ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

УДК612.128:577.114.7:577.121]-092.4

М.Э.ФИРАГО, В.В. ЗИНЧУК

УЧАСТИЕ ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ (МОНООКСИД АЗОТА И СЕРОВОДОРОД) В ФОРМИРОВАНИИ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ, ИНДУЦИРОВАННОМ ВВЕДЕНИЕМ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

На основании анализа литературных и собственных данных, обсуждается влияние газотрансмиттеров (монооксид азота, сероводорода) на кислородсвязывающие свойства крови в условиях окислительного стресса, индуцированного длительным действием липополисахарида. В поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия и регуляции кислородтранспортной функции крови важная роль отводится эритропоэтину и мелатонину. Данные газотрансмиттеры вносят вклад в модификацию сродства гемоглобина к кислороду через различные механизмы: образование различных дериватов гемоглобина, модулирование внутриэритроцитарной системы формирования кислородсвязывающих свойств крови, а также опосредованно через системные механизмы формирования функциональных свойств гемоглобина при участии эритропоэтина и мелатонина.

Ключевые слова: липополисахарид, прооксидантно-антиоксидантное состояние, монооксид азота, сероводород, эритропоэтин, мелатонин.

Введение. Развитие многих патологических состояний сопровождается нарушением редокс-зависимых процессов клеточной регуляции [24]. Важная роль в образовании активных форм кислорода (АФК) отводится митохондриям, в которых их продукция является побочным процессом базового метаболизма [1]. АФК необходимы для обеспечения многих жизненно важных процессов: обновление состава липидов биологических мембран, участие в механизмах апоптоза, индукции транскрипции определенных генов и др. [25], однако их чрезмерное образование приводит к развитию окислительного стресса (ОС) [27]. Данное состояние характеризуется окислительным повреждением макромолекул (белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот), активации протеолитических ферментов, а также повреждению структуры мембраны, что способствует нарушению регуляции процессов апоптоза, пролиферации и межклеточного взаимодействия [11].

Среди факторов повреждения, ведущих к развитию ОС, большое значение имеет липополисахарид (ЛПС), источником которого являются грамотрицательные бактерии [44]. Данный эндотоксин индуцирует секрецию моноцитами, макрофагами и нейтрофилами провоспалительных цитокинов, образование эйкозаноидов, биогенных аминов, свободных радикалов [38], действие которых проявляется типичными признаками эндогенной интоксикации с возможным последующим развитием полиорганной недостаточности и оксидативных повреждений [14]. В связи с этим существует необходимость в поиске фармакологических средств, корригирующих развитие ОС, вызванного трехкратным введением ЛПС.

Известно, что введение эндотоксина приводит к развитию ОС, что характеризуется повышением уровня содержания в плазме и эритроцитах диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [42]. Трехкратная интраперитонеальная инъекция эндотоксина в дозе 5 мг/кг с интервалом 24 часа увеличивает уровень ДК, триеновых конъюгатов (ТК) и МДА, а также снижает активность каталазы, концентрацию восстановленного глутатиона, церрулоплазмина, α-токоферола и ретинола в крови и тканях органов сердца, печени, почек и легких, что отражает сдвиг прооксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону усиления свободнорадикальных процессов [8].

В митохондриях, и в целом в организме, имеются мощные антиоксидантные механизмы, которые проявляют своё действие разнообразным способом: вызывая гашение АФК; ингибируя их синтез путём связывания с ионами металлов, катализирующих их образование; усиливая образование эндогенных антиоксидантов; сокращая апоптозную гибель клеток путём активации гена Bcl-2 и др.

Репозиторий ГГМУ

[20], препятствуя этим избыточному образованию АФК [13].Однако ресурсы эндогенных антиоксидантов не всегда являются достаточными для поддержания редокс-гомеостаза. В связи с этим, важная роль в антиоксидантной защите отводится механизмам транспорта кислорода [10], в частности, изменению сродства гемоглобина к кислороду (СГК), и регулированию его потока в ткани в соответствии с потребностью [5]. Введение ЛПС интраперитонеально в течение трех суток сопровождается изменениями со стороны кислородтранспортной функции (КТФ) крови: снижение показателей степени оксигенации (SO_2) и парциального давления кислорода (pO_2), а также увеличение СГК (уменьшение $p50_{станд}$ на 6,9% мм рт. ст., $p<0,05$ и $p50_{реал}$ на 4,2% мм рт. ст., $p<0,05$) и, соответственно, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) в реальных условиях циркуляции влево [8].

При ОС, индуцированном ЛПС, в подержании проксидантно-антиоксидантного баланса и формировании КТФ крови участвует газотрансмиттер монооксид азота (NO). Известно, что NO относится к группе газотрансмиттеров, веществам, обладающих большим разнообразием эффектов на организм [29]. В организме NO синтезируется из аминокислоты L-аргинина под влиянием гемопротеиновых ферментов NO-синтаз [15]. При избыточном уровне NO, взаимодействуя с другими окислителями, образует активные формы азота, которые повреждают клеточные мишени [36]. Действие эндотоксина вызывает экспрессию индуцибельной изоформы NO-синтазы и приводит к образованию большого количества NO, взаимодействуя с O_2^- с образованием пероксинитрита – мощного окислителя. Введение интраперитонеально L–аргинина в дозе 100 мг/кг и аминогуанидина (АГ) в дозе 100 мг/кг как отдельно, так и совместно в течение трех суток в условиях инъекции ЛПС вызывает снижение содержания ДК и МДА в крови и тканях исследуемых органов, а также повышение активности каталазы и содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах и в тканях сердца, печени, почек и легких [9]. Применение неселективного ингибитора NOC - метилового эфира N^G-нитро-L-аргинина (L-NAME) в дозе 20 мг/кг существенно не изменяет степень окислительных повреждений, вызванных действием ЛПС.

Применение веществ, влияющих на активность L-аргинин-NO системы, в условиях развития ОС, сопровождается незначительными изменениями кислородсвязывающих свойств крови. Так введение L-аргинина и АГ как сочетано, так и раздельно, приводит к повышению SO_2 и pO_2, а также способствуют увеличению СГК, которое обуславливает еще больше смещение КДО влево. Применение L-аргинина с L-NAME только способствует увеличению pO_2 [9]. В этом аспекте важно отметить, что действие антиоксидантов может осуществляться посредством различных механизмов, среди которых важным является локальное снижение концентрации кислорода и предотвращение его включения в окисление [10]. Характер изменений $p50_{станд}$ и $p50_{реал}$ при введении L-NAME, L-аргинин и L-NAME не отличается от группы животных, получавших только ЛПС.

После трехкратного введения ЛПС было выявлено увеличение содержания нитрат/нитритов с 7,6 (7,3-8,4) до 32,8 (29,8-36,3) мкмоль/л ($p<0,05$), что характеризует повышение продукции NO. Гемоглобин способен связывать NO не только в результате образования комплексов с гемовым железом, но и путем образования комплексов с тиоловыми группами, обеспечивая защиту клеток от избыточного образования NO. Однако введение L-аргинина сопровождается уменьшением концентрации данного параметра в плазме с 32,8 (29,8-36,3) до 24,9 (22,3-26,2) мкмоль/л ($p<0,01$). Инъекция АГ как отдельно, так и в комбинации с L-аргинином в условиях введения эндотоксина также сопровождается снижением концентрации нитрат/нитритовв близком диапазоне. Применение L-NAME не приводит к существенным изменением, по сравнению с животными, получавшими только один эндотоксин [9].

К представителям системы газотрансмиттеров относят сероводород (H_2S), который может влиять на степень окислительных повреждений и КТФ крови. Известно, что применение донора H_2S– гидросульфид натрия (NaHS) уменьшает активность перекисного окисления липидов и повышает антиоксидантную защитукак путем прямого удаления АФК, так и путем восстановления дисульфида глутатиона [30].

Введение NaHS интраперитонеально в дозе 5 мг/кг в условиях действия ЛПС сопровождается уменьшением активности свободнорадикальных процессов: снижение концентрации ДК, ТК и МДА как в крови, так и в исследуемых тканях сердца, печени, почек и легких, а также повышение активности каталазы, содержания восстановленного глутатиона, α-токоферола и ретинола в крови и тканях исследуемых органов, а также увеличивает содержание церулоплазмина в плазме крови [18]. Схожая динамика наблюдается и у крыс после инъекции ЛПС, L-аргинина в комбинации с донором H_2S. Однако применение интраперитонеально ингибитора цистатионин-γ-лиазы D,L-

Репозиторий ГрГМУ

пропаргилглицина (PAG) в дозе 50 мг/кг, а также комбинация его с L-аргинином в некоторых тканях приводит к увеличению активности свободнорадикальных процессов. Так, применение PAG повышает в сердце и легких содержание ДК, ТК и МДА; в печени ТК и в почках МДА. Использование сочетанного введения PAG с L-аргинином характеризуется повышением в печени содержания ТК и МДА. Данный эффект H_2S, возможно, реализуется как непосредственно через его антиоксидантное действие, так и через вклад в функционирование L-аргинин-NO системы и КТФ крови [4].

Введение NaHS, в условиях развития ОС, вызванного введением ЛПС, сопровождается изменением КТФ крови – увеличение SO_2 на 8,0% (p<0,01) и снижение показателя $p50_{реал}$ на 11,4% мм рт. ст., (p<0,01), что отражает повышение СГК и имеет значение для формирования кислородного обеспечения тканей, что способствует уменьшению нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса [8]. Донор H_2S как отдельно, так и сочетано с L-аргинином вызывает снижение концентрации нитрат/нитритов и H_2S.При этом введение PAG, а также комбинация его с L-аргинином не приводит к уменьшению нарушений прооксидантно-антиоксидантного состояния. Следует отметить парадоксальный факт: снижение концентрации H_2S в крови после введения NaHS. Возможно, это связано, с одной стороны, с краткосрочным повышением его содержания в организме, а с другой - с инициированием механизмов его утилизации при взаимодействии с NO (с образованием S-нитротиола), пероксинитритом (с образованием тионитрата) и окислением цистеина в цистеинсульфинат [34].

Существует тесное взаимодействие систем генерации H_2S и NO, как на уровне регуляции ферментов синтеза, так и мишеней их действия [33]. NO ингибирует экспрессию цистатионин-γ-лиазы, а также модулирует каталитическую активность цистатионин-β-синтазы, как через нитрозилирование цистеиновых остатков молекулы так, и поглощение цистеина и активность цГМФ-зависимой протеинкиназы [26]. В тоже время H_2S регулирует активность ферментов синтеза NO: индуцибельной и эндотелиальной изоформы NO-синтазы [43]. Он способен увеличить синтез NO в эндотелии через мобилизацию Ca^{2+}, стабилизацию димерного состояния NO-синтазы, стимулирование трансляции мРНК конституциональной изоформы NO-синтазы, усиление NO/cGMP/sGC/PKG системы, активацию фосфорилирования регулирующих аминокислот с помощью PI3K/Akt пути [39]. Как видим, газотрансмиттеры участвуют в патогенезе ОС.

Известно участие газотрансмиттеров в реализации плейотропных эффектов эритропоэтина (ЭПО), в частности, его защитное действие на печень при ее ишемии-реперфузии, которое осуществляется через увеличение эндогенного H_2S и улучшение прооксидантно-антиоксидантного состояния [21], а также стимулирование эндотелиальной NO-синтазы и повышение продукции NO во время гипоксии. Наряду с регуляцией эритропоэза ЭПО обладает и плейотропными свойствами: уменьшает окислительные повреждения при ишемии/реперфузии, снижает концентрацию фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-6, а также улучшает процессы оксигенации в легких [28]. Введение данного гормона интраперитонеально в дозе 1000 Ед/кг в условиях развития ОС снижает степень свободнорадикального окисления и повышает антиоксидантный потенциал в тканях исследуемых органах, а также улучшает кислородсвязывающие свойства крови [19]. ЭПО, выступая в качестве «ловушки», непосредственно взаимодействует со свободными радикалами и нейтрализует их действие [31]. Кроме того, данный гормон активирует внутриклеточные антиоксидантные механизмы, такие как глутатионпероксидаза и гемоксигеназа-1 [32]. Введение ЭПО уменьшает окислительные повреждения, что проявляется снижением содержания ДК, ТК и МДА в крови и тканях сердца, печени, почек и легких, а также повышением уровня антиоксидантных факторов защиты [19].

ЭПО действует на КТФ крови не только через непосредственное влияние на концентрацию гемоглобина, увеличивая кислородную емкость, но и через изменение кислородсвязывающих свойств крови [6]. Применение ЭПО, в условиях инъекции ЛПС, увеличивает значение SO_2 и pO_2, а также повышает СГК (показатель $p50_{реал}$ снижается на 4,8% мм. рт. ст., p<0,01) и, соответственно, отклоняет КДО при реальных условиях циркуляции влево [17]. Введение данной субстанции приводит к уменьшению концентрации нитрат/нитритов и H_2S в плазме на 52% мкмоль/л (p<0,01) и 30,3% мкмоль/л (p<0,01) соответственно.

Проводимая коррекция образования газотрансмиттеров (путем введения NaSH, L-аргинина) не усиливает эффект ЭПО на уменьшение степени ОС в крови и тканях исследуемых органах, что предполагает сложный механизм участия данного соединения в модифицировании прооксидантно-антиоксидантного баланса при ОС, который включает различные взаимосопряженные пути.

Репозиторий ГрГМУ

Мелатонин обладает противовоспалительной активностью и уменьшает разрушение ткани при воспалительных реакциях посредством связывания свободных радикалов [12]. Показано, что применение мелатонина в дозе 5 мг/кг снижает концентрацию ДК, ТК, МДА и повышает активность каталазы и содержания восстановленного глутатиона, α-токоферола и ретинола в крови и тканях исследуемых органов, а также увеличивает содержание церулоплазмина в плазме крови [16]. Однако не было выявлено усиление действия мелатонина при его введении совместно с L-аргинином, NaHS и ЭПО, что предполагает сложный механизм участия данных веществ в модифицировании прооксидантно-антиоксидантного баланса при ОС.

Введение мелатонина в условиях инъекции ЛПС вызывает изменения КТФ крови: увеличение степени насыщения крови кислородом, повышение СГК, что имеет значение для формирования кислородного обеспечения организма и развития ОС [7]. Данный гормон оказывает влияние на образование NO и H_2S. Применение мелатонина, в условиях введения ЛПС, приводит к уменьшению концентрации нитрат/нитритов с 36,5 (34,6-37,6) до 16,1 (14,8-17,7) мкмоль/л ($p<0,01$) и H_2S с 51,3 (48,2-54,2) до 44,2 (39,3-46,4) мкмоль/л ($p<0,01$) в плазме. Инъекция мелатонина в комбинации с L-аргинином, NaHS или ЭПО в условиях введения эндотоксина также сопровождается снижением концентрации данных соединений в близком диапазоне [7]. Мелатонин в условиях введения ЛПС способствует ингибированию экспрессии индуцибельной NO-синтазы, что приводит к снижению избыточной продукции NO, уменьшая образование пероксинитрита и тем самым защищает от нитрозильных/окислительных повреждений. Механизм защитного действия мелатонина связан, прежде всего, с его нейтрализацией свободных радикалов, образованием продуктов метаболизма мелатонина, обладающих антиоксидантной активностью, а также с его действием на рецепторы плазматической мембраны MT1/MT2, регулируя экспрессию генов антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза) [2]. Также мелатонин способен связывать ионы металлов с переменной валентностью (Fe^{2+}, Cu^{2+}, Mn^{2+}), проявляющие прооксидантное действие [22].

В поддержании редокс-гомеостаза важная роль отводится таким газотрансмиттерам, как NO и H_2S. Молекула NO является универсальным физиологическим регулятором и содержится практически во всех тканях человеческого организма. Известно, что NO в реакции с супероксидом образует пероксинитрит, который является химически активным агентом [35]. При этом, NO может выступать и в роли антиоксиданта, перехватывая алкоксильные и алкилпероксильные радикалы, предотвращая этим цепные реакции перекисного окисления липидов [40]. Ингибирование образования NO вызывает сдвиг прооксидантно-антиоксидантного равновесия, очевидно, не только в связи с потенциально высокими его потоками, которые могут реагировать со многими молекулами-мишенями, а как следствие снижения вклада других факторов в антиоксидантный потенциал организма и, в частности, изменение СГК [45].

Эффекты коррекции L-аргинин-NO системы обусловлены, как результат воздействия NO на гемоглобин, так и опосредованно через кислородзависимые механизмы регуляции образования NO. Продукция NO через образование пероксинитрита, NO-соединений с гемоглобином и регуляцию сосудистого тонуса может изменять СГК, что имеет важное значение для процессов газообмена [5]. Взаимодействие NO с гемоглобином в эритроцитах важно для регуляции обеих этих молекул. В артериальной крови NO в реакции с оксигемоглобином образует нитрат и метгемоглобин, а в венозной - нитрозилгемоглобин, способный при высоких pO_2 дезинтегрироваться с участием молекулярного кислорода до гемоглобина и NO_3^- [23]. Также NO связывается с β^{93}-цистеином в глобиновой цепи гемоглобина, образуя S-нитрозогемоглобин [33]. Присутствие этих соединений гемоглобина с NO может по-разному влиять на СГК всей крови: метгемоглобин и нитрозогемоглобин его повышают, а нитрозилгемоглобин снижает. В тоже время H_2S непосредственно способен связываться с метгемоглобином, образуя сульфгемоглобин, который уменьшает СГК [23]. Также данный гемопротеид играет важную роль в факультативном окислении H_2S, в результате чего образуется тиосульфат и гидросульфид [39]. Совместно с NO-производными гемоглобина сульфгемоглобин может изменять положение КДО. Следует также выделить возможность образования NO и H_2S в эритроцитах [33], что имеет значение для модификации кислородсвязывающих свойств непосредственно гемоглобина через внутриэритроцитарные механизмы. В эритроцитах выявлены особые протеины, расположенные на внутренней стороне плазматической мембраны и обладающие NO-синтазной активностью, сопоставимой с аналогичным ферментом в эндотелиальных клетках [41]. Метаболизм H_2S в эритроцитах характеризуется повышением продукции H_2S при гипоксических состояниях организма (например, синкопальных

Репозиторий ГрГМУ

состояниях) [37]. Взаимодействие NO и H_2S может иметь значение для формирования кислородного обеспечения организма. Данные газотрансмиттеры вносят вклад в модификацию СГК через различные механизмы: образование различных дериватов гемоглобина, модулирование внутриэритроцитарной системы формирования кислородсвязывающих свойств крови, а также опосредовано через системные механизмы формирования функциональных свойств гемоглобина при участии ЭПО и мелатонина (рисунок).

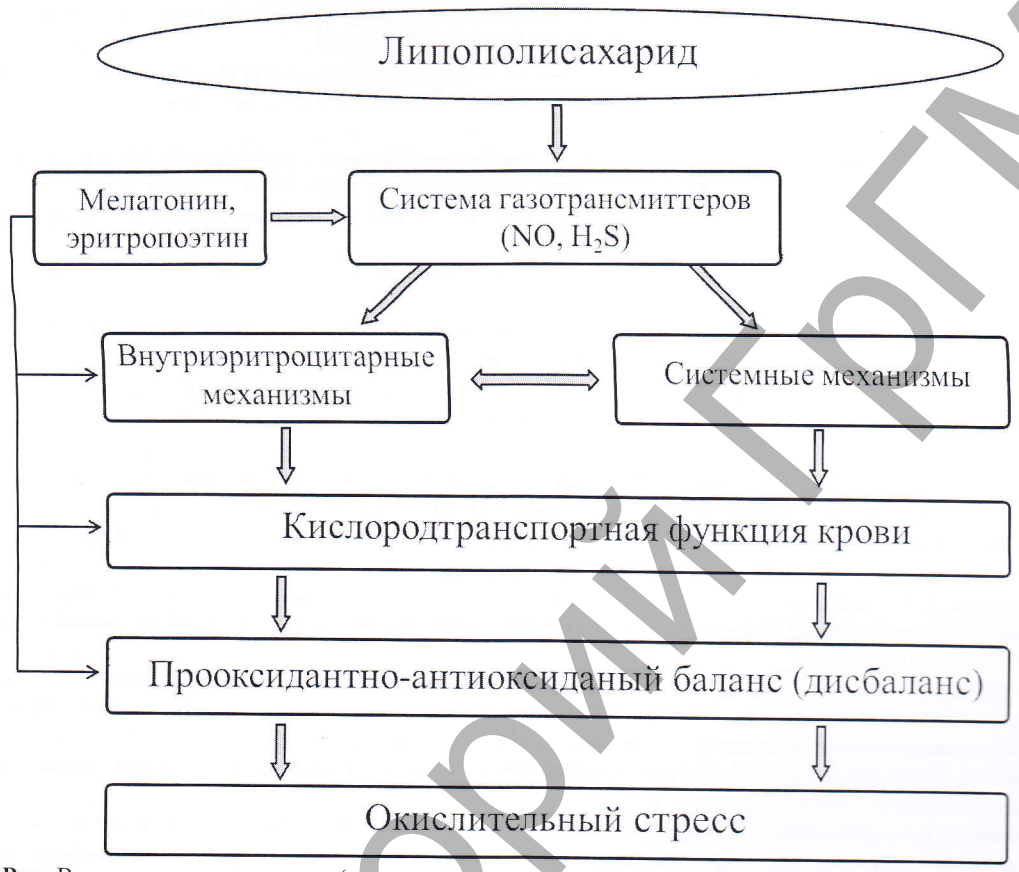

Рис. Вклад газотрансмиттеров (монооксид азота, сероводород) в формирование кислородтранспортной функции крови при окислительном стрессе, индуцированном введением липополисахарида

Молекулярные механизмы антиоксидантной системы не всегда способны ограничить оксидативные повреждения. Важная роль в подержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма отводится механизмам транспорта кислорода [10], в частности, СГК, которое является фактором, регулирующим поток кислорода в ткани в соответствии с их потребностью в нем [5]. С точки зрения массопереноса сдвиг КДО вправо способствует росту поступления кислорода из крови в ткани, а влево – наоборот, однако в ряде случаев сдвиг КДО вправо при снижении pO_2 в крови можно расценивать, как попытку организма компенсировать кислородную недостаточность. В условиях ОС, когда нарушена утилизация кислорода тканями и значительная его часть используется в оксигеназных реакциях, ведущих к образованию АФК, сдвиг КДО влево может иметь благоприятное значение, обладая антиоксидантным эффектом [3]. Анализ приспособительных изменений кислородсвязывающих свойств крови при гипоксиях, необходимо рассматривать в аспекте функциональных отношений системы транспорта кислорода и системы газотрансмиттеров (NO и H_2S), в формировании нарушений КТФ крови при этом может участвовать эндотелий, так, как только синтезируемый в адекватном количестве NO поддерживает нормальный кровоток и транспорт кислорода к тканям.

Установленные закономерности показывают, что L–аргинин, АГ, NaHS, ЭПО, мелатонин оказывают регуляторное действие на прооксидантно-антиоксидантное состояние и КТФ крови при длительном действии ЛПС. Данные физиологически активные вещества, могут использоваться для коррекции процессов перекисного окисления липидов, АОС и для повышения устойчивости

Репозиторий ГрГМУ

организма к длительному действию эндотоксина, реализуя свое действие через механизм формирования сродства гемоглобина к кислороду.

Литература:

[1] *Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Мерфи А.Н., Старков А.А.* Митохондриальный метаболизм активных форм кислорода: десять лет спустя // Биохимия. 2015. Т. 80, №. 5. С. 612-630.

[2] *Джериева И.С., Волкова Н.И.* Нитрооксидативный стресс и возможности коррекции мелатонином // Мелатонин: перспективы применения в клинике – Москва. 2012. С. 125-134.

[3] *Зинчук В. В., Фираго М.Э., Гуляй И.Э.* Эффект газотрансмиттеров на кислородсвязывающие свойства крови и редокс-статус при введении липополисахарида // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017. № 8. С. 890-901.

[4] *Зинчук В.В.* Вклад кислородсвязывающих свойств крови и газотрансмиттерова в развитии кислороддефицитных состояний // Новости медико-биологических наук. 2016. Т. 14, № 4. С. 55–63.

[5] *Зинчук В.В.* Дисфункция эндотелия и кислородсвязывающих свойств гемоглобина организма // Кардиология. 2009. Т. 49, № 7-8. С. 81–89.

[6] *Зинчук В.В., Глуткин С.В., Шульга Е.В.* Эритропоэтин и кислородтранспортная функция крови // Экспер. и клин. фармакол. 2012. Т. 75, № 1. С. 39-42.

[7] *Зинчук В.В., Глуткина Н.В.* Кислородсвязывающие свойства крови и монооксид азота // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2013. Т. 99, № 5. С. 537-554.

[8] *Зинчук В.В., Фираго М.Э.* Участие мелатонина в регуляции кислородтранспортной функции крови при окислительном стрессе, вызванном введением липополисахарида // Биомедицинская химия. 2017. № 6. С .1-7.

[9] *Казак М. Э., Зинчук В. В., Гуляй И. Э.* Участие L-аргинин-NO системы в адаптивных процессах при хроническом окислительном стрессе // Военная медицина. 2014. № 4. С. 77-78.

[10] *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А.* Окислительный стресс // Прооксиданты и антиоксиданты. М. Слово. 2006.

[11] *Степанова Е.А., Шахристова Е.В., Ряанцева Н.В. и др.* Окислительная модификация белков и система глутатиона при модуляции редокс-статуса клеток эпителия молочной железы // Биомедицинская химия. 2016. Т. 62, № 1. С. 64–68.

[12] *Сынорова А.А., Попова Т.Н., Сафонова О.А. и др.* Влияние мелатонина на активность глутатионовой антиоксидантной системы в тканях крыс при экспериментальном ревматоидном артрите // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79, № 7. С. 12–15.

[13] *Терешина Е.В., Ласкавый В.Н.* Четыре компонента сопряженной редокс-системы организма: углерод, азот, сера, кислород // Биохимия. 2015. Т. 80, №. 9. С. 1440-1455.

[14] *Терещенко О.А., Боташев А.А., Помещик Ю.В., и др.* Синдром эндогенной интоксикации и системной воспалительной реакции при желчном перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2012. Т.5, № 4. С. 722–726.

[15] *Торкунов, П.А., Шабанов, П.Д.* Применение ингибиторов NO-синтазы, производных L-аргинина, для предотвращения экспериментального токсического отека легких // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. Т. 72, №2. С. 44–46.

[16] *Фираго М.Э.* Влияние мелатонина и газотрансмиттеров на развитие окислительных повреждений, индуцированных введением липополисахарида // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 1. С. 30-36.

[17] *Фираго М.Э.* Коррекция эритропоэтином эффектов липополисахарида // Актуальные вопросы физиологии: сборник материалов научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию кафедры нормальной физиологии ГрГМУ, Гродно, 23 мая 2019 г. С. 249-252.

[18] *Фираго М.Э.* Эффект газотрансмиттеров на прооксидантно-антиоксидантное состояние в условиях развития окислительного стресса // Новости медико-биологических наук. 2017. № 4. С. 35-42.

[19] *Фираго М.Э., Зинчук В.В., Гуляй И.Э.* Влияние эритропоэтина на прооксидантно-антиоксидантное состояние при введении липополисахарида // Новости медико-биологических наук. 2019. Т. 19, № 2. С. 40-46.

[20] *Ходос М.Я., Казакова Я.Е., Видревич М.Б., Брайнина Х.З.* Окислительный стресс и его роль в патогенезе // Вестник уральской медицины академической науки. 2017. Т. 14, № 4. С. 381-398.

[21] *Ходосовский М.Н., Зинчук В.В., Гуляй И.Э.* Влияние донора сероводорода на параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса при ишемии-реперфузии печени у крыс // Экспер. и клин. фармакол. 2017. Т. 80, № 5. С. 22–26.

[22] *Blanco S., Hernaadez R., Franchelli G., et al.* Melatonin influences NO/NOS pathaw and reduces oxidative and nitrosative stress in a model of hypoxic-ischemic brain damage // Nitric Oxide. 2017.№ 62. P. 32–43.

[23] *Bryan N.S., Grisham M.B.* Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples // Free Radic. Biol. Med. 2007. Vol. 43, № 5. P. 645-657.

[24] *Dean P.J.* Redox theory of aging // Redox Biol. 2015. № 5. P. 71-79.

Репозиторий ГрГМУ

[25] *Du H., Xiao X., Stiles T., et al.* Novel Mechanistic Interplay between Products of Oxidative Stress and Components of the Complement System in AMD Pathogenesis // Open. J. Ophthalmol. 2016. Vol. 6, № 1. P. 43-50.
[26] *Eto K., Kimura H.* A novel enhancing mechanism for hydrogen sulfide-producing activity of cystathionine beta-synthase // J Biol Chem. 2002. №. 277. P. 42680-42685.
[27] *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. № 1. 6315034
[28] *Grasso G., Tomasello G., Noto M.* Erythropoietin for the Treatment of Subarachnoid Hemorrhage: A Feasible Ingredient for a Successful Medical Recipe // Mol. Med. 2015. Vol. 21, № 1. P. 979-987.
[29] *Hendriks K.D., Maassen H., Peter R van Dijk et al.* Gasotransmitters in health and disease: a mitochondria-centered view // CurrOpinPharmacol. 2019. № 45. P. 87-93.
[30] *Keszler A.,Zhang Y., Hogg N.* Reaction between nitric oxide, glutathione, and oxygen in the presence and absence of protein: how are S-nitrosothiols formed? // Free Radical Biology & Medicine. 2010. Vol. 48, № 1. –P. 55–64.
[31] *Lombardero M., Kovaes K., Schethauer B.W.* Erythropoietin: a hormone with multiple function // Pathobiology. 2011. Vol. 78. P. 41–53.
[32] *Maiese K., Chong Z.Z., Hou J. et al.* Erythropoietin and oxidative stress // Curr. Neurovasc. 2008. Vol. 5. P. 125–142.
[33] *Nagpure B.V., Bian J.S.* Interaction of hydrogen sulfide with nitric oxide in the cardiovascular // Oxid Med Cell Longey. 2016. P. 1-16.
[34] *Olson K. R.* Hydrogen sulfide as an oxygen sensor // Antioxid Redox Signal. 2015. Vol. 22, № 2. P. 377-397.
[35] *Picón-Pagès Pol, Garcia-Buendia J., Muñoz F.J.* Functions and dysfunctions of nitric oxide in brain // Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2019. Vol. 1865, №8. P. 1949-1967.
[36] *Sárközy M., Kovács Z., Kovács M.G., et al.* Mechanisms and modulation of oxidative/nitrative stress in type 4 cardio-renal syndrome and renal sarcopenia // Front Physiol. 2018. doi: 10.3389/fphys.2018.01648.
[37] *Shen X., Kolluru G.K., Yuan S., Kevil C.G.* Measurement of H_2S in vivo and in vitro by the monobromobimane method // Methods Enzymol. 2015. № 554. P. 31-45.
[38] *Slusarczyk J., Trojan E., Glombik K., et al.* Anti-inflammatory properties of tianeptine on lipopolysaccharide-induced changes in microglial cells involve toll-like receptor-related pathways // J. Neurochem. 2016. Vol. 136, № 5. P. 958–970.
[39] *Szabo C.* Hydrogen sulfide, an enhancer of vascular nitric oxide signaling: mechanisms and implications // Am J Physiol Cell Physiol. 2017.Vol. 312, №1. P. 3-15.
[40] *Tsai M.L., Tsou C.C., Liaw W.F.* Dinitrosyl iron complexes (DNICs): from biomimetic synthesis and spectroscopic characterization toward unveiling the biological and catalytic roles of DNICs // Acc Chem. Res. 2015. Vol. 4, № 48. P. 1184–1193.
[41] *Ulker P., Yaras N., Yalcin O., et al.* Shear stress activation of nitric oxide synthase and increased nitric oxide levels in human red blood cells // Nitric Oxide. 2011. Vol. 24, № 4. P. 184-191.
[42] *Victor V.M., Rocha M., De la Fuente.* N-acetylcysteine protects mice from lethal endotoxemia by regulating the redox state of immune cells // Free Radic. Res.2003. Vol. 37, № 9. P. 919–929.
[43] *Wang R., Szabo C., Ichinose F., Ahmed A et al.* The role of H_2S bioavailability in endothelial dysfunction // Trends Pharmacol Sci. 2015.Vol. 36, № 9. P568-578.
[44] *Zhong W., Qian K., Xiong J., et al.* Curcumin alleviates lipopolysaccharide induced sepsis and liver failure by suppression of oxidative stress-related inflammation via PI3K/ AKT and NF-κB related signaling // Biomed. Pharmacother. 2016. № 83. P. 302–313.
[45] *Zinchuk V., Zhadko D.* Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism with blood oxygen transport // Nitric Oxide. 2019. Vol. 84. P. 45-49.

Поступила в редакцию: 20.07.2020 г.

M.E. FIRAGO, V.V. ZINCHUK

PARTICIPATION OF GASOTRANSMITTERS (NITROGEN MONOXIDE AND HYDROGEN SULPHIDE) IN THE FORMATION OF OXYGEN TRANSPORT FUNCTION OF THE BLOOD IN OXIDATIVE STRESS INDUCED BY THE INTRODUCTION OF LIPOPOLYSACCHARID

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Summary

Based on the analysis of published and proprietary data, the influence of gazotransmitters (nitrogen monoxide, hydrogen sulphide) on the oxygen-binding properties of blood under conditions of oxidative stress

Репозиторий ГрГМУ

induced by the prolonged action of a lipopolysaccharide is discussed. Erythropoietin and melatonin play an important role in maintaining the prooxidant-antioxidant balance and regulation of the oxygen transport function of the blood. These gazotransmitters contribute to the modification of the hemoglobin affinity for oxygen through various mechanisms: the formation of various hemoglobin derivatives, modulation of the intra-erythrocyte system for the formation of oxygen-binding propertiesof blood, and also mediated through systemic mechanisms for the formation of the hemoglobin functional properties with the participation of erythropoietin and melatonin

Key words: lipopolysaccharide, prooxidant-antioxidant state, nitrogen monoxide, hydrogen sulphide, erythropoietin, melatonin.

Репозиторий ГрГМУ