

УДК 612.014.464

Н. В. ГЛУТКИНА, В. В. ЗИНЧУК

## КРИВАЯ ДИССОЦИАЦИИ ОКСИГЕМОГЛОБИНА: ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

Определяющее значение в формировании кислородтранспортной функции крови принадлежит гемоглобину, благодаря которому содержание кислорода в крови становится значительно выше и сопоставимо с его величиной в атмосферном воздухе. Гемоглобин является временным транспортным депо для кислорода и в этом качестве обладает рядом свойств, обеспечивающих как процесс интенсивного образования оксигемоглобина, так и процесс своевременной отдачи  $O_2$  [1]. Изменение сродства гемоглобина к кислороду (СГК) отражает необходимость организма приспосабливаться к постоянно меняющимся потребностям тканей в кислороде, а также степень развивающейся гипоксии и выраженность реакции адаптации к ней. Графическая зависимость образования оксигемоглобина от  $pO_2$  в крови носит S-образный характер (рис. 1) и получила название кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО).

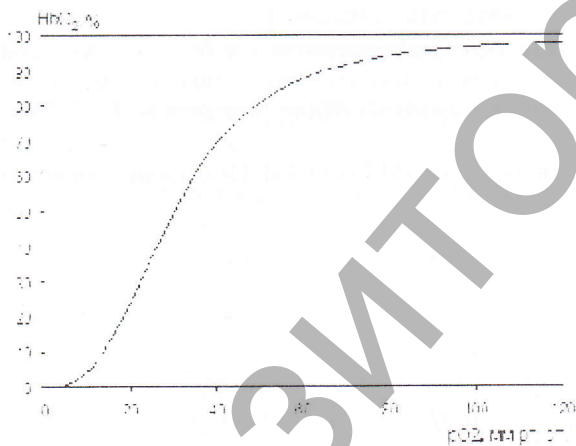


Рис. 1. Кривая диссоциации оксигемоглобина

Процесс присоединения кислорода к гемоглобину является ступенчатым: присоединение молекулы кислорода к одному гему приводит к изменению его структуры, что обуславливает нелинейную зависимость его насыщения кислородом от  $pO_2$ , достаточно высокое содержание кислорода в крови даже при значительном снижении  $pO_2$  [1].

Традиционно полагают, что сдвиг КДО вправо повышает отдачу кровью кислорода тканям. Увеличение показателя СГК  $p50$  ( $pO_2$  крови при её 50 %-ном насыщении кислородом) на 1 мм рт.ст. повышает артериовенозную разницу  $pO_2$  на 3,2 мм рт.ст., что увеличивает оксигенацию тканей, а сердечный выброс при этой неизменной доставке  $O_2$  снижается на 5,8% на единицу изменения  $p50$  [2]. При гемической гипоксии сдвиг КДО вправо, вызванный усилением синтеза 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах ( $\Delta p50 - 2,5$  мм рт. ст.), увеличивал количество поступающего в ткани кислорода на 15% [3]. Наблюдается увеличение  $pO_2$  в тканях и потребления  $O_2$  у хомячков после 80%-ной замены объема циркулирующей крови искусственным кровезаменителем, основанным на полимеризованном гемоглобине с более высоким значением  $p50$  (54,2

мм рт. ст.) [4]. Пребывание добровольцев в условиях подобных Эвересту ( $pO_2$  - 282 мм рт.ст.) в течение 42 сут увеличивало значение  $p50_{\text{станд}}$  с 28,2 до 33,1 мм рт.ст., что приводило к уменьшению  $SO_2$  в артериальной и венозной крови на 8,4 и 17,4% соответственно, но увеличивало экстракцию  $O_2$  на 7,9% [5]. Показана эффективность основанных на гемоглобине носителей кислорода со сниженным  $p50$  (повышенным сродством к  $O_2$ ) как средств направленной доставки  $O_2$  в ишемизированную ткань, что даёт основание для разработки и оптимизации носителей  $O_2$  и предполагает возможное использование гемоглобина для коррекций различных гипоксий [6].

Однако снижение СГК не всегда обладает явным эффектом по улучшению оксигенации тканей. Использование модификатора СГК, сдвигающего КДО вправо ( $p50 = 16,9 \pm 3,5$  и  $40,4 \pm 1,7$  при температуре 30,0 и 37,5 °С соответственно), не уменьшало размеры возникающего инфаркта при ишемии головного мозга крыс при гипотермии [7]. Сдвиг КДО вправо ( $p50$  возрастал с  $36,6 \pm 0,3$  до  $48,3 \pm 0,6$  мм рт.ст.) не давал существенного улучшения тканевого метаболизма в условиях глубокой анемии [8]. В то же время его использование при гипотермической кардиоплегии улучшает восстановление механической и метаболической функции миокарда, снижает проявление окислительного стресса [9]. Снижение СГК до начала моделирования субдуральной гематомы у крыс в нормоксических и гипероксических условиях снижает уровень 2,3-дигидроксибензойной кислоты, образуемой из салицилата после обработки ОН в сравнении с контролем, но данный эффект не отмечался при модификации СГК в постишемический период [10]. Максимальный подъем  $p50$  не обеспечивает снижение кратковременной очаговой ишемии мозга у крыс, его благоприятный эффект может быть только в сочетании с другими нейропротекторными эффектами [11].

Вопрос о физиологическом значении сдвига КДО влево для оксигенации тканей окончательно не выяснен, несмотря на большое число исследований, посвященных этой проблеме. Известно, что повышение СГК затрудняет десатурацию крови в микроциркулярном русле. При повышении СГК у крыс наблюдается ухудшение работоспособности [12], уменьшение, почти вдвое, продолжительности толерантной фазы геморрагического шока и более высокая степень летальности животных в сравнении с контрольными [13]. При перфузии изолированного мозга собаки кровью с нормальным и повышенным СГК ( $p50$  - 30 и 18 мм рт. ст. соответственно) объём поступающего к тканям кислорода снижается на 24% [14]. На изолированной *m. gastrocnemius* собак *in situ*, перфузированной нормальной кровью или обработанной цианатом натрия ( $p50 = 32,1$  и  $23,2$  мм рт. ст. соответственно), наблюдалось снижение поступления кислорода в ткань на 17% [15]. При перфузии изолированного сердца кроликов растворами гемоглобина с  $p50$  12 (в контроле 30 мм рт. ст.) потребление кислорода тканями снижалось на 36% [16].

В то же время есть данные о том, что сдвиг КДО влево может иметь благоприятный эффект для организма. Так, реанимационные мероприятия после геморрагического шока у бодрствующих хомяков, включавшие использование кровезаменителя с гемоглобином, модифицированным полиэтиленгликолем ( $p50$  5,5 мм рт.ст.), улучшали кровоток и микроциркуляцию [17]. Ишемия головного мозга у низкорезистентных к ней крыс Вистар, вызванная окклюзией общих сонных артерий, в острейшем периоде повышает СГК в среднем на 12% относительно нормальных значений, так же как и эмоциональный стресс, определяя последующее развитие ишемии головного мозга: прирост до 25% обеспечивает его дальнейшее повышение, а свыше 25% – значительное снижение в результате дезоксигенации гемоглобина [18]. Трансфузия рекомбинантного полимерного гемоглобина с низким  $p50$  (3 и 18 мм рт.ст.) уменьшает объём поражения при экспериментальном инсульте [19].

Известны положительные эффекты сдвига КДО влево, обусловленные различными факторами, при терапии онкологических заболеваний. У собак с низким  $p50$  наблюдается улучшение транспорта кислорода и насыщения артериальной крови в гипоксических условиях, в то время как в условиях нормоксии кислородное обеспечение тканей ухудшается и соответственно работоспособность снижается [20]. Оценка кислородного снабжения скелетной мышцы на модели Крога показывает, что при увеличении  $p50$  с 26 до 39 мм рт.ст. потребление  $O_2$  возрастает на 7% и 1% при  $pO_2$  в атмосфере 39 и 53 мм рт.ст. соответственно, а при уменьшении  $p50$  до 20,8 мм рт.ст. в условиях гипоксии (при  $pO_2 = 40$  мм рт.ст.) - возрастает на 51% [21]. У хомяков с повышенным СГК ( $p50=15,7$  мм рт.ст.) при значительной гемодилуции (снижение гематокрита на 40%) и гипоксической гипоксии наблюдалось менее выраженное нарушение доставки кислорода, чем при нормальном СГК ( $p50 = 26,1$  мм рт. ст.) [22]. У крыс с повышенным СГК за счет использования  $NaOCN$  ( $p50$  изменялся с 30 до 24 мм рт. ст.) отмечался более высокий коэффициент экстракции  $O_2$  в усло-

виях гипоксии, а в гипероксической среде – меньшая скорость метаболизма, меньшее значение  $pO_2$  венозной крови и снижение показателей центральной гемодинамики, что, возможно, обусловлено адаптивными реакциями, развивающимися при длительной тканевой гипоксии [23].

Как видим, смещение КДО влево при выраженной гипоксической гипоксии улучшает транспорт кислорода в ткани организма. Этот сдвиг КДО следует рассматривать как адаптивную реакцию организма к физическим нагрузкам в условиях кислородной недостаточности. Выявлен определенный физиологический диапазон, в рамках которого СГК играет адаптационную антиоксидантную роль при острой ишемии головного мозга; границы последнего зависят от индивидуальной резистентности (выход за верхнюю границу этого диапазона является одним из патогенетических факторов развития осложнений после перенесенного эмоционального или другого стресса, ведущих к летальности от ишемии мозга) [18]. В условиях целостного организма направленность сдвига КДО находится в тесной взаимосвязи с другими компонентами системы транспорта кислорода. Недостаточность этих компенсаторных реакций может привести к возникновению гипоксии. Изменение работы сердечно-сосудистого аппарата в ответ на повышение или снижение системы транспорта кислорода является результатом реализации межфункциональных взаимоотношений, направленных на достижение полезного приспособительного результата системы транспорта кислорода, которым является количество кислорода, адекватное потребностям энергообмена [24].

СГК является важным фактором, определяющим доставку кислорода в ткани. Однако этим значение СГК в организме не ограничивается. Гипоксическая вентиляция организма достаточно тесно взаимосвязана с СГК (происходит сдвиг КДО влево) [25]. Известен эффект ДНК на кислородтранспортную функцию крови [26]. В этом аспекте интересно отметить, что инкубация крови со спинномозговой жидкостью повышает СГК ( $p50$  уменьшался с  $27,7 \pm 1,1$  до  $20,6 \pm 2,1$  мм рт. ст.), что, по-видимому, обусловлено действием низкомолекулярных лигандов, а также молекулы воды на ионогенные молекулы гемоглобина [27]. Обсуждается необходимость оценки показателя  $p50$  для диагностики изолированного эритроцита [28]. В этом аспекте важно отметить, что у больных с полицитемией наблюдается более низкое значение  $p50$  (18 мм рт. ст.) [29]. У трансгенных мышей с чрезмерной экспрессией эритропоэтина (концентрация гемоглобина  $24,4 \pm 4,5$  в сравнении с контролем  $14,1 \pm 2,3$  г/дл) наблюдался сдвиг КДО вправо ( $p50$  – 51 и 44 мм рт. ст. соответственно) при снижении 2,3-ДФГ, что, однако, не увеличивало тканевую оксигенацию, и, возможно, связано с увеличением гематокрита и вязкости крови [30]. В механизмах уменьшения доставки  $O_2$  в условиях острой анемии играет роль снижение деформируемости эритроцитов (которое создавали путем обработки глутаровым альдегидом), сопровождающееся снижением СГК ( $p50=29,3$ , а в контроле – 32,0 мм рт.ст.), что отражает непосредственную связь между микрореологическими и кислородсвязывающими свойствами крови [31].

Выявлены возрастные особенности компенсации гипоксии путем усиления диссоциации оксигемоглобина, проявляющиеся в сдвиге КДО вправо ( $p50$  –  $28,1 \pm 0,6$  в старческом возрасте в сравнении с молодыми лицами  $26,6 \pm 0,3$  мм рт.ст. ( $P < 0,05$ )), и достигаемые за счет подкисления внутриэритроцитарной среды, а не изменения уровня 2,3-ДФГ [32]. В то же время показано, что более старые возрастные фракции эритроцитов у мужчин в возрасте 21–34 года имеют более низкое значение  $p50$  в сравнении с более молодыми ( $23,4 \pm 2,8$  и  $29,2 \pm 3,3$  при значении этого параметра для общего образца крови  $27,0 \pm 2,7$  мм рт. ст.), обусловленное усилением эффекта Вериге–Бора и ростом 2,3-ДФГ [33]. Повышение СГК у женщин по сравнению с мужчинами является адаптивной реакцией организма, связанной с необходимостью усилить доставку кислорода в ткани. В различные фазы полового цикла происходят изменения положения КДО: максимальное смещение ее влево отмечается в фазах менструации и проэструса, а вправо – в постовуляторный период, что в динамике полового цикла обусловлено колебанием эстрадиола и прогестерона,  $pCO_2$ , pH, температуры и концентрации 2,3-ДФГ в эритроцитах [34].

Дискутируется вопрос о сдвиге КДО вправо и увеличении 2,3-ДФГ при синдроме апноэ во сне [35]. Показано, что ультрафиолетовое воздействие (240–390 нм) в дозах ( $1,51$ – $6,04$ )  $10^2$  Дж/м<sup>2</sup> в присутствии серотонина ( $10^{-4}$  моль) вызывает увеличение СГК (с  $19,63 \pm 0,99$  до  $11,4 \pm 1,41$  мм рт. ст.), которое не изменяется при возрастании дозы облучения в указанном интервале; выявлено также, что серотонин оказывает фотозащитное действие по отношению к кислородтранспортной функции гемопротейда [36]. Синтетический аллостерический модификатор гемоглобина эфепроксирал, сдвигающий КДО вправо, улучшает восстановление механической и метаболической

функции миокарда после операций у собак с гипотермическим экстракорпоральным кровообращением [9]. Сдвиг КДО вправо обладал защитным действием на миокард после ишемии (уровень макроэргических фосфатов, механическая функция) в условиях низкого кровотока [37]. Фетальный гемоглобин при 37 °С в присутствии 2,3-ДФГ имеет большее сродство к кислороду, чем гемоглобин взрослых, что важно для улучшения переноса кислорода от матери к плоду. У альпинистов в условиях высокогорья р50 в ходе акклиматизации возрастает вследствие как повышения уровня 2,3-ДФГ, АТФ и  $Mg^{2+}$ , так и снижения концентрации хлоридов в эритроцитах [38]. Уменьшение SGK при введении синтетического модификатора кислородсвязывающих свойств крови улучшает способность выполнять физические нагрузки у мышей с хронической сердечной недостаточностью [39]. Модификация SGK путем введения внутриэритроцитарных аллостерических эф- фекторов показывает, что при геморрагическом шоке у крыс с низким р50 значения  $pO_2$  в тканях, венозной крови были выше, чем у животных с высоким р50 [40]. SGK у мышей может контролировать уровень эритропоэза, тканевое потребление  $O_2$ , физическую активность и поведенческие реакции, у животных, имеющих низкоаффинный гемоглобин с соответствующей мутацией гена (р50 = 66,0 и 72,0 мм рт. ст.), способность совершать физическую работу была вдвое выше [41].

Под влиянием изобарической гипероксии в течение 1–3 часов гемоглобин у лабораторной мыши приобретает повышенное сродство к кислороду, одновременно снижаются значения рК, кооперативности диссоциации и теплоты ионизации гемоглобина [42]. Длительное (в течение 5 сут), пребывание крыс под давлением 2,5 МПа в азотно-кислородной среде приводит к увеличению 2,3-ДФГ на 25%, через 24 ч после выведения животных из камеры его величина в крови возрастает на 55%, а к нормальному уровню концентрация возвращается лишь через 72 ч после воздействия, сходные изменения уровней 2,3-ДФГ в эритроцитах наблюдаются и у животных, находившихся в аналогичных условиях в течение 10 сут [43]. Пребывание под повышенным давлением может двояким образом отражаться на кислородсвязывающих свойствах крови: при кратковременном действии наблюдается уменьшение 2,3-ДФГ, что обуславливает сдвиг КДО влево, уменьшение градиента парциальных давлений  $O_2$  между капиллярами и тканями и ухудшение транспорта  $O_2$ , а при длительном пребывании в условиях гипербарии отмечается увеличение 2,3-ДФГ в крови, что приводит к уменьшению SGK и в свою очередь смещает КДО вправо, усиливая поступление  $O_2$  к клеткам [44].

Предполагается, что монооксид азота (NO) транспортируется гемоглобином в качестве третьего дыхательного газа и вызывает вазодилатацию по взаимосвязанному с кислородом (аллостерически) механизму [45]. В результате взаимодействия NO и гемоглобина происходит образование его различных форм, которые играют роль своеобразного аллостерического регулятора функциональной активности данного протеина на уровне отдельных его тетрамеров. NO, взаимодействуя с гемоглобином через высокоаффинные  $Fe^{2+}$ -связывающие участки на геме, образует нитрозилгемоглобин. Аллостерические переходы гемоглобина в эритроците при кровообращении регулируют доставку биоактивного NO, сохраняя сосудистый и кислородный гомеостаз.

Инъекция ингибитора NO-синтазы ( $N^G$ -нитро-L-аргинин) при лихорадке, индуцированной введением липополисахарида, через 120 мин сопровождалась увеличением  $p50_{станд}$  с  $33,7 \pm 1,1$  до  $37,1 \pm 1,3$  мм рт. ст., обусловленным различными эффектами NO-производных гемоглобина на SGK [46]. Метилловый эфир  $N^G$ -нитро-L-аргинина значительно снижает устойчивость крыс к действию высокой внешней температуры и сдвигает КДО вправо (значение  $p50_{реал} - 42,3 \pm 1,19$  ( $P < 0,01$ ), а в контроле –  $34,9 \pm 0,73$  мм рт. ст.) [47]. У крыс, получавших L-аргинин и подвергавшихся охлаждению, отмечается наименьший сдвиг КДО влево [48]. Введение нитроглицерина в/б крысам приводит к увеличению концентрации метгемоглобина на 217,1% и р50 на 29,2%, а при введении липополисахарида и данного донора NO эти показатели увеличивались [49]. Коррекция окислительного стресса путем введения метилового эфира  $N^G$ -нитро-L-аргинина и L-аргинина существенно не влияет на данный характер изменения SGK, в то время как селективный ингибитор индуцибельной изоформы NO-синтазы (L-лизина- $N^G$ -ацетамидина) снижает  $p50_{станд}$  на 8,6 % ( $P < 0,02$ ), а  $p50_{реал}$  уменьшает на 10,6 % ( $P < 0,001$ ), соответственно КДО сдвигалась влево [50]. Введение эритропоэтина и мелатонина крысам, подвергавшимся холодovому воздействию и последующему отогреванию, смещает положение КДО вправо, механизмы которого, судя по приросту концентрации нитрат/нитритов, имеют NO-зависимую природу [51; 52]. Приведенные данные предполагают существование механизма формирования кислородсвязывающих свойств крови с

участием NO. У больных стенокардией нитросорбид уменьшает  $p50_{\text{станд}}$  и соответственно сдвигает КДО влево, что обусловлено повышением компенсаторных возможностей гемодинамики [53]. В опытах *in vitro* и *in vivo* небиволол увеличивал значения  $p50$  при реальных значениях pH и  $pCO_2$  на  $4,3 \pm 0,8$  ( $P < 0,05$ ) мм рт.ст. [54], а у больных с артериальной гипертензией III ст. под влиянием небиволола  $p50_{\text{реал}}$  увеличилось на 9,2% ( $P < 0,05$ ),  $p50_{\text{станд}}$  – на 8,3% ( $P < 0,05$ ) [55].

В ходе одного цикла движения эритроцита в сосудистой системе происходят последовательные реакции гемоглобина с NO, модулирующие его структурные переходы из R- в T-состояние, что на уровне капилляров малого круга кровообращения может быть дополнительным механизмом, способствующим оксигенации крови, а на уровне микроциркуляции большого круга – оптимизирующим десатурацию крови и соответственно доставку кислорода в ткани. NO выполняет роль аллостерического эффектора в отношении гемоглобина, изменяя его сродство к кислороду через образование различных NO-производных гемопротеина, изменение внутриэритроцитарных механизмов его регуляции, действие пероксинитрита [56].

Гемоглобин в организме, обеспечивая поддержание адекватного уровня внутриклеточного  $pO_2$ , выполняет роль кислородного буфера, определяет адекватность кислородного обеспечения организма в зависимости от его потребности [49, 57, 58]. При гипертермии уменьшается СГК с учетом реальных значений температуры, pH и  $pCO_2$  и соответственно смещается КДО вправо, ее развитие сопровождается повышением содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, оснований Шиффа в плазме и эритроцитах. В условиях воздействия высокой внешней температуры, приводящей к гипертермии, степень сдвига КДО вправо прямо пропорционально коррелирует с повышением активности процессов ПОЛ. При действии липополисахарида происходит уменьшение СГК при реальных значениях pH,  $pCO_2$  и температуры, а также отмечается снижение антиоксидантной активности, содержания  $\alpha$ -токоферола и активности каталазы в плазме и эритроцитах в условиях интенсификации процессов ПОЛ [59, 60]. При окислительных стрессах (гипертермии и лихорадке) установлена тесная функциональная взаимосвязь между СГК и активностью процессов свободнорадикального окисления липидов в тканях, выявлено, что направленность и степень изменений процессов ПОЛ, активности антиоксидантной системы при этих состояниях зависит от кислородсвязывающих свойств крови [61]. Очевидно, сдвиг КДО влево при условиях неэффективного использования кислорода в организме при окислительных стрессах различной природы, оптимизируя поток кислорода в ткани, уменьшает его долю в свободнорадикальных реакциях [62]. В то же время уменьшение СГК, повышая количество молекулярного кислорода в тканях, создает в условиях неэффективного использования кислорода предпосылки для активации процессов ПОЛ [63]. По-видимому, сдвиг КДО вправо в условиях дизоксии обуславливает дисбаланс различных путей утилизации кислорода в организме и, в частности, усиление процессов одноэлектронного переноса, сопровождающееся образованием таких высокореакционно-способных интермедиатов, как синглетный кислород, супероксиданион, гидроксильный радикал. Гемоглобин, изменяя свое сродство к кислороду, может выполнять буферную функцию, регулируя поток кислорода в тканях в соответствии с их потребностью в нем и тем самым предупреждая избыточное его поступление и дальнейшее перераспределение с оксидазного пути на оксигеназный. СГК не только является важным механизмом формирования адекватного потока кислорода в тканях и обеспечения их потребности в нем, но и механизмом, определяющим эффективность функционирования антиоксидантной системы и в конечном итоге всей организации поддержания прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме [49].

В организме в условиях гипоксии доставка  $O_2$  в ткани осуществляется путем изменения тонких механизмов регуляции СГК, даже малые сдвиги которого способны максимально увеличить артерио-венозную разницу  $pO_2$  и оптимизировать его транспорт в ткани, поддерживая относительно низкую нагрузку на гемодинамику [2]. СГК в значительной степени определяет перенос  $O_2$  на уровне капилляра, что подтверждается соответствующими расчетами на математической модели при различных условиях [64]. Уменьшение СГК является важным фактором компенсации кислородной недостаточности при различных патологических состояниях, а также лежит в основе процессов адаптации к гипоксии. По-видимому, увеличение  $p50$  выше физиологических значений благоприятствует оптимальному транспорту кислорода к тканям преимущественно в условиях нормоксии или умеренной гипоксии. Согласно классическим представлениям, с точки зрения массопереноса сдвиг КДО вправо способствует росту поступления  $O_2$  из крови в ткани, а влево – наоборот (рис. 2).

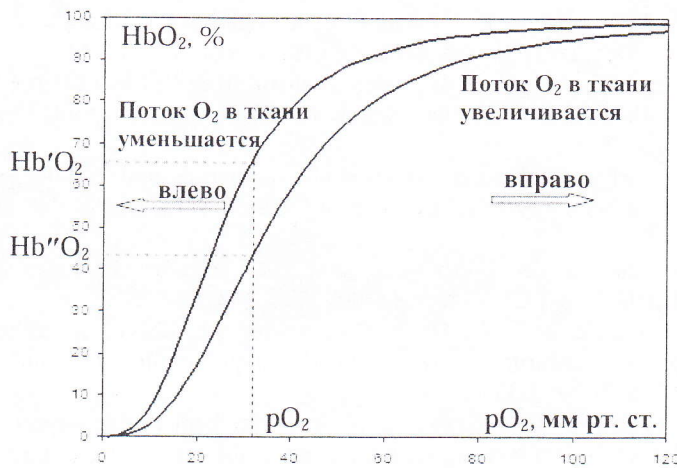


Рис. 2. Значение сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина для транспорта кислорода в ткани

Однако в ряде случаев этот подход механистически переносят на условия целостного организма. Сдвиг КДО вправо при снижении pO<sub>2</sub> в крови можно расценивать как попытку организма компенсировать кислородную недостаточность, но в условиях окислительного стресса, когда нарушена утилизация кислорода тканями и значительная его часть используется в оксигеназных реакциях, ведущих к образованию активных форм кислорода, сдвиг КДО влево может иметь благоприятное значение, обладая антиоксидантным эффектом.

Рассматривая проблему фармакологической регуляции деоксигенации оксигемоглобина, необходимо подчеркнуть важность дальнейшего исследования средств коррекции кислородной недостаточности и целесообразность комплексного воздействия на основные звенья транспорта кислорода к ишемизированному органу; ведущим аспектом данной проблемы является изыскание стимуляторов деоксигенации крови различного механизма действия, которые могли бы существенно повысить лечебный эффект противоишемических средств. Наиболее перспективным и интенсивно разрабатываемым направлением поиска путей обеспечения тканей кислородом является исследование возможности повышения диссоциации оксигемоглобина и активации его транспорта в ткани [65]. Среди широкой области адаптаций, проявляющихся на молекулярном, клеточном и системном уровнях физиологической организации, имеют значения кислородсвязывающие свойства крови, которые могут критическим образом управлять выживанием при специфических условиях среды и физиологических потребностях [66]. Широко используются модификаторы SGK, в частности, 2,3-ДФГ, АТФ, инозингексафосфат, L,D-2,3-дифосфо-D,L-винная кислота, 1,2-бис/фосфорилокси/этан, О-йодбензоат, пиридоксаль-5-фосфат, инозитолгексафосфат, феноксибензамин, эфапроксирал, увеличивающие p50 на 5,7-8,1 мм рт.ст. [67], что используется в лечении некоторых опухолей для повышения их внутритканевого pO<sub>2</sub> [68]. Клинический потенциал снижения SGK за счет целенаправленного использования фармакологических средств или получения генмодифицированного гемоглобина с высоким p50 трудно переоценить [65].

Таким образом, анализ литературы и результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что физиологическое значение сдвига КДО и механизмов ее регуляции указывает на актуальность данной проблемы, неоднозначность во взглядах на ее трактовку и свидетельствует о необходимости ее дальнейшего более глубокого исследования и поиска средств коррекции гипоксических состояний.

#### Литература:

- [1]. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний М., Медицина, 1988.
- [2]. Samaja M., Crespi N., Guazzi M., Vandegriff K.D. Oxygen transport in blood at high altitude: role of the hemoglobin-oxygen affinity and impact of the phenomena related to hemoglobin allostereism and red cell function // Eur. J. Appl. Physiol. 2003. Vol. 90. P. 351-359.
- [3]. Дмитриева М.Г., Карпова И.В., Пивник А.В. и др. Роль гемоглобина в адаптации к гипоксии больных желездефицитной анемией // Гематол. и трансфузиол. 1994. Т. 39. № 1. С. 13-15.
- [4]. Cabrales P., Tsai A.G., Intaglietta M. Increased tissue P<sub>O2</sub> and decreased O<sub>2</sub> delivery and consumption after 80% exchange transfusion with polymerized hemoglobin // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2004. Vol. 287. H2825-H2833.

- [5]. *Wagner P.D., Wagner H.E., Groves B.M., Cymerman A., Houston C.S.* Hemoglobin P50 during a simulated ascent of Mt. Everest, Operation Everest II // *High. Alt. Med. Biol.* 2007. Vol. 8. P. 32–42.
- [6]. *Sakai H., Cabrales P., Tsai A.G., Tsuchida E., Intaglietta M.* Oxygen release from low and normal P<sub>50</sub> Hb vesicles in transiently occluded arterioles of the hamster window model // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2005. Vol. 288. H2897–H2903.
- [7]. *Wainwright M.S., Sheng H., Sato Y. et al.* Pharmacological correction of hypothermic p50 shift does not alter outcome from focal cerebral ischemia in rats // *Am J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2002. Vol. 282. H1863–H1870.
- [8]. *Eichelbronner O., D'Almeida M., Sielenkamper A. et al.* Increased p50 does not improve DO<sub>2CRIT</sub> or systemic Vo<sub>2</sub> in severe anemia // *Am J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2002. Vol. 283. H92–H101.
- [9]. *Kilgore K.S., Shwartz C.F., Gallagher M.A., Steffen R.P., Mosca R.S., Bolling S.F.* RSR13, a synthetic allosteric modifier of hemoglobin, improves myocardial recovery following hypothermic cardiopulmonary bypass // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. II351–II356.
- [10]. *Doppenberg E.M., Rice M.R., Alessandri B. et al. Alessandri B. et al.* Reducing hemoglobin oxygen affinity does not increase hydroxyl radicals after acute subdural hematoma in the rat // *J. Neurotrauma.* 1999. Vol. 16. P. 123–133.
- [11]. *Sarrafi-Yazdi S., Sheng H., Grocott H.P. et al.* Effects of RSR13, a synthetic allosteric modifier of hemoglobin, alone and in combination with dizocilpine, on outcome from transient focal cerebral ischemia in the rat // *Brain. Res.* 1999. Vol. 826. P. 172–180.
- [12]. *Woodson R.D., Wranne B., Detter J.C.* Effect of increased blood oxygen affinity on work performance of rats // *J. Clin. Invest.* 1973. Vol. 52. P. 2717–2724.
- [13]. *Malmberg P.O., Hlastala M.P., Woodson R.D.* Effect of increased blood-oxygen affinity on oxygen transport in hemorrhagic shock // *J. Appl. Physiol.* 1979. Vol. 47. P. 889–895.
- [14]. *Woodson R.D., Fitzpatrick J.H. Jr, Costello D.J. et al.* Increased blood oxygen affinity decreases canine brain oxygen consumption // *J. Lab. and Clin. Med.* 1982. Vol. 100. P. 411–424.
- [15]. *Hogan M.C., Bebout D.E., Wagner P.D.* Effect of increased Hb-O<sub>2</sub> affinity on VO<sub>2</sub>max at constant O<sub>2</sub> delivery in dog muscle in situ // *J. Appl. Physiol.* 1991. Vol. 70. P. 2656–2662.
- [16]. *McDonald V.W., Winslow R.M.* Oxygen delivery and myocardial function in rabbit hearts perfused with cell-free hemoglobin // *J. Appl. Physiol.* 1992. Vol. 72. P. 476–483.
- [17]. *Wettstein R., Tsai A.G., Winslow R.M., Intaglietta M.* Resuscitation with polyethylene glycol-modified human hemoglobin improves microcirculatory blood flow and tissue oxygenation after hemorrhagic shock in awake hamsters // *Crit. Care. Med.* 2003. Vol. 31. P. 1824–1830.
- [18]. *Конорова И.Л., Новиков В.Э., Ганнушкина И.В.* Влияние эмоционального стресса на сродство гемоглобина к кислороду у низкорезистентных к нему животных в норме и при ишемии головного мозга // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* 2007. Т. 144, № 10. С. 376–379.
- [19]. *Koehler R.C., Fronticelli C., Bucci E.* Insensitivity of cerebral oxygen transport to oxygen affinity of hemoglobin-based oxygen carriers // *Biochim. Biophys. Acta.* 2008. Vol. 1784. P. 1387–1394.
- [20]. *Schumacker P.T., Sugget A.J., Wagner P.D. et al.* Role of hemoglobin p50 in O<sub>2</sub> transport during normoxic and hypoxic exercise in the dog // *J. Appl. Physiol.* 1985. Vol. 59. P. 747–757.
- [21]. *McGuire B.J., Secomb T.W.* Theoretical predictions of maximal oxygen consumption in hypoxia: effects of transport limitations // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004. Vol. 143. P. 87–97.
- [22]. *Stein J.C., Ellsworth M.L.* Capillary oxygen transport during severe hypoxia: role of hemoglobin oxygen affinity // *J. Appl. Physiol.* 1993. Vol. 75. P. 1601–1607.
- [23]. *Taki J, Masuda Y, Hayashi F, Fukuda Y.* Increased cardiovascular and metabolic tolerance to acute hypoxia in the rat with increased hemoglobin-O(2) affinity induced by Na-cyanate treatment // *Jpn. J. Physiol.* 1999. Vol. 49. P. 257–265.
- [24]. *Борисюк М.В.* Особенности регуляции кислородсвязующих свойств крови в процессе ее циркуляции // *Успехи физиологических наук.* 1984. Т. 15, № 2. С. 3–26.
- [25]. *Boggs D.F., Maginniss L.A., Kilgore D.L.* In vivo blood oxygen binding in hypoxic lesser spear-nosed bats: relationship to control of breathing // *Respiration. Physiol.* 1999. Vol. 118. P. 193–202.
- [26]. *Конорова И.Л., Веико Н.Н., Новиков В.Е.* Influence of plasma DNA on acid-base balance, blood gas measurement, and oxygen transport in health and stroke // *Ann. NY. Acad. Sci.* 2008. Vol. 1137. P. 278–282.
- [27]. *Иржак Л.И., Лоцинский Ю.В.* Действие плазмы крови и спинномозгового ликвора на функциональные свойства гемоглобина человека // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* 1993. Т. 90, № 6. С. 565–566.
- [28]. *Reeder B.J., Grey M., Silaghi-Dumitrescu R.L., Svistunenko D.A., Bülow L., Cooper C.E., Wilson M.T.* Tyrosine residues as redox cofactors in human hemoglobin: implications for engineering nontoxic blood substitutes // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. P. 30780–30787.
- [29]. *Agarwal N., Mojica-Henshaw M.P., Simmons E.D., Hussey D., Ou C.N., Prchal J.T.* Familial polycythemia caused by a novel mutation in the beta globin gene: essential role of P50 in evaluation of familial polycythemia // *Int. J. Med. Sci.* 2007. Vol. 4. P. 232–236.

- [30]. *Frietscii T., Gassmann M., Groth G. et al.* Excessive erythrocytosis does not elevate capillary oxygen delivery in subcutaneous mouse tissue // *Microcirculation*. 2007. Vol. 14. P. 111-123.
- [31]. *Cabrales P.* Effects of erythrocyte flexibility on microvascular perfusion and oxygenation during acute anemia // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2007. Vol. 293. H1206-1215.
- [32]. *Коркушко О.В., Писарук А.В.* Возрастные особенности компенсации гипоксии путем усиления диссоциации оксигемоглобина // *Физиология человека*. 1993. № 5. С. 171-175.
- [33]. *Schmidt W., Böning D., Braumann K.M.* Red cell age effects on metabolism and oxygen affinity in humans // *Respir. Physiol.* 1987. Vol. 68. P. 215-225.
- [34]. *Балбатун О.А., Жмакин И.К.* Изменение кислородно-транспортной функции крови в динамике эстрального цикла у крыс // *Физиол. журнал им. И.М. Сеченова*. 1996. Т. 82, № 7. С. 130-137.
- [35]. *Clause D., Detry B., Rodenstein D., Liistro G.* Stability of oxyhemoglobin affinity in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome without daytime hypoxemia // *J. Appl. Physiol.* 2008. Vol. 105. P. 1809-1812.
- [36]. *Артюхов В.Г., Ваушанов Г.А.* Серотонин как фотопротектор кислородтранспортной функции гемоглобина // *Биофизика*. 1993. Т. 38, № 4. С. 580-583.
- [37]. *Woods J.A., Storey C.J., Babcock E.E., Malloy C.R.* Right-shifting the oxyhemoglobin dissociation curve with RSR13: effects on high-energy phosphates and myocardial recovery after low-flow ischemia // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998. Vol. 31. P.359-363.
- [38]. *Mairbaur H., Oelz O., Bartsch P.* Interactions between Hb, Mg, DPG, ATP, and Cl determine the change in Hb-O<sub>2</sub> affinity at high altitude // *J. Appl. Physiol.* 1993. Vol. 74. P. 40-48.
- [39]. *Watanabe T., Takeda T., Omiya S., Hikoso S., Yamaguchi O., Nakano Y., Higuchi Y., Nakai A., Abe Y., Aki-Jin Y., Taniike M., Mizote I., Matsumura Y., Shimizu T., Nishida K., Imai K., Hori M., Shirasawa T., Otsu K.* Reduction in hemoglobin-oxygen affinity results in the improvement of exercise capacity in mice with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. P. 779-786.
- [40]. *Villela N.R., Cabrales P., Tsai A.G., Intaglietta M.* Microcirculatory effects of changing blood hemoglobin oxygen affinity during hemorrhagic shock resuscitation in an experimental model // *Shock*. Shock. 2009. Vol. 31. P. 645-652.
- [41]. *Shirasawa T., Izumizaki M., Suzuki Y., Ishihara A., Shimizu T., Tamaki M., Huang F., Koizumi K., Iwase M., Sakai H., Tsuchida E., Ueshima K., Inoue H., Koseki H., Senda T., Kuriyama T., Homma I.* Oxygen affinity of hemoglobin regulates O<sub>2</sub> consumption, metabolism, and physical activity // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 5035-5043.
- [42]. *Иржак Л.И., Таюрский В.И.* Действие гипероксии на гемоглобин лабораторной мыши // *Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова*. 1986, № 10. С. 1402-1405.
- [43]. *Воложская А.М., Трошихин Г.В., Шумилова Т.Е.* Показатели кислородтранспортных свойств крови и эритропоэза у крыс после пребывания в азотно-кислородной среде под повышенным давлением // *Физиол. журнал СССР*. 1985. Т. 71, № 3. С. 320-323.
- [44]. *Кисляков Ю.Я., Бреслав И.С.* Дыхание, динамика газов и работоспособность при гипербарии Л.: Наука, 1988.
- [45]. *Gow A.J., Luchsinger B.P., Pawloski J.R. et al.* The oxyhemoglobin reaction of nitric oxide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. Vol. 96. P. 9027-9032.
- [46]. *Зинчук В.В., Борисюк М.В., Корнейчик В.Н.* Роль сродства гемоглобина к кислороду в активации перекисного окисления липидов при лихорадке // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1996. Т. 121, № 1. С. 44-47.
- [47]. *Zinchuk V. V., Borisiuk V.M.* The effect of NO synthase inhibition on blood oxygen-carrying function during hyperthermia in rats // *Respiration Physiology*. 1998. Vol.113. P. 39-45.
- [48]. *Zinchuk V.V., Dorokhina L.V.* Blood oxygen transport in rats under hypothermia combined with modification of the L-arginine-NO pathway // *Nitric Oxide*. 2002. Vol. 6, No 1. P. 29-34.
- [49]. *Зинчук В.В., Борисюк М.В.* Роль кислородсвязующих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма // *Успехи физиологических наук*. 1999. Т. 30, № 3. С. 38-48.
- [50]. *Глебов А.Н., Зинчук В.В.* Кислородтранспортная функция крови крыс при введении липополисахарида в условиях коррекции L-аргинин-NO системы // *Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова*. 2005. Т. 91. С. 1052-1060.
- [51]. *Зинчук В.В., Глуткин С.В.* Влияние мелатонина на прооксидантно-антиоксидантное равновесие в условиях холодого воздействия с последующим отогреванием крыс // *Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова*. 2008. № 12. С. 1435-1442.
- [52]. *Hlutkin S., Zinchuk V.* Effect of melatonin on the blood oxygen transport during hypothermia and re-warming in rats // *Ann. Acad. Med. Bialostocensis*. 2008. Vol. 53, No 2. P. 234-239.
- [53]. *Зинчук В.В., Добродей М.А., Лис М.А.* Особенности кислородтранспортной функции крови у больных стенокардией в условиях коррекции L-аргинин-NO системы // *Физиология человека*. 2008. Т. 34, № 2. С. 1-3.
- [54]. *Зинчук В.В., Зинчук Н.В.* Влияние небиволола на кислородтранспортную функцию крови // *Экс-*

- периментальная и клиническая фармакология. 2007. Т. 70. № 1. С. 44–47.
- [55]. Pronko T.P., Zinchuk V.V. Effect of nebevivol on blood oxygen transport indices and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension // *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2009. Vol. 29, No 3. P. 170–176.
- [56]. Зинчук В.В. Участие оксида азота в формировании кислород-связывающих свойств гемоглобина // *Успехи физиологических наук*. 2003. Т. 34. № 2. С. 33–45.
- [57]. Борисюк М.В., Зинчук В.В. Состояние кислородтранспортной функции крови при гипертермии у кроликов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1989. Т. 57, № 6. С. 652–655.
- [58]. Zinchuk V.V. Effect of NO-synthase inhibition on hemoglobin-oxygen affinity and lipid peroxidation in rabbits during fever // *Respiration*. 1999. Vol. 66, No 5. P. 448–454.
- [59]. Борисюк М.В., Зинчук В.В., Корнейчик В.Н., Галушко И.Н. Взаимоотношения сродства гемоглобина к кислороду и перекисного окисления липидов при лихорадке // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1994. Т. 114, № 7. С. 27–30.
- [60]. Зинчук В.В., Борисюк М.В. Эффект ингибирования NO-синтазы на кислородтранспортную функцию крови при лихорадке у кроликов // *Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова*. 1997. Т. 83, № 4. С. 111–116.
- [61]. Zinchuk V.V. High hemoglobin affinity to oxygen and its relationships with lipid peroxidation during fever // *J. Physiol. Biochem*. 1999. Vol. 55. P. 301–308.
- [62]. Зинчук В.В., Борисюк М.В. Изменение сродства гемоглобина к кислороду и параметров прооксидантно-антиоксидантного равновесия при введении ЛПС в условиях коррекции L-аргинин-NO-пути // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999. Т. 127, № 6. С. 616–619.
- [63]. Зинчук В.В., Борисюк М.В. Изменение сродства гемоглобина к кислороду и параметров прооксидантно-антиоксидантного равновесия при введении ЛПС в условиях коррекции L-аргинин-NO-пути // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999. Т. 127, № 6. С. 616–619.
- [64]. Brighenti C., Gnudi G., Avanzolini G. A simulation model of the oxygen alveolo-capillary exchange in normal and pathological conditions // *Physiol. Meas*. 2003. Vol. 24. P. 261–275.
- [65]. Гацура С.В., Гацура В.В. Проблемы регуляции кислородтранспортной функции крови в кардиологии. М.: Компания "Путник", 2005.
- [66]. Weber R.E., Fago A. Functional adaptation and its molecular basis in vertebrate hemoglobins, neuroglobins and cytoglobins // *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2004. Vol. 144, No 2–3. P. 141–159.
- [67]. Kavanach B.D., Khandelwal S.R., Schmidt-Ulrich R.K., Roberts J.D., Shaw E.G., Pearlman A.D., Venitz J., Dusenbery K.E., Abraham D.J., Gerber M.J. A phase I study of RSR13, a radiation-enhancing hemoglobin modifier: tolerance of repeated intravenous doses and correlation of pharmacokinetics with pharmacodynamics // *Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys*. 2001. Vol. 49. P. 1133–1139.
- [68]. Hou H., Khan N., O'Hara J.A., Grinberg O.J., Dunn J.F., Abajian M.A., Wilmot C.M., Makki M., Sdemidenko E., Lu S., Steffen R.P., Swartz H.M. Effect of RSR13, an allosteric hemoglobin modifier, on oxygenation in murine tumors: an in vivo electron paramagnetic resonance oximetry and bold mri study // *Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys*. 2004. Vol. 59, No 3. P. 834–843.

Поступила в редакцию 29. 06. 2009 г.

N. V. GLUTKINA, V. V. ZINCHUK

## OXYHEMOGLOBIN DISSOCIATION CURVE: PHYSIOLOGICAL IMPORTANCE

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

### Summary

The determining importance in formation of blood oxygen transport function belongs to hemoglobin. In organism in hypoxic conditions the tissue O<sub>2</sub> delivery is carried out by change of thin mechanisms of hemoglobin oxygen affinity regulation, even small shifts of it are capable to increase maximally arterio-venous difference of O<sub>2</sub> and to optimize its transport in a tissue. The analysis of the literature and the experimental results testify that the shift of oxyhemoglobin dissociation curve to the right at decreased pO<sub>2</sub> in blood can be regarded as attempt of organism to compensate oxygen insufficiency, but in conditions of oxidizing stress, when tissue oxygen utilization is broken, its shift to the left can have favorable importance, having antioxydantic effect.

*Key words:* hemoglobin, oxygen, oxyhemoglobin dissociation curve.