

8. Belaidi E. Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications // Pharmacol. Ther. 2016. Vol. 168. P. 1-11.

УДК [612.223.12: 615.834]: 612.127]-092.4

*Е.С. Билецкая, В.В. Зинчук, И.Э. Гуляй*³

**УЧАСТИЕ ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ (NO, H₂S)
В МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ ОЗОНА НА ТРАНСПОРТ
КИСЛОРОДА КРОВЬЮ В ГИПЕРОКСИЧЕСКИХ
УСЛОВИЯХ**

Аннотация. Изучено влияние озона (6 мг/л) на процессы транспорта кислорода кровью в гипероксических условиях при использовании доноров газотрансмиттеров (нитроглицерин, гидросульфид натрия). Оксигенация усиливает влияние озона на кислородтранспортную функцию крови, газотрансмиттеры увеличивают данный эффект. Действие озона в гипероксических условиях приводит к росту NO₃⁻/NO₂⁻ и H₂S, нитроглицерин и гидросульфид натрия увеличивают эти показатели.

Ключевые слова: озон, газотрансмиттер, нитроглицерин, гидросульфид натрия, гипероксия.

E.S. Biletskaya, V.V. Zinchuk, I.E. Gulai

**PARTICIPATION OF GASEOUS TRANSMITTERS (NO, H₂S) IN
THE MECHANISMS OF OZONE ACTION ON THE BLOOD
OXYGEN TRANSPORT UNDER HYPEROXIC CONDITIONS**

Abstract. The effect of ozone (6 mg/l) on processes of blood oxygen transport under hyperoxic conditions using gaseous transmitters donors (nitroglycerin, sodium hydrosulfide) was studied. Oxygenation enhances the effect of ozone on the blood oxygen transport function, gaseous transmitters increase this effect. The action of ozone in hyperoxic conditions leads to an increase in NO₃⁻

/NO₂⁻ and H₂S, nitroglycerin and sodium hydrosulfide increase these parameters.

Key words: ozone, gaseous transmitter, nitroglycerin, sodium hydrosulfide, hyperoxia.

Введение

В настоящее время осуществляется поиск различных средств в борьбе с COVID-19, перспективным направлением в этой области является применение озона (O₃), который способствует доставке кислорода в ткани за счет активации пентозофосфатного пути, повышения содержания 2,3-дифосфоглицерата и стимуляции метаболизма кислорода в эритроцитах [1]. O₃ действует как эффективный регулирующий агент биологического окислительного стресса, вступая в реакцию с полиненасыщенными жирными кислотами, антиоксидантами, восстановленным глутатионом и альбумином, вызывает окисление этих соединений, что приводит к образованию H₂O₂ и продуктов окисления липидов [2].

Ранее нами было показано участие монооксида азота в формировании эффекта озона на кислородзависимые процессы, а именно, применение нитроглицерина приводило к усилению действия озона на кислородтранспортную функцию крови (КТФ), проявляющегося ростом PO₂, SO₂, p50, и увеличению концентрации газотрансмиттеров NO и H₂S [3]. Однако действие газотрансмиттеров в условиях гипероксии при применении озона недостаточно исследовано.

Цель данной работы – изучить участие газотрансмиттеров (NO, H₂S) в механизмах действия озона на транспорт кислорода кровью в гипероксических условиях.

Методика

На образцах крови, забранных от белых крыс-самцов массой 250-300 г (n=15), предварительно содержавшихся в стандартных условиях вивария, проводились опыты *in vitro*. Эксперименты были проведены в условиях оксигенации. Образцы крови (n=10) были разделены на 6 аликвот по 3 мл. В группах 2, 4, 5, 6 осуществляли обработку крови оксигенирующей газовой смесью (94,5% O₂; 5,5% CO₂) в термостатируемом сатураторе на протяжении 30 минут. К аликвотам добавляли озонированный изото-

нический раствор хлорида натрия (с концентрацией O_3 6 мг/л) в объеме 1 мл (в 1-ю и 2-ю без озонирования) и 0,1 мл растворов, содержащих газотрансмиттеры (в 5-ю – нитроглицерин в конечной концентрации 0,05 ммоль/л (SchwarzPharma AG), 6-ю – гидросульфид натрия в конечной концентрации 0,38 ммоль/л (Sigma-Aldrich)) и изотонический раствор хлорида натрия (в 1-ю, 2-ю, 3-ю, 4-ю), после чего пробы перемешивались. Время инкубации составляло 60 мин. Изотонический раствор хлорида натрия барбатируется озono-кислородной смесью, которая создавалась озонотерапевтической установкой УОТА-60-01-Медозон (Россия) с возможностью контроля концентрации озона.

На газоанализаторе Stat Profile рНОх plus L(США) при 37°C в крови определяли показатели КТФ крови. Активность свободно-радикальных процессов оценивали по содержанию первичных (диеновых конъюгатов – ДК) и промежуточных (малоновый диальдегид – МДА) продуктов перекисного окисления липидов. Активность каталазы определяли по способности пероксида водорода образовывать с солями молибдена стойко окрашенный комплекс при длине волны 410 нм. Концентрацию α -токоферола и ретинола определяли по методу S.L. Taylor. Продукцию эндогенного NO регистрировали по суммарному содержанию нитрат/нитритов (NO_3^-/NO_2^-) и уровень эндогенного сероводорода (H_2S) в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом.

Все показатели проверяли на соответствие признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учетом этого была использована непараметрическая статистика с применением программы “Statistica 10.0”. Результаты представлены как медиана (Me), 25-й и 75-й квартильный размах. Уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При добавлении озона в кровь, насыщенную оксигенированной газовой смесью, отмечается рост pO_2 на 144,27% ($p < 0,05$), SO_2 на 51,42% ($p < 0,05$), показателя СГК $p50_{реал}$ на 30,14% ($p < 0,05$). Также наблюдается увеличение $p50_{станд}$ на 22,66% ($p < 0,05$). Нитроглицерин усиливает эффект данного газа на КТФ крови в заданных условиях и приводит к тому, что pO_2 и SO_2 увеличиваются на 25,95 % ($p < 0,05$) и 23,17% ($p < 0,05$) соот-

ветственно, $p50_{\text{реал}}$ на 24,54% ($p < 0,05$). Гидросульфид натрия не оказывает подобного эффекта.

При добавлении озона и предварительной оксигенации крови наблюдается увеличение МДА, а показатели антиоксидантной защиты не изменяются в сравнении с группой озонирование без оксигенации. В группе с нитроглицерином содержание ДК, МДА растёт. Гидросульфид натрия и нитроглицерин приводят к увеличению активности каталазы по сравнению с аликвотой в которую вводили озон и предварительно оксигенировали. В условиях предварительной оксигенации под действием O_3 концентрация NO_3^-/NO_2^- и H_2S в плазме крови возрастает на 24,73% ($p < 0,05$) и на 38,11% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с группой, в которую вводили только озон. Добавление нитроглицерина в условиях оксигенации приводит к увеличению NO_3^-/NO_2^- на 97,9% ($p < 0,05$) и H_2S на 59,99% ($p < 0,05$) в сравнении с группой озонирование с предварительной оксигенацией. Схожая динамика этих показателей наблюдается и в группе с гидросульфидом натрия.

Как следует из проведённых опытов отмечают изменения КТФ крови в условиях оксигенации. Одним из важных факторов этого механизма является NO, который участвует в автономной внутриэритроцитарной системе регуляции СГК [4]. Взаимодействие газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода может иметь значение для модификации СГК через образование различных дериватов гемоглобина.

Таким образом предварительная оксигенация усиливает влияние озона на КТФ крови (рост pO_2 , SO_2 , $p50_{\text{реал}}$ и $p50_{\text{станд}}$). Добавление гидросульфида натрия и нитроглицерина увеличивает данный эффект, особенно последнего. Действие озона в гипероксических условиях приводит к росту концентрации NO_3^-/NO_2^- и H_2S , а добавление нитроглицерина и гидросульфида натрия существенно увеличивают эти показатели, что отражает участие данных газотрансмиттеров в модификации КТФ крови. Предварительная оксигенация существенно не меняет состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса, а добавление нитроглицерина и сероводорода в данных условиях способствуют увеличению ДК, МДА и активности каталазы.

Исследование выполнено при поддержке гранта БРФФИ. Финансирование осуществляется в рамках международного

научного проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Российского фонда фундаментальных исследований «БРФФИ–РФФИ-2020» (№ М20Р-428).

Библиографический список

1. Potential Role of Oxygen-Ozone Therapy in Treatment of COVID-19 Pneumonia / Hernández A., Viñals M., Isidoro T., Vilás F. // Am J Case Rep. 2020. Aug 17, 21. Doi: 10.12659/AJCR.925849. (дата обращения: 14.02.2021).
2. The effects of systemic ozone application and hyperbaric oxygen therapy on knee osteoarthritis: an experimental study in rats / Yılmaz O., Bilge A., Erken H.Y., Kuru T. // Int. Orthop. 2021. V.45, № 2. P. 489-496.
3. Зинчук В.В. Эффект озона на кислородтранспортную функцию и прооксидантно-антиоксидантный баланс крови в условиях воздействия на по-генерирующую систему в опытах in vitro. / Зинчук В.В., Билецкая Е.С., Гуляй И.Э. // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2021. Т. 107, № 1. С. 16–27.
4. Зинчук В.В. Модификация оксидом азота сродства гемоглобина к кислороду в различных условиях кислородного режима / Зинчук В.В., Степура Т.Л. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2013. Т.99, № 1. С. 111-119.

УДК 616.127-005.4-005.8+[616-008.9+616.379-008.64]
085:[612.127.2: 612.123]

*Н.В. Глуткина, Вл.В. Зинчук*⁴

КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ ПРОЦЕССЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Аннотация. Анализируется роль кислородзависимых механизмов в развитии инфаркта миокарда с метаболическим синдромом. При данной патологии отмечается выраженная гиперлептинемия, степень которой коррелирует с показателями кислородтранспортной функции крови.

© Глуткина Н.В., Зинчук Вл.В., 2021