

разрешения у больных с артериальной гипертонией // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 37–41.

2. Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 191–196.

3. Шабалова, О.В. Юренева С.В., Ермакова Е.И. и др. Хирургическая менопауза как фактор риска раннего развития коморбидных состояний у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 6. – С. 54–59.

4. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340, № 8828. – P. 1111–1115.

5. Vogel B., Acevedo M., Appelman Y. et al. The Lancet women and cardiovascular disease // Commission: reducing the global burden by 2030. Lancet. – 2021. – Vol. 397 (10292). – P. 2385–2438.

6. World Heart Federation. Women & CVD // Available at <https://world-heart-federation.org/what-we-do/women-cvd/>; accessed 6/24/23.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ИНТЕРАКТОМЕ РЕАКТИВНЫХ ВИДОВ, ИНТЕГРИРОВАННЫХ ГАЗОТРАНСМИТТЕРАМИ, РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИЕЙ, МЕТАЛЛОПРОТЕИНАМИ ПРИ РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Мойсеенок А. Г.¹, Мотылевич Ж. В.¹, Дешко М. С.²,
Дешко Т. А.², Титко О. В.¹, Катковская И. Н.¹,
Черемисин А. С.¹, Снежицкий В. А.²**

¹Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси

²Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь

Активные формы кислорода, азота и серы (ROS, RNS, RSS), возникающие в результате поступления в кровоток газотрансмиттеров (CO₂, NO, SH₂) и окислительно-восстановительных процессов клеточных структур (преимущественно митохондрий), формируют внутри- и внеклеточный редокс-ландшафт, предполагающий не только одно- или двуэлектронные стадии окисления и восстановления, нитрозилирования, сульфирования или полисульфидирования биологически активных микро- и макромолекул, но и радикально-радикальное взаимодействие [6]. Общепринятое понятие окислительного стресса (ОС), ассоциированное с воздействием ROS на биохимическом и микроструктурном уровне, является только элементом, по всей вероятности важнейшим, в интерактоме

реактивных видов (Reactive Species Interactome-RSI), в целом, совмещающем понятие общего адаптационного синдрома Селье и ОС по представлению Сиса [4, 7]. Интерактивным показателем RSI, очевидно, является «редокс-код», содержащий информацию о доступности в энергопродуцирующих структурах восстанавливающих эквивалентов (НАДФН, НАДН), и энергетический статус клетки [4].

Как следует из многочисленных данных и наблюдений, высокочувствительными органами к RSI и ОС у высших животных и человека являются ЦНС и миокард. Основной механизм развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) – окислительное повреждение биополимеров и структуры митохондрий и развивающаяся митохондриальная дисфункция. Действие ROS, возникающих в митохондриальной дыхательной цепи или в НАДФН-оксидазных реакциях (NOX 2,4, ксантиноксидаза, eNOS и др.), опосредовано модификацией тиолов цистеиновых остатков белков или окислением железосерных кластеров [Fe-S], а также S-глутатионилированием и S-нитрозилированием белков и пептидов. Клеточными сенсорами ROS являются ионные каналы, сигнальные пути, инициирующие системное воспаление, структурное ремоделирование, фиброз, апоптоз, дилатацию [2]. Процесс сульфидной регуляции, опосредованный H₂S, трансформированного в RSS, функционально связан с системой NO биогенезом гемовых (Fe-содержащих) структур и системой антиоксидантов. Основная роль в этом принадлежит сульфагидратации (персульфурации) белков с образованием гидроперсульфидов и полисульфидов белков, несомненно, дефицитных при сердечно-сосудистой патологии. Это является предпосылкой дисрегуляции редокс-гомеостаза.

Вероятно, не только снижение H₂S в кровообращении кардиологических пациентов является причиной нарушения RSI, но и сопутствующее падение биодоступности NO. Кардиопротекторный эффект сульфидов при реперфузионном синдроме очевиден, как и воздействие H₂S на ангиогенез, обеспечение NO-сигналинга и торможение образования провоспалительных цитокинов [3]. При этом существенное место занимает взаимодействие сульфидов с [Fe-S]-кластерами в процессе восстановления нитрита в ксантиноксидазной реакции.

Наряду с модуляцией эффектов NO для RSS свойственно взаимодействие с металлопротеинами, ассоциированными с микроэлементами и интегрирующими более 30% протеома человека. В сущности, идет речь о патохимических аспектах металломики, в частности ключевых ферментах антиоксидантной защиты (Cu/Zn-СОД), ферредоксинах и железосерных белках с высоким восстановительным потенциалом. Обосновывается положение о функционировании кластеров [Fe-S] как основного сульфидного депо.

Высокая уязвимость [Fe-S] при ОС миокардиоцитов связывается с накоплением Fe и высоким уровнем образования ROS, лишь частично

нейтрализуемых системами глутатиона. Возможным компенсаторным механизмом может быть увеличение доступности H_2S , воздействующего на железо в гемоглобине и препятствующего инактивации эндотелиального NO [5].

Металлопротеины в антиоксидантной защите представлены СОД 1 или СОД3 (Cu или Zn), СОД2 (Mn) и обеспечивают клеточную и внеклеточную стабилизацию редокс-баланса. До 90% ROS генерируется в митохондриях (с таргетным воздействием на ДНК) и основным ограничивающим фактором является активность СОД2 (Mn). Гемсодержащая каталаза способна катализировать образование H_2S , например из тиоредоксина, что проявляется при реперфузионном синдроме на изолированном миокарде.

Таким образом, металломика миокарда является предметом повышенного внимания, поскольку недостаток и/или дисбаланс микроэлементов при ХСН очевиден. Развитие ХСН в процессе ремоделирования миокарда, вызванного перенесенным инфарктом, гипертонической гипертрофией или кардиомиопатией, опосредовано активацией матриксных металлопротеиназ (ММР). Это семейство ферментов, обладающих преимущественно коллагеназной активностью, разрушает внеклеточный матрикс, активируясь под влиянием провоспалительных цитокинов/хемокинов, и продуктов ОС, включая наиболее агрессивные формы IRS. Ферменты являются цинк- и кальций-зависимыми, причем участие цинка необходимо в протеолитической активности, а кальций обеспечивает активирование и стабильность белка. ММР играют ключевую роль в процессе ремоделирования миокарда и стабилизации атеросклеротической бляшки и получили распространение (в частности, ММР 2 и 9) как прогностические и диагностические маркеры в практической кардиологии.

Начиная с дефицита Fe и, вероятно, [Fe-S], в процессе развития ХСН формируется тотальная дисфункция металлопротеинов и прогрессирующее падение антиоксидантного потенциала миокардиоцитов. Это приводит к глубокому дисбалансу RSI, ремоделированию миокарда, падению его сократительной функции, фибротическим изменениям. По всей вероятности, в металлопротеомном исследовании при ХСН мы только в начале пути, поскольку недавние исследования перикардиальной жидкости пациентов с систолической дисфункцией выявили 154 металлопротеина (Zn-связывающего белка – 36,5%, Ca-связывающего белка – 32,2%, Fe-связывающего белка – 12,2%) и указывают на связь церулоплазмина и серотрансферина с ферроптозом [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Khan N., Ullah J., Hashmi S. et al., Dysregulation of metalloproteins in ischemic heart disease patients with systolic dysfunction // Int J Biol Macromol. – 2023. – Vol. 232. – P. 123435.

1. Goette A., Lendeckel U. Atrial cardiomyopathy: pathophysiology and clinical consequences // *Cells*. – 2021. – Vol. 10. – P. 1–21.
2. Ling K., Zhou W., Guo Y. et al. H₂S attenuates oxidative stress via Nrf2/NF-κB signaling to regulate restenosis after percutaneous transluminal angioplasty // *Exp Biol Med* (Maywood). – 2021. – Vol. 246, № 2. – P. 226–239.
3. Jones D.P., Sies H. The redox code // *Antioxid Redox Signal*. – 2015. – Vol. 23. – P.734–746.
4. Vitvitsky V., Yadav P.K., An S. et al. Structural and Mechanistic Insights into Hemoglobin-catalyzed Hydrogen Sulfide Oxidation and the Fate of Polysulfide Products // *J. Biol. Chem*. – 2017. – Vol. 292, № 13. – P. 5584–5592.
5. Santolini J., Wootton S.F., Jackson A.A. et al. The redox architecture of physiological function // *Curr Opin Physiol*. – 2019. – Vol. 9. – P. 34–47.
6. Cortese-Krott M.M., Koning A., Kuhnle G.G.C. et al. The reactive species interactome: evolutionary emergence, biological significance, and opportunities for redox metabolomics and personalized medicine // *Antioxid Redox Signal*. – 2017. – Vol. 27. – P. 684–712.

ТРАНСПОРТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ДЕФОРМИРУЕМОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ С ПОМОЩЬЮ ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

**Муравьев А. В.¹, Тихомирова И. А.¹, Волкова Е. Л.¹,
Замышляев А. В.², Приезжев А. В.³, Луговцов А. Е.³**

¹Ярославский государственный педагогический университет

²Ярославский государственный медицинский университет
Ярославль, Россия

³Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова
Москва, Россия

Введение. Транспортный потенциал крови связан с объемной скоростью кровотока, которая существенно зависит от ее вязкости [4, 5]. Вязкость и величина обратная ей – текучесть крови определяется рядом факторов, в том числе деформируемостью эритроцитов [3]. При этом микрореологические свойства эритроцитов самым существенным образом влияют на тяжесть протекания сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Газовые медиаторы – эндогенно синтезируемые сигнальные молекулы (NO, CO и H₂S) клетками сердечно-сосудистой системы, оказывают положительное влияние на деформируемость (ДЭ) и агрегацию эритроцитов (АЭ) [1].