

УДК 616-089.29:612.014.464

КИСЛОРОДСВЯЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА КРОВИ И ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЕ РАВНОВЕСИЕ ПРИ ХОЛОДОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ И ПОСЛЕДУЮЩЕМ ОТОГРЕВАНИИ В УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ

С.В. ГЛУТКИН; В.В. ЗИНЧУК, д.м.н., профессор

Кафедра нормальной физиологии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В обзоре рассматривается участие L-аргинин-NO системы, мелатонина и эритропоэтина в кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантном равновесии в условиях холодового воздействия и последующего отогревания.

Ключевые слова: L-аргинин, мелатонин, эритропоэтин, оксид азота, гипотермия, отогревание, транспорт кислорода кровью, перекисное окисление липидов, антиоксидант

This review considers the role of L-arginine NO system, melatonin and erythropoietin in blood oxygen transport and prooxidant-antioxidant balance with respect to hypothermia and subsequent rewarming were presented.

Key words: L-arginine, melatonin, erythropoietin, nitric oxide, hypothermia, rewarming, blood oxygen transport, lipid peroxidation, antioxidant

Достаточно широкое применение гипотермии в кардио- и нейрохирургии, при трансплантации органов обусловлено её определённым антигипоксическим действием, уменьшением потребности тканей в кислороде [14]. Согласно закону Вант-Гоффа-Аррениуса, в живых системах высокие температуры увеличивают скорость биохимических процессов в клетке, а низкие – снижают её, однако в тканях гомойотермных организмов наблюдается отклонение от данной закономерности [17]. Остаётся дискуссионной проблема кислородного обеспечения охлаждённого организма, связанная с уменьшением потребности в нём, а также с изменением его доставки в ткани. По мнению Kondratiev et al. [28], снижение доставки кислорода в ткани не является фактором, определяющим выживаемость крыс в условиях глубокой гипотермии (снижение температуры тела до 15°C в течение 5 часов). В изменении кислородного режима при действии низкой температуры особую роль играет сродство гемоглобина к кислороду (СГК) [12]. Повышение СГК при охлаждении организма уменьшает поступление кислорода в ткани, приводит к развитию гипоксии. Обсуждается проблема изменения СГК в условиях отогревания после гипотермии [18]. При изменении температуры смещение кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) рассматривается как приспособление к меняющимся потребностям тканей в кислороде [13]. Снижение температуры приводит к повышению образования оксигемоглобина, что указывает на усиление кооперативного взаимодействия гемоглобина и кислорода и снижение его отдачи кровью тканям. Зависимость СГК от температуры выступает в качестве адаптационного механизма для предотвращения нарушения равновесия между

процессами доставки кислорода и его потреблением [33]. В результате действия низкой температуры происходит увеличение образования активных кислородных метаболитов, повышение активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и истощение ферментативного и неферментативного антиоксидантного статуса [10, 26]. Наблюдаемое увеличение потребления кислорода на 4,5%/°C при активном отогревании организма (до 35°C) после его охлаждения (до 31±1,1°C) имеет широкую вариабельность, зависящую от метаболических возможностей пациентов и их индивидуальных особенностей [18]. При охлаждении организма до 28°C во время искусственного кровообращения происходит увеличение регионарной и центральной венозной оксигенации, в то время как при отогревании венозная оксигенация снижается независимо от значения предшествующей температуры [30]. Для предотвращения осложнений, возникающих при отогревании охлаждённого организма, представляется важным поиск новых путей, улучшающих защитные свойства организма при его согревании после действия низкой температуры окружающей среды [28].

По нашим данным [4, 5, 11], отогревание крыс продолжительностью 120 минут (средняя скорость отогревания 0,6 °C в течение 10 минут) после холодового воздействия в течение 120 минут (снижение температуры тела до 28,4±0,2°C) характеризуется смещением КДО вправо после левостороннего сдвига, возникающего при снижении температуры тела, и нарушением прооксидантно-антиоксидантного равновесия (увеличение диеновых конъюгатов и оснований Шиффа, а также снижение активности каталазы и уровня α-токоферола в тканях (легких, печени, почках, сердце).

Оксид азота (NO) является универсальным регулятором физиологических функций, обладает паракринным и аутокринным действием [1]. L-аргинин, являясь субстратом NO, обладает сосудорасширяющим действием, ингибирует агрегацию тромбоцитов и снижает клеточную адгезию [32]. Также NO может взаимодействовать с гемоглобином, образуя различные соединения (метгемоглобин, нитрозилгемоглобин, S-нитрозогемоглобин), изменяющие СГК [31]. Дисбаланс образования NO играет существенную роль в патогенезе ряда патологических процессов [1], в том числе и в условиях изменения температуры тела [10]. Воздействуя на различные звенья L-аргинин-NO системы, можно изменять её роль в физиологических и патологических процессах. Как следует из наших данных [5], внутривенное введение L-аргинина в дозе 300 мг/кг приводит к восстановлению изменённых в результате охлаждения параметров кислотно-основного состояния, снижает СГК, что повышает устойчивость организма к действию холода. Его однократное введение способствует повышению р50реал на 8,1% ($p < 0,01$), смещению КДО вправо, тем самым уменьшая проявления гипоксии. L-аргинин способствует снижению активности процессов ПОЛ, путём снижения уровня диеновых конъюгатов и оснований Шиффа в легких, печени, почках, сердце, повышению антиоксидантной защиты, за счёт повышения активности каталазы в печени, почке, сердце и содержания α -токоферола в легких, печени, почках, сердце, тем самым, обуславливает нормализацию прооксидантно-антиоксидантного равновесия в период отогревания крыс. Кислородсвязывающие свойства крови влияют на состояние L-аргинин-NO системы. В то же время, L-аргинин-NO система может определять функциональные свойства гемоглобина путём модификации СГК через внутриэритроцитарные механизмы регуляции, кислородзависимый характер образования NO, регуляцию сосудистого тонуса, действие пероксинитрита [10].

Гормон шишковидной железы, мелатонин, оказывает на организм антиоксидантное, иммуномодулирующее, ритмрегулирующее, антистрессорное действие [15]. Известны его эффекты на систему крови. Так, введение мелатонина в дозе 1 мг/кг на протяжении 10 дней сопровождается изменением гемопоэза (увеличение эритроцитов и гемоглобина) [2]. Влияя на активность NO-синтазы, он может участвовать в образовании NO [20], что может изменять кислородсвязывающие свойства крови. При взаимодействии мелатонина с NO происходит образование N-нитрозомелатонина, который может действовать как эндогенный донор NO [27]. Исходя из полученных данных [9, 25], внутрибрюшинное введение мелатонина крысам однократно в дозе 1 и 10 мг/кг, а также четырёхкратно 1 мг/кг, влияет на механизмы транспорта кислорода: приводит к снижению СГК в период отогревания, уве-

личению р50реал на 7,0 ($p < 0,05$), 10,9 ($p < 0,01$) и 12,9% ($p < 0,001$), соответственно, тем самым характеризует смещение КДО вправо, благоприятствуя процессам тканевой оксигенации после гипотермии. Введение мелатонина в различных дозах (однократно в дозах 1, 10 мг/кг и четырёхкратно в дозе 1 мг/кг) при отогревании приводят к снижению активности процессов ПОЛ (уровень диеновых конъюгатов и оснований Шиффа), поддержанию должного уровня факторов антиоксидантной защиты (α -токоферол, активность каталазы) в органах (легкие, печень, почки, сердце). Наибольшее увеличение содержания нитрат/нитритов наблюдается при введении мелатонина однократно в дозе 10 мг/кг на 41,3% ($p < 0,001$). Эффект мелатонина, реализуемый посредством влияния на СГК, может быть использован для коррекции прооксидантно-антиоксидантного баланса.

Эритропоэтин (ЭПО) является фактором, регулирующим эритропоэз, способствует образованию эритроцитов [8]. Хорошо изучены его эритропоэтические свойства. В то же время, ЭПО обладает широким спектром плейотропного действия: влияет на кислородсвязывающие свойства крови, сердечно-сосудистую и другие системы [24]. ЭПО участвует в поддержании целостности сосудистой стенки, стимулирует ангиогенез, а также путём активации эндотелиальной NO-синтазы увеличивает образование NO [29]. В коронарных сосудах ЭПО увеличивает фосфорилирование, и таким образом активирует эндотелиальную NO-синтазу, тем самым повышает образование NO, судя по увеличению уровня нитритов в плазме [23]. Введение ЭПО до ишемии приводит к улучшению перфузии тканей за счёт NO-обусловленного расширения артериол, что также сопровождается повышением активности индуцибельной NO-синтазы [22]. In vivo ЭПО способствует улучшению перфузии и оксигенации ткани, а также оказывает NO-зависимый сосудорасширяющий эффект [21]. В опытах с использованием ЭПО (эпокрин) установлено [7, 11], что его введение в дозе 100 Ед/кг приводит к увеличению значения р50 на 2,6 мм рт. ст. ($p < 0,05$) при реальных значениях рН, рСО₂ и температуры у животных, подвергавшихся холодовому воздействию и последующему отогреванию. Введение эпокрин ослабляет нарушения прооксидантно-антиоксидантного равновесия у крыс в период отогревания, что проявляется в снижении активности процессов ПОЛ (снижение уровня диеновых конъюгатов и содержания оснований Шиффа в легких, печени, почках, сердце) и повышении уровня антиоксидантной защиты организма (увеличивается активность каталазы и выше содержание α -токоферола в легких, печени, почках, сердце). Вклад ЭПО в механизмы сдвига КДО вправо имеет NO-зависимую природу, на что указывает увеличение содержания нитрат/нитритов у животных, получавших эпокрин. Эпокрин обладает не только эритро-

поэтическими свойствами, но и оказывает антиоксидантное действие на ткани, что может быть использовано для коррекции окислительного стресса, вызванного действием низкой температуры среды и последующим значительным снижением температуры тела.

В 1934 Баркрофт Дж [3] указывал на то, что «природа научилась так использовать каждую биохимическую ситуацию в организме, чтобы избежать тирании простого подчинения уравнения Аррениуса. Она может регулировать жизненные процессы так, чтобы управлять химической ситуацией, а не подчиняться ей». Bullock Т.Н. [1955] предложил данное явление поддержания постоянства общего обмена веществ, функции органов и систем поведения организмов при разных температурных колебаниях, обозначить температурной компенсацией, характеризующейся изменением физико-химического состояния отдельных органов и систем, которые на клеточном и тканевом уровнях обеспечивают поддержание физиологических процессов на оптимальном уровне, несмотря на значительные сдвиги температуры тела в целом организме или отдельных его частях [16]. В наших исследованиях наблюдается ослабление эффекта низкой температуры на параметры кислородтранспортной функции крови, особенно в условиях коррекции. При снижении и последующем восстановлении температуры тела наблюдается увеличение уровня нитрат/нитритов в плазме крови крыс, инъекции мелатонина однократно в дозе 1 мг/кг, 10 мг/кг и 1 мг/кг четырёхкратно приводят к увеличению данного параметра на 15,3% ($p < 0,01$), 41,3% ($p < 0,001$), 29,3% ($p < 0,001$), соответственно; при введении эпокринна их уровень повышается на 7,16 мкмоль/л ($p < 0,01$). L-аргинин-NO система, мелатонин и эритропоэтин участвуют в адапционных механизмах формирования кислородсвязующих свойств крови и прооксидантно-антиоксидантного равновесия при холодовом воздействии и последующем отогревании (рис. 1). При гипоксических состояниях различного генеза в организме происходит дисбаланс между доставкой кислорода и эффективностью его использования в клетках. В связи с этим представляется целесообразным привести в соответствие доставку кислорода в ткани с их потребностью в нем, с возможностями полноценного использования кислорода [10], что имеет место в опытах с изменением состояния L-аргинин-NO системы и с направленной коррекцией SGK

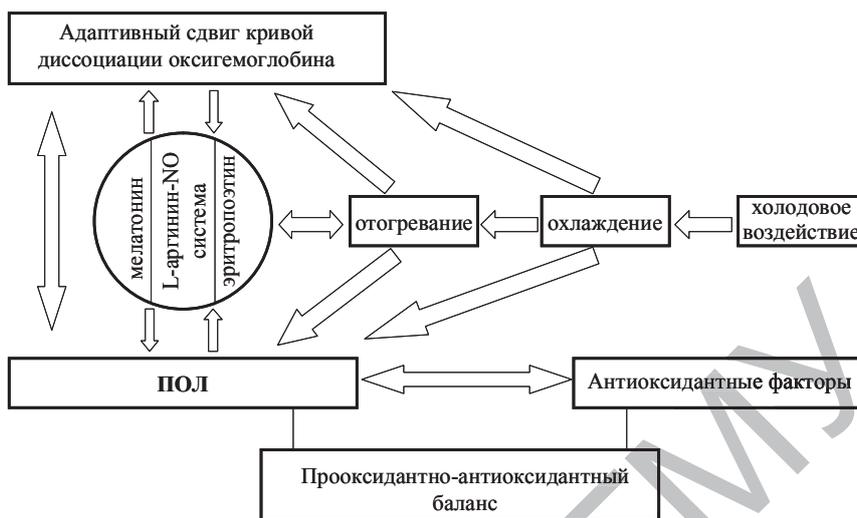


Рисунок 1 – Участие L-аргинин-NO системы, мелатонина и эритропоэтина в адапционных механизмах формирования кислородсвязующих свойств крови и прооксидантно-антиоксидантного равновесия при холодовом воздействии и последующем отогревании

в условиях действия низкой температуры и последующего её повышения в организме. SGK является не только важным механизмом, способствующим адекватному потоку кислорода в ткани и обеспечению их потребности в нем, но и механизмом, определяющим эффективность функционирования антиоксидантной системы, и, в конечном итоге, всей организации поддержания прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме.

Изменение кислородтранспортной функции крови, L-аргинин-NO системы и прооксидантно-антиоксидантного равновесия при холодовом воздействии и последующем отогревании в условиях целенаправленной коррекции может быть использовано для повышения адапционных возможностей организма к действию низкой температуры внешней среды, а также найти применение в теоретической и клинической медицине.

Литература

1. Аргинин в медицинской практике / Ю.М. Степанов [и др.] // Сучасна гастроентрол. – 2005. – Т. 24, № 4. – С. 121-7.
2. Арушанян, Э.Б. Мелатонин и система крови / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Эксперим. и клин. фармакология. - 2006. - Т. 69, № 3. – С. 74-9.
3. Баркрофт Дж. Основные черты архитектуры физиологических функций / Дж. Баркрофт // М.: Биомедгиз, 1937. – 318 с.
4. Глуткин С.В. Механизмы транспорта кислорода у крыс при действии холода и последующего отогревания в условиях их коррекции / С.В. Глуткин, В.В. Зинчук // Нейрогуморальные механизмы регуляции функций в норме и патологии: сб. научн. ст./ отв. ред. Гурий В.Н., Калюнов В.Н., Попутников Д.М. – Минск: Бизнесофсет. - 2007. – С. 63-6.
5. Глуткин С.В. Прооксидантно-антиоксидантное равновесие при холодовом воздействии и последующем отогревании крыс в условиях коррекции L-аргинин-NO системы / С.В. Глуткин, В.В. Зинчук, А.В. Глуткин // Молекулярная медицина и биохимическая фармакология: Материалы Республиканской научной конференции / Под ред. П.С. Пронько, И.В. Зверинского – Гродно: 2007. – С. 43-8.
6. Глуткин С.В. Эффект мелатонина на окислительное повреждение при холодовом воздействии / С.В. Глуткин, В.В. Зинчук, Л.В. Дорохина // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические

кие исследования. Труды V международной научно-практической конференции. – Витебск: ВГМУ. - 2008. – С. 60-3.

7. Глуткин С.В. Эффект эпокрина на прооксидантно-антиоксидантное равновесие при гипотермии и отогревании / С.В. Глуткин // Журнал ГрГМУ. – 2008. - № 4. - С. 28-32.

8. Захаров, Ю.М. Чувствительность клеток к кислороду и продукция эритропоэтина / Ю.М. Захаров // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 2005. – Т. 91, № 9. - С. 993 – 1004.

9. Зинчук В.В. Влияние мелатонина на прооксидантно-антиоксидантное равновесие в условиях холодого воздействия с последующим отогреванием крыс / В.В. Зинчук, С.В. Глуткин // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова – 2008. – Том 94, № 12. – С. 1435-42.

10. Зинчук, В.В. Роль кислородсвязывающих свойств крови в формировании прооксидантно-антиоксидантного состояния организма при гипертермических состояниях различного генеза: монография / В.В. Зинчук // Гродно: ГрГМУ, 2005. – 168 с.

11. Зинчук В.В. Сигнальные механизмы регуляций кислородтранспортной функции при холодогом воздействии с последующим отогреванием / В.В. Зинчук, С.В. Глуткин // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций: сб. науч. ст. / редкол.: В.В. Лысак [и др.]; отв. за вып. А.В. Сидоров. – Минск: РИВШ. - 2007. – С. 98-100.

12. Иванов, К.П. Изменение физиологических функций, механизмы их восстановления и температурные границы жизни при гипотермии / К.П. Иванов // Усп. физиол. наук. – 1996. – Т. 27, № 3. – С. 84-90.

13. Иржак, Л.И. Гемоглобины и их свойства / Л.И. Иржак // М.: Наука, 1975. – 240 с.

14. Никитин К.Б. Температурный режим искусственного кровообращения: гипотермия или нормотермия? / К.Б. Никитин // Анестезиология и реаниматология. – 2003. - № 2. – С. 76-9.

15. Рапопорт С.И. Мелатонин и регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы / С.И. Рапопорт, А.М. Шатолова // Клиническая медицина. - 2001. - N 6. - С. 4-7.

16. Слоним А.Д. Температура среды обитания и эволюция температурного гомеостаза / А.Д. Слоним // Физиология терморегуляции / К.П. Иванов [и др.]. - Л.: Наука, 1984. – Гл. 13. – С. 378-440.

17. Физиология терморегуляции / К.П. Иванов [и др.] // Л.: Наука, 1984. – 470 с.

18. Active core rewarming in neurologic, hypothermic patients: effects on oxygen-related variables / С.А. Biancolini [et al.] // Crit. Care Med. – 1993. – Vol. 21, № 8. – P. 1164-8.

19. Bullock T.H. Compensation for temperature in the metabolism

and activity in poikilotherms / T.H. Bullock // Biol. Rev. – 1995. Vol. 30. – P. 311-42.

20. Change of nitric oxide in experimental colitis and its inhibition by melatonin in vivo and in vitro / Q. Mei [et al.] // Postgrad. Med. J. – 2005. - № 81. - P. 667-72.

21. Erythropoietin enhances oxygenation in critically perfused tissue through modulation of nitric oxide synthase / C. Contaldo [et al.] // Shock. – 2008 [Epub ahead of print].

22. Erythropoietin protects critically perfused flap tissue / F. Rezaeian [et al.] // Ann. Surg. – 2008. – Vol. 248, № 6. – P. 919-29.

23. Erythropoietin protects from reperfusion-induced myocardial injury by enhancing coronary endothelial nitric oxide production / D. Mihov [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2009. [Epub ahead of print]

24. Erythropoietin - state of science / N. Schuffel [et al.] // Sportverletz Sportschaden. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 201-6.

25. Hlutkin S. Effect of melatonin on the blood oxygen transport during hypothermia and rewarming in rats / S. Hlutkin, V. Zinchuk // Ann. Acad. Med. Bialostocensis. – 2008. – Vol. 53, № 2. - P. 234-9.

26. Kaushik, S. Chronic cold exposure affects the antioxidant defense system in various rat tissues / S. Kaushik, J. Kaur // Clin. Chim. Acta. – 2003. – Vol. 333, № 1. - P. 69-77.

27. Kirsch, M. N-Nitrosomelatonin: synthesis, chemical properties, potential prodrug / M. Kirsch H., de Groot // J. of Pineal Res. – 2009. – Vol. 46, № 2. – P. 121-7

28. Is oxygen supply a limiting factor for survival during rewarming from profound hypothermia? / T.V. Kondratiev [et al.] / Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. - Vol. 291, № 1. - P. 441-50.

29. Pharmacological approaches to improve endothelial repair mechanisms / C. Besler [et al.] // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2008. - Vol. 6, № 8 - P. 1071-82.

30. Regional oxygenation and systemic inflammatory response during cardiopulmonary bypass: influence of temperature and blood flow variations / L. Lindholm [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2003. - Vol. 17, № 2. – P. 182-7.

31. Stepuro, T.L. Nitric oxide effect on the hemoglobin-oxygen affinity / T.L. Stepuro, V.V. Zinchuk // J. Physiol. Pharmacol. - 2006. - № 57. – P. 29-38.

32. Vallance, P. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance / P. Vallance, N. Chan // Heart. – 2001. - Vol. 85, № 3. - P. 342-50.

33. Willford, D.C. Modest effects of temperature on the porcine oxygen dissociation curve / D.C. Willford, E.P. Hill // Respir. Physiol. – 1986. - № 64. – P. 13-123.

Поступила 31.03.09