii – Advances in Biological Chemistry*, 1989, vol. 30, pp. 239–252. (In Russ.)
15. Topunov A.F., Kosmachevskaya O.V. Multiple functional forms of hemoglobin in human organism: Modern perspective and practical application. *Biomika – Biomics*, 2018, vol. 10, no. 3, pp. 251–267. (In Russ.)
16. Topunov A.F., Melik-Sarkisyan S.S., Lysenko L.A., Karpilenko G.P., Kretovich V.L. Some properties of metlegoglobin reductase of lupin nodules. *Biochemistry (Moscow)*, 1980, vol. 45, no. 11, Part 2, pp. 1560–1565.
17. Amdahl M.B., Petersen E.E., Bocian K. et al. The zebrafish cytochrome *b<sub>5</sub>*/cytochrome *b<sub>5</sub>* reductase/NADH system efficiently reduces cytoglobins 1 and 2: conserved activity of cytochrome *b<sub>5</sub>*/cytochrome *b<sub>5</sub>* reductases during vertebrate evolution. *Biochemistry*, 2019, vol. 58, no. 29, pp. 3212–3223.
18. Amdahl M.B., Sparacino-Watkins C.E., Corti P., Gladwin M.T., Tejero J. Efficient reduction of vertebrate cytoglobins by the cytochrome *b<sub>5</sub>*/cytochrome *b<sub>5</sub>* reductase/NADH system. *Biochemistry*, 2017, vol. 56, no. 30, pp. 3993–4004.
19. Arnér E.S., Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur. J. Biochem.*, 2000, vol. 267, no. 20, pp. 6102–6109. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01701.x>
20. Ascenzi P., di Masi A., Leboffe L. et al. Neuroglobin: From structure to function in health and disease. *Mol. Aspects Med.*, 2016, vol. 52, pp. 1–48.

21. Baez E., Echeverria V., Cabezas R. et al. Protection by Neuroglobin expression in Brain Pathologies. *Front. Neurol.*, 2016, vol. 7, e146. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00146>
22. Balsamo P., Hardy W.R., Scott E.M. Hereditary methemoglobinemia due to diaphorase deficiency in Navajo Indians. *J. Pediatr.*, 1964, vol. 65, no. 6., pp. 928–931.
23. Bando S., Takano T., Yubisui T. et al. Structure of human erythrocyte NADH-cytochrome  $b_5$  reductase. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.*, 2004, vol. 60, pp. 1929–1934.
24. Bekhit A.E.D., Simmons N., Faustman C. Metmyoglobin reducing activity in fresh meat: A review. *Meat Sci.*, 2005, vol. 71, no. 3, pp. 407–439.
25. Belato F.A., Coates C.J., Halanych K., Weber R., Costa-Paiva E.M. Evolutionary history of the globin gene family in annelids. *Genome Biol. Evol.*, 2020, vol. 12, no. 10, pp. 1719–1733. <https://doi.org/10.1093/gbe/evaa134>
26. Bethlenfalvay N.C., Waterman M.R., Lima J.E., Waldrup T. Cytosolic and membrane-bound methemoglobin reductases in erythrocytes of the opossum, *Didelphis virginiana*. *Comp. Biochem. Physiol. B*, 1982, vol. 73, no. 3, pp. 591–594.
27. Burmester T., Hankeln T. What is the function of neuroglobin? // *J. Exp. Biol.*, 2009, vol. 212, no. 10, pp. 1423–1428. <https://doi.org/10.1242/jeb.000729>
28. Burmester T., Weich B., Reinhardt S., Hankeln T. A vertebrate globin expressed in the brain. *Nature*, 2000, vol. 407, pp. 520–523.
29. Burtseva T.E., Ammosova T.N., Protopopova N.N., Yakovleva S.Y., Slobodchikova M.P. Enzymopenic congenital methemoglobinemia in children of the Republic of Sakha (Yakutia). *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2017, vol. 39, no. 1, pp. 42–45.
30. Christensen A.B., Herman J.L., Elphick M.R. et al. Phylogeny of echinoderm hemoglobins. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 8, e0129668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129668>
31. Conant J.B., Scott N.D. A spectrophotometric study of certain equilibria involving the oxidation of hemoglobin to methemoglobin. *J. Biol. Chem.*, 1928, vol. 76, pp. 207–215.
32. Deeny J. *The End of an Epidemic*. Dublin: A. & A. Farmar, 1995, 194 p.
33. DeMartino W., Cunningham O., Mulluri S. et al. Cytochrome  $b_5$  reductase 4 efficiently reduces neuroglobin and cytoglobin. *Free Radic. Biol. Med.*, 2026, vol. 244, pp. 252–263. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.12.010>
34. De Sanctis D., Dewilde S., Pesce A. et al. Crystal structure of cytoglobin: the fourth globin type discovered in man displays heme hexa-coordination. *J. Mol. Biol.*, 2004, vol. 336, no. 4, pp. 917–927. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2003.12.063>
35. De Simone G., Sbardella D., Oddone F. et al. Structural and (pseudo)-enzymatic properties of neuroglobin: Its possible role in neuroprotection. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 12, e3366. <https://doi.org/10.3390/cells10123366>
36. Csordas T.J. Ritual healing and the politics of identity in contemporary Navajo society. *Am. Ethnol.*, 1999, vol. 26, no. 1, pp. 3–23.
37. Dhibar D.P., Sahu K.K., Varma S.C. Congenital methemoglobinemia: It is time for national level registry system. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2017, vol. 39, no. 8, pp. 629. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000973>
38. Dittrich P. Ueber methämoglobinbildende Gifte. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 1891, vol. 29, pp. 247–261.
39. Du W., Syvitski R., Dewilde S., Moens L., La Mar G.N. Solution 1H NMR characterization of equilibrium heme orientational disorder with functional consequences in mouse neuroglobin. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, vol. 125, no. 27, pp. 8080–8081. <https://doi.org/10.1021/ja034584>
40. Faustman C. Myoglobin chemistry and modifications that influence (color and color stability). In: *67th Annual Reciprocal Meat Conference*. Madison: University of Wisconsin, 2014, pp. 1–6.
41. Finoshin A.D., Adameyko K.I., Mikhailov K.V. et al. Iron metabolic pathways in the processes of sponge plasticity. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 2, e0228722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228722>
42. Fiocchetti M., Fernandez V.S., Montalesi E., Marino M. Neuroglobin: A novel player in the oxidative stress response of cancer cells. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2019, vol. 2019, e6315034. <https://doi.org/10.1155/2019/6315034>
43. Gacon G., Lestanlen D., Labie D., Kaplan J.C. Interaction between cytochrome  $b_5$  and hemoglobin. Involvement of b66 (E10) and b95 (F62) lysil residues of hemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, vol. 77, no. 4, 1917–1921.
44. Galeeva N.M., Voevoda M.I., Spiridonova M.G., Stepanov V.A., Polyakov A.V. Population frequency and age of c.806 C>T mutation in CYB5R3 gene as cause of recessive congenital methemoglobinemia in Yakutia. *Russ. J. Genet.*, 2013, vol. 49, no. 4, pp. 457–463.

45. Gardner A.M., Cook M.R., Gardner P.R. Nitric—oxide dioxygenase function of human cytoglobin with cellular reductants and in rat hepatocytes. *J. Biol. Chem.*, 2010, vol. 285, no. 31, pp. 23850—23857. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.132340>
46. Geuens E., Brouns I., Flamez D. et al. A globin in the nucleus! *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 33, pp. 30417—30420. <https://doi.org/10.1074/jbc.C300203200>
47. Geuens E., Dewilde S., Hoogewijs D. et al. Nerve globins in invertebrates. *Life*, 2004, vol. 56, no. 11—12, pp. 653—656.
48. Ghersi-Egea J.F., Minn A., Daval J.L. et al. NADPH-cytochrome P-450(c) reductase: biochemical characterization in rat brain and cultured neurons and evolution of activity during development. *Neurochem. Res.*, 1989, vol. 14, no. 9, pp. 883—887.
49. Gibson Q.H. The reduction of methaemoglobin in red blood cells and studies on the cause of idiopathic methaemoglobinemia. *Biochem. J.*, 1948, vol. 42, no. 1, pp. 13—23.
50. Giuffrè A., Moschetti T., Vallone B., Brunori M. Neuroglobin: Enzymatic reduction and oxygen affinity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, vol. 367, no. 4, pp. 893—898.
51. Goto-Tamura R., Takesue Y., Takesue S. Immunological similarity between NADH-cytochrome  $b_5$  reductase of erythrocytes and liver microsomes. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1976, vol. 423, pp. 293—302.
52. Guidolin D., Tortorella C., Marcoli M., Maura G., Agnati L.F. G protein-coupled receptor-receptor interactions give integrative. dynamics to intercellular communication. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, vol. 17, no. 11, e1817. <https://doi.org/10.3390/ijms17111817>
53. Gutiérrez-Merino C., Martínez-Costa O.H., Monsalve M., Samhan-Arias A.K. Structural features of cytochrome  $b_5$ —cytochrome  $b_5$  reductase complex formation and implications for the intramolecular dynamics of cytochrome  $b_5$  reductase. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 1, e118. <https://doi.org/10.3390/ijms23010118>
54. Hagler L., Coppes R.L., Herman R.H. Identification and purification of a reduced nicotinamide adenine dinucleotide-dependent enzyme from bovine heart which reduces metmyoglobin. *J. Biol. Chem.*, 1979, vol. 254, no. 14, pp. 6505—6514.
55. Hall R., Yuan S., Wood K., Katona M., Straub A.C. Cytochrome  $b_5$  reductases: Redox regulators of cell homeostasis. *J. Biol. Chem.*, 2022, vol. 298, no. 12, e102654. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102654>
56. Hankeln T., Ebner B., Fuchs C. et al. Neuroglobin and cytoglobin in search of their role in the vertebrate globin family. *J. Inorg. Biochem.*, 2005, vol. 99, no. 1, pp. 110—119. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.11.009>
57. Hegesh E., Hegesh J., Kaftory A. Congenital methemoglobinemia with a deficiency of cytochrome  $b_5$ . *N. Engl. J. Med.*, 1986, vol. 314, no. 12, pp. 757—761.
58. Herold S., Fago A., Weber R.E., Dewilde S., Moens L. Reactivity studies of the Fe(III) and Fe(II)NO forms of human neuroglobin reveal a potential role against oxidative stress. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, no. 22, pp. 22841—22847.
59. Herwig A., Osterhof C., Keppner A. et al. Ectopic MYBL2-mediated regulation of androglobin gene expression. *Cells*, 2024, vol. 13, no. 10, e826. <https://doi.org/10.3390/cells13100826>
60. Hitzengerger K. Autotoxische zyanose (intraglobulare methamoglobinämie). *Wien. Arch. Inn. Med.*, 1932, vol. 23, pp. 85—92.
61. Hoogewijs D., Ebner B., Germani F. et al. Androglobin: A chimeric globin in Metazoans that is preferentially expressed in mammalian testes. *Mol. Biol. Evol.*, 2012, vol. 29, no. 4, pp. 1105—1114. <https://doi.org/10.1093/molbev/msr246>
62. Huang B., Lu Y.S., Li X. et al. Androglobin knockdown inhibits growth of glioma cell lines. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2014, vol. 7, no. 5, pp. 2179—2184.
63. Hultquist D.E., Passon P.G. Catalysis of methemoglobin reduction by erythrocyte cytochrome  $b_5$  and cytochrome  $b_5$  reductase. *Nat. New Biol.*, 1971, vol. 229, no. 8, pp. 252—254.
64. Hultquist D.E., Sannes L.J., Luckett D.A. Catalysis of methemoglobin reduction. *Curr. Top. Cell. Regul.*, 1984, vol. 24, pp. 287—300.
65. Huscher B.H., Huscher H.A. Athapaskan migration via the intermontane region. *Am. Antiq.*, 194, vol. 8, no. 1, pp. 80—88.
66. Ilangovan G., Khaleel S.A., Kundu T. et al. Defining the reducing system of the NO dioxygenase cytoglobin in vascular smooth muscle cells and its critical role in regulating cellular NO decay. *J. Biol. Chem.*, 2021, vol. 296, e100196. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.016394>
67. Ito T., Mezawa K., Okazaki T., Shikuya R. NADH- and NADPH-dependent reduction of methemoglobin in the nucleated erythrocytes from hen and bullfrog. *Comp. Biochem. Physiol. B*, 1984, vol. 78, pp. 683—686.

68. Jaffe E.R. The formation and reduction of hemoglobin in human red cells. *In: Cellular and Molecular Biology of Erythrocytes*. Baltimore: University Park Press, 1974, pp. 345–376.
69. Katsube T., Sakamoto N., Kobayashi Y. et al. Exonic point mutations in NADH-cytochrome  $b_5$  reductase genes of homozygotes for hereditary methemoglobinemia, types I and III: Putative mechanisms of tissue-dependent enzyme deficiency. *Am. J. Hum. Genet.*, 1991, vol. 48, pp. 799–808.
70. Kawada N., Kristensen D.B., Asahina K. et al. Characterization of a stellate cell activation-associated protein (STAP) with peroxidase activity found in rat hepatic stellate cells. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, no. 27, pp. 25318–25323. <https://doi.org/10.1074/jbc.M102630200>
71. Keppner A., Correia M., Santambrogio S. et al. Androglobin, a chimeric mammalian globin, is required for male fertility. *eLife*, 2022, vol. 11. e72374. <https://doi.org/10.7554/eLife.72374>
72. Kiger L., Keith J., Freiwan A. et al. Redox-regulation of  $\alpha$ -globin in vascular physiology. *Antioxidants*, 2022, vol. 11, no. 1, e159. <https://doi.org/10.3390/antiox11010159>
73. Kim S., Suga M., Ogasahara K. et al. Structure of *Physarum polycephalum* cytochrome  $b_5$  reductase at 1.56 Å resolution. *Acta Crystallogr. F. Struct. Biol. Cryst. Commun.*, 2007, vol. 63, no. 4, pp. 274–279.
74. Kitajima S., Yasukochi Y., Minakami S. Purification and properties of human erythrocyte membrane NADH-cytochrome  $b_5$  reductase. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1981, vol. 210, no. 1, pp. 330–335.
75. Kivisild T. Founder effect. *In: Brenner's Encyclopedia of Genetics / Eds. Maloy S., Hughes K. 2nd Ed.* Amsterdam: Elsevier, 2013, pp. 100–101.
76. Koay T.W., Osterhof C., Orlando I.M.C. et al. Androglobin gene expression patterns and FOXJ1-dependent regulation indicate its functional association with ciliogenesis. *J. Biol. Chem.*, 2021, vol. 296, e100291. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100291>
77. Kobayashi Y., Fukumaki Y., Yubisui T. et al. Serine-proline replacement at residue 127 of NADH-cytochrome  $b_5$  reductase causes hereditary methemoglobinemia, generalized type. *Blood*, 1990, vol. 75, pp. 1408–1413.
78. Kosmachevskaya O.V., Topunov A.F. Hemoglobins: Diversity of structures and functions. *Appl. Biochem. Microbiol.*, 2009, vol. 45, no. 6, pp. 563–587.
79. Kretovich W.L., Melik-Sarkissyan S.S., Bashirova N.F., Topunov A.F. Enzymatic reduction of leghemoglobin in lupin nodules. *J. Appl. Biochem.*, 1982, vol. 4, no. 2, pp. 209–217.
80. Kuma F. Properties of methemoglobin reductase and kinetic study of methemoglobin reduction. *J. Biol. Chem.*, 1981, vol. 256, no. 11, pp. 5518–5523.
81. Kuma F., Prough R.A., Masters B.S.S. Studies on methemoglobin reductase. Immunochemical similarity of soluble methemoglobin reductase and cytochrome  $b_5$  of human erythrocytes with NADH-cytochrome  $b_5$  reductase and cytochrome  $b_5$  of rat liver microsomes. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1976, vol. 172, no. 2, pp. 600–607.
82. Lankester E.R. A contribution to the knowledge of haemoglobin. *Proc. R. Soc. Lond.*, 1872, vol. 21, p. 70–81.
83. Leroux A., Kaplan J.-C. Presence of red cell type NADH-methemoglobin reductase (NADH-diaphorase) in human non erythroid cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1972, vol. 49, pp. 945–950.
84. Leroux A., Mota Vieira L., Kahn A. Transcriptional and translational mechanisms of cytochrome  $b_5$  reductase isoenzyme generation in humans. *Biochem. J.*, 2001, vol. 355, Pt. 2, pp. 529–535. <https://doi.org/10.1042/bj3550529>
85. Leroux A., Torlinski L., Kaplan J.C. Soluble and microsomal forms of NADH-cytochrome  $b_5$  reductase from human placenta. Similarity with NADH-methemoglobin reductase from human erythrocytes. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1977, vol. 481, no. 1, pp. 50–62.
86. Levy M.V., Livingston D.J., Criddle B.S., Brown W.D. Isolation and characterization of metmyoglobin reductase from yellow-fin tuna (*Thunnus albacores*). *Comp. Biochem. Physiol. B*, 1985, vol. 81, no. 4, pp. 809–814.
87. Li H., Hemann C., Abdelghany T.M., El-Mahdy M.A., Zweier J.L. Characterization of the mechanism and magnitude of cytoglobin-mediated nitrite reduction and nitric oxide generation under anaerobic conditions. *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287, no. 43, pp. 36623–36633. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.342378>
88. Li R.C., Guo S.Z., Lee S.K., Gozal D. Neuroglobin protects neurons against oxidative stress in global ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2010, vol. 30, no. 11, pp. 1874–1882. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.90>
89. Liang Z.-X., Jiang M., Ning Q., Hoffman B.M. Dynamic docking and electron transfer between myoglobin and cytochrome  $b_5$ . *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2002, vol. 7, no. 6, pp. 580–588.
90. Liang Z.-X., Nocek J., Huang K. et al. Dynamic docking and electron transfer between Zn-myoglobin and cytochrome  $b_5$ . *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, vol. 124, no. 24, pp. 6849–6859.
91. Linn C., Frumusan P., Sassier D. A comparison of the effect of menadione, methylene blue and ascorbic acid on the reduction of methaemoglobin in vivo. *Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, vol. 55, pp. 1194–1203.

92. Litarczek C., Soloboziano H., Aubert H., Cosmulesco I. Des facteurs qui peuvent influencer l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, exprimée par la constante de dissociation  $1/k$ ; les facteurs intraglobulaires *C. rend. C. R. Soc. Biol.*, 1930, vol. 104, pp. 1038–1040.
93. Liu X., El-Mahdy M., Boslett J. et al. Cytoglobin regulates blood pressure and vascular tone through nitric oxide metabolism in the vascular wall. *Nat. Commun.*, 2017, vol. 8, e14807. <https://doi.org/10.1038/ncomms14807>
94. Liu X., Follmer D., Zweier J.R. et al. Characterization of the function of cytoglobin as an oxygen-dependent regulator of nitric oxide concentration. *Biochemistry*, 2012, vol. 51, no. 25, pp. 5072–5082. <https://doi.org/10.1021/bi300291h>
95. Livingston D.J., McLachlan S.J., La Mar G.M., Brown W.D. Myoglobin: cytochrome  $b_5$  interactions and the kinetic mechanism of metmyoglobin reductase. *J. Biol. Chem.*, 1985, vol. 260, no. 29, pp. 15699–15707.
96. Mansouri A. Methemoglobinemia. *Am. J. Med. Sci.*, 1985, vol. 289, no. 5, pp. 200–209.
97. Mansouri A., Lurie A.A. Concise review: methemoglobinemia. *Am. J. Hematol.*, 1993, vol. 42, no. 1, pp. 7–12.
98. Mathai C., Jourdeheuil F.L., Lopez-Soler R.I., Jourdeheuil D. Emerging perspectives on cytoglobin, beyond NO dioxygenase and peroxidase. *Redox Biol.*, 2020, vol. 32, e101468. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101468>
99. Matsui T., Shimizu C., Matsuura F. Studies on metmyoglobin reducing enzyme systems in the muscle of blue-white dolphin II. Purification and some physico-chemical properties of ferrimyoglobin reductase. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, 1975, vol. 41, pp. 771–777.
100. Matsui T., Shimizu C., Matsuura F. Studies on metmyoglobin reducing enzyme systems in the muscle of blue white dolphin. III. amino acid composition and enzymatic properties of ferrimyoglobin reductase. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, 1975, vol. 41, pp. 877–883.
101. Moschetti T., Giuffrè A., Ardiccioni C. et al. Failure of apoptosis-inducing factor to act as neuroglobin reductase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009, vol. 390, no. 1, pp. 121–124. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.09.078>
102. Mota Vieira L., Kaplan J.-C., Kahn A., Leroux A. Heterogeneity of the rat NADH-cytochrome- $b_5$ -reductase transcripts resulting from multiple alternative first exons. *Eur. J. Biochem.*, 1994, vol. 220, no. 3, pp. 729–737.
103. Mudjihartini N., Purba D.P., Fadilah F., Sadikin M., Jusman S.W.A. Isolation and characterization of neuroglobin and the reducing enzyme metneuroglobin (neuroglobin  $\text{Fe}^{3+}$ ) from bovine brain tissue. *Pharmacogn. J.*, 2022, vol. 14, no. 5, pp. 504–510.
104. Muri J., Kopf M. The thioredoxin system: balancing redox responses in immune cells and tumors. *Eur. J. Immunol.*, 2023, vol. 53, e2249948. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.01.021>
105. Nasybullina E.I., Nikitaev V.G., Pronichev A.N. et al. Expert diagnostic system for hemoglobinopathies using the data on blood, erythrocyte, and hemoglobin state. *Bull. Lebedev Phys. Inst.*, 2015, vol. 42, no. 7, pp. 206–208. <https://doi.org/10.3103/S1068335615070039>
106. Novientri G., Sadikin M., Jusman S.W. Isolated diaphorase from bovine erythrocyte cannot reduce oxidized cytoglobin (Metcygb). *Rep. Biochem. Mol. Biol.*, 2022, vol. 11, no. 2, pp. 289–298. <https://doi.org/10.52547/rbmb.11.2.289>
107. Naito N.R., Huang H., Sturgess A.W., Nocek J.M., Hoffman B.M. Binding and electron transfer between cytochrome  $b_5$  and the hemoglobin – and  $\beta$ -subunits through the use of  $[\text{Zn}, \text{Fe}]$  hybrids. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, vol. 120, pp. 11256–11262.
108. Naito N.R., Hui H.L., Noble R.W., Hoffman B.M. Determination of the hemoglobin surface domains that react with cytochrome  $b_5$ . *Biochemistry*, 2001, vol. 40, pp. 2060–2065.
109. Opazo J.C., Lee A.P., Hoffmann F.G. et al. Ancient duplications and expression divergence in the globin gene superfamily of vertebrates: insights from the Elephant Shark Genome and transcriptome. *Mol. Biol. Evol.*, 2015, vol. 32, no. 7, pp. 1684–1694. <https://doi.org/10.1093/molbev/msv054>
110. Ozols J., Carr S.A., Strittmatter P. Identification of the  $\text{NH}_2$ -terminal blocking group of NADH-cytochrome  $b_5$  reductase as myristic acid and the complete amino acid sequence of the membrane-binding domain. *J. Biol. Chem.*, 1984, vol. 259, no. 21, pp. 13349–13354.
111. Passon P.G., Hultquist D.E. Soluble cytochrome  $b_5$  reductase from human erythrocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1972, vol. 275, no. 1, pp. 62–73.
112. Pesce A., Bolognesi M., Bocedi A. et al. Neuroglobin and cytoglobin. Fresh blood for the vertebrate globin family. *EMBO Rep.*, 2002, vol. 3, pp. 1146–1151. <https://doi.org/10.1093/embo-reports/kvf248>
113. Pietrini G., Carrera P., Borgese N. Two transcripts encode rat cytochrome  $b_5$  reductase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, vol. 85, no. 19, pp. 7246–7250.
114. Poulos T.L., Mauk A.G. Models for the complexes formed between cytochrome  $b_5$  and the subunits of methemoglobin. *J. Biol. Chem.*, 1983, vol. 258, no. 12, pp. 7369–7373.

115. Qu R., Zhang Z., Wu L. et al. ADGB variants cause asthenozoospermia and male infertility. *Hum. Genet.*, 2023, vol. 142, no. 6, pp. 735–748. <https://doi.org/10.1007/s00439-023-02546-0>
116. Queiroz J.P.F., Lima N.C.B., Rocha B.A.M. The rise and fall of globins in the amphibia. *Comp. Biochem. Physiol. Part D Genomics Proteomics*, 2021, vol. 37, e100759. <https://doi.org/10.1016/j.cbd.2020.100759>
117. Reddy I.M., Carpenter C.E. Determination of metmyoglobin reductase activity in bovine skeletal muscles. *J. Food Sci.*, 199, vol. 56, no. 5, pp. 1161–1164.
118. Reeder B.J., Deganutti G., Ukeri J. et al. The circularly permuted globin domain of androglobin exhibits atypical heme stabilization and nitric oxide interaction. *Chem. Sci.*, 2024, vol. 15, pp. 6738–6751. <https://doi.org/10.1039/d4sc00953c>
119. Reeder B.J., Svistunenko D.A., Wilson M.T. Lipid binding to cytoglobin leads to a change in haem co-ordination: A role for cytoglobin in lipid signalling of oxidative stress. *Biochem. J.*, 201, vol. 434, no. 3, pp. 483–492. <https://doi.org/10.1042/BJ20101136>
120. Rossi-Fanelli A., Antonini E., Mondovi B. Enzymatic reduction of ferrymyoglobin. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1957, vol. 68, no. 2, pp. 341–354.
121. Sahara N.S., Sadikin M., Jusman S.W.A. The enzyme that reduces oxidized cytoglobin in bovine liver: An exploration. *Int. J. Pharma Med. Biol. Sci.*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 129–133. <https://doi.org/10.18178/ijpmbs.9.3.129-133>
122. Saleh B., Watts B.M. Substrates and intermediates in the enzymatic reduction of metmyoglobin in ground beef. *J. Food Sci.*, 1968, vol. 33, no. 4, pp. 353–358.
123. Samhan-Arias A., López-Sánchez C., Marques-da-Silva D. et al. High expression of cytochrome  $b_5$  reductase isoform 3/cytochrome  $b_5$  system in the cerebellum and pyramidal neurons of adult rat brain. *Brain Struct. Funct.*, 2016, vol. 221, pp. 2147–2162. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1036-5>
124. Samhan-Arias A., López-Sánchez C., Marques-da-Silva D. et al. Biochemical and anatomical basis of brain dysfunctions caused by cytochrome  $b_5$  reductase deficiency or dysregulation. *J. Neurol. Neuromed.*, 2016, vol. 1, no. 6, pp. 61–65. <https://doi.org/10.29245/2572.942X/2016/6.1066>
125. Sapir E. Internal linguistic evidence suggesting the Northern origin of the Navajo. *Am. Anthropol.*, 1936, vol. 38, no. 2, pp. 225–232.
126. Sass M.D., Caruso C.J., Farhangi M. TPNH-methemoglobin reductase deficiency: A new red-cell enzyme defect. *J. Lab. Clin. Med.*, 1967, vol. 70, pp. 760–767.
127. Schwarze K., Burmester T. Conservation of globin genes in the "living fossil" *Latimeria chalumnae* and reconstruction of the evolution of the vertebrate globin family. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013, vol. 1834, no. 9, pp. 1801–1812. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2013.01.019>
128. Schwarze K., Singh A., Burmester T. The full globin repertoire of turtles provides insights into vertebrate globin evolution and function. *Genome Biol. Evol.*, 2015, vol. 7, no. 7, pp. 1896–1913. <https://doi.org/10.1093/gbe/evv114>
129. Scott E.M., Duncan I.W., Ekstrand V. The reduced pyridine nucleotide dehydrogenases of human erythrocytes. *J. Biol. Chem.*, 1965, vol. 240, pp. 481–485.
130. Scott E.M., Griffith I.V. The enzymatic defect of hereditary methemoglobinemia: diaphorase. *Biochim. Biophys. Acta*, 1959, vol. 34, no. 2, pp. 584–586.
131. Scott E.M., Hoskins D.D. Hereditary methemoglobineinemia in Alaskan Eskimos and Indians. *Blood*, 1958, vol. 13, no. 2, pp. 795–802.
132. Semenova M.A., Bochkova Z.V., Smirnova O.M., et al. Development of a system for biosynthesis, isolation and purification of the holoform of recombinant human neuroglobin and its characteristics. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 2023, vol. 49, pp. 550–561. <https://doi.org/10.1134/S1068162023030196>
133. Seymour D.J. Gateways for Athabascan migration to the American Southwest. *Plains Anthropol.*, 2012, vol. 57, no. 222, pp. 149–161.
134. Shikama K. Nature of the  $\text{FeO}_2$  bonding in myoglobin: An overview from physical to clinical biochemistry. *Experientia*, 1985, vol. 41, no. 6, pp. 701–705.
135. Shirabe K., Yubisui T., Nishino T., Takeshita M. Role of cysteine residues in human NADH-cytochrome  $b_5$  reductase studied by site-directed mutagenesis. Cys-273 and Cys-283 are located close to the NADH-binding site but are not catalytically essential. *J. Biol. Chem.*, 1991, vol. 266, no. 12, pp. 7531–7536.
136. Shleikin A.G., Medvedev Y.V. Role of peroxidation and heme catalysis in coloration of raw meat. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.*, 2014, vol. 13, no. 2, pp. 123–127.
137. Slosse A., Wybauw R. Un cas de méthémoglobinémie idiopathique [The case of idiopathic methemoglobinemia]. *Ann. Soc. Roy. Sci. Med. Nat. Brux.*, 1912, vol. 70, pp. 206–214.

138. Solar Fernandez V., Marino M., Fiocchetti M. Neuroglobin in retinal neurodegeneration: A potential target in therapeutic approaches. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 11, e3200. <https://doi.org/10.3390/cells10113200>
139. Stewart M.R., Hutchins B.K., Zipser M.W., Watts B.M. Enzymatic reduction of metmyoglobin by ground beef. *J. Food Sci.*, 1965, vol. 30, no. 3, pp. 487–491.
140. Stokvis B.J. Over de pathologische Anatomie der Mammae. *Intern. Beitr. Inn. Med.*, 1902, vol. 1, pp. 597–606.
141. Sugahara K., Sadohara T., Kawaguchi T., Hirano T. NADH diaphorase deficiency identified in a patient with congenital methaemoglobinaemia detected by pulse oximetry. *Intensive Care Med.*, 1998, vol. 24, pp. 706–708.
142. Takeshita M., Tamura M., Yubisui T. Microsomal electron-transport reductase activities and fatty acid elongation in rat brain. Developmental changes, regional distribution and comparison with liver activity. *Biochem. J.*, 1983, vol. 214, no. 3, pp. 751–756. <https://doi.org/10.1042/bj2140751>
143. Talma S. Over de autotoxische enterogene cyanose [Due to autotoxic enterogenic cyanosis]. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1902, Deel 2, pp. 721–730.
144. Tamura M., Yubisui T., Takeshita M. et al. Structural comparison of bovine erythrocyte, brain, and liver NADH-cytochrome  $b_5$  reductase by HPLC mapping. *J. Biochem.*, 1987, vol. 101, no. 5, pp. 1147–1159.
145. Thomas S.M., Cherian J.J., Thampi S.P., George B. Acquired Methemoglobinemia – An Overview. *Indian J. Pharm. Pract.*, 2019, vol. 12, no. 4, pp. 270–276.
146. Tiwari P.B., Chapagain P.P., Üren A. Investigating molecular interactions between oxidized neuroglobin and cytochrome  $c$ . *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, e10557. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28836-6>
147. Tong J., Zweier J.R., Huskey R.L et al. Effect of temperature, pH and heme ligands on the reduction of Cygb(Fe(3+)) by ascorbate. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2014, vol. 554, pp. 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.04.011>
148. Trandafir F., Hoogewijs D., Altieri F. et al. Neuroglobin and cytoglobin as potential enzyme or substrate. *Gene*, 2007, vol. 398, no. 1–2, pp. 103–113. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2007.02.038>
149. Trent J.T. III, Hargrove M.S. A ubiquitously expressed human hexacoordinate hemoglobin. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277, no. 22, pp. 19538–19545. <https://doi.org/10.1074/jbc.m201934200>
150. Van Acker Z.P., Luyckx E., Dewilde S. Neuroglobin expression in the brain: a story of tissue homeostasis preservation. *Mol. Neurobiol.*, 2019, vol. 56, pp. 2101–2122. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1212-8>
151. Van der Bergh A.A.H. Enterogene Cyanose [Enterogenic cyanosis]. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1905, Bd. 83, SS. 86–106.
152. Van Iersel A.A.J., Blaauboer B.J. NADH-ferrihemoglobin reductase in avian erythrocytes. *Comp. Biochem. Physiol. B*, 1985, vol. 81, no. 4, pp. 1027–1031.
153. Vinogradov S.N., Moens L. Diversity of globin function: enzymatic, transport, storage, and sensing. *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283, no. 14, pp. 8773–8777.
154. Vinogradov S.N., Tinajero-Trejo M., Poole R.K., Hoogewijs D. Bacterial and archaeal globins - a revised perspective. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013, vol. 1834, no. 9, pp. 1789–1800. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2013.03.021>
155. Wajcman H., Kiger L. L'hémoglobine, des micro-organismes à l'homme: un motif structural unique, des fonctions multiples [Hemoglobin, from microorganisms to man: a single structural motif, multiple functions]. *C. R. Biol.*, 2002, vol. 325, no. 12, pp. 1159–1174. [https://doi.org/10.1016/s1631-0691\(02\)01537-8](https://doi.org/10.1016/s1631-0691(02)01537-8)
156. Walker F.A. The heme environment of mouse neuroglobin: histidine imidazole plane orientations obtained from solution NMR and EPR spectroscopy as compared with X-ray crystallography. *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2006, vol. 11, pp. 391–397. <https://doi.org/10.1007/s00775-006-0095-8>
157. Watts B.M., Kendrick J., Zipser M.W., Hutchins B., Saleh B. Enzymatic reducing pathways in meat. *J. Food Sci.*, 1966, vol. 31, no. 6, pp. 855–862.
158. Wheeler K.E., Nocek J.M., Cull D.A. et al. Dynamic docking of cytochrome  $b_5$  with myoglobin and  $\alpha$ -hemoglobin: Heme-neutralization “squares” and the binding of electron-transfer-reactive configurations. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, vol. 129, no. 13, pp. 3906–3917.
159. Xu F., Mack C.P., Quandt K.S. et al. Pyrroloquinoline quinone acts with flavin reductase to reduce ferriyl myoglobin in vitro and protects isolated heart from reoxygenation injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, vol. 193, no. 1, pp. 434–439.
160. Yu Y., Yamasaki H., Kita K., Takamiya S. Purification and molecular characterization of a novel  $b_5$ -type cytochrome of the parasitic nematode, *Ascaris suum*. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1996, vol. 328, no. 1, pp. 165–172.
161. Yubisui T., Matsuki T., Takeshita M., Yoneyama Y. Characterization of the purified NADPH-flavin reductase of human erythrocytes. *J. Biochem.*, 1979, vol. 85, pp. 719–728.
162. Yubisui T., Miyata T., Iwanaga S., Tamura M., Takeshita M. Complete amino acid sequence of NADH-cytochrome  $b_5$  reductase purified from human erythrocytes. *J. Biochem.*, 1986, vol. 99, no. 2, pp. 407–422.

163. Yubisui T., Miyata T., Iwanaga S. et al. Amino acid sequence of NADH-cytochrome  $b_5$  reductase of human erythrocytes. *J. Biochem.*, 1984, vol. 96, no. 2, pp. 579–582.
164. Yubisui T., Takeshita M. Purification and properties of soluble NADH-cytochrome  $b_5$  reductase of rabbit erythrocytes. *J. Biochem.*, 1982, vol. 91, pp. 1467–1477.
165. Yubisui T., Takeshita M. Circular dichroism spectra of NADH-cytochrome  $b_5$  reductase purified from rabbit erythrocytes. *Biochem. Int.*, 1984, vol. 8, pp. 319–327.
166. Yang Y., Allemand F., Guca E. et al.  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  and  $^{13}\text{C}$  Backbone resonance assignments of murine met-neuroglobin, free and in complex with cyanide. *Biomol. NMR Assign.*, 2015, vol. 9, pp. 153–156. <https://doi.org/10.1007/s12104-014-9563-1>
167. Yoshizato K., Thuy L.T.T., Shiota G., Kawada N. Discovery of cytoglobin and its roles in physiology and pathology of hepatic stellate cells. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.*, 2016, vol. 92, no. 3, pp. 77–97. <https://doi.org/10.2183/pjab.92.77>
168. Zweier J.L., Ilangovan G. Regulation of nitric oxide metabolism and vascular tone by cytoglobin. *Antioxid. Redox Signal.*, 2020, vol. 32, no. 16, pp. 1172–1187. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7881>

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Багрова Ольга Евгеньевна — младший научный сотрудник, Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация  
E-mail: o-bagrovar@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-2241-8800>

Космачевская Ольга Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация  
E-mail: rizobium@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3638-2827>

Топунов Алексей Федорович — доктор биологических наук, заведующий лабораторией, Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация  
E-mail: aftopunov@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-6625-7373>

Поступила в редакцию 03.04.2026

После доработки 23.04.2026

Принята к публикации 27.04.2026

#### AUTHOR INFORMATION

Bagrova, Olga E. — Junior Research Scientist, Bach Institute of Biochemistry, Research Center of Biotechnology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
E-mail: o-bagrovar@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-2241-8800>

Kosmachevskaya, Olga V. — Ph. D. in Biology, Senior Research Scientist, Bach Institute of Biochemistry, Research Center of Biotechnology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
E-mail: rizobium@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3638-2827>

Topunov, Alexey F. — Dr. Sci. in Biology, Head of Laboratory, Bach Institute of Biochemistry, Research Center of Biotechnology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
E-mail: aftopunov@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-6625-7373>

Received April 3, 2026

Revised April 23, 2026

Accepted April 27, 2026