

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.111.11:612.23

В.В. ЗИНЧУК

**РОЛЬ КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИХ СВОЙСТВ КРОВИ И
ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ В РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНЫХ
ПОВРЕЖДЕНИЙ И ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

На основе анализа литературных и собственных данных обсуждается роль кислородсвязывающих свойств крови и газотрансмиттеров (H_2S и NO) в развитии оксидативных повреждений и гипоксических состояний. Анализируется значение газотрансмиттеров в формировании кислородтранспортной функции крови. Представленные современные данные о кислородтранспортной функции крови, системе газотрансмиттеров и их взаимосвязи важны для разработки методов коррекции гипоксии и окислительного стресса.

Ключевые слова: газотрансмиттеры, кислородтранспортная функция крови, гипоксия, сероводород, монооксид азота, окислительный стресс.

Гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс, сопровождающий и определяющий развитие самой разнообразной патологии. Гипоксию можно определить, как несоответствие энергопотребности клетки и энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования, обусловленное нарушением внешнего дыхания, кислородтранспортной функции крови, системного и регионарного кровообращения, микроциркуляции [19]. При гипоксических состояниях различного генеза в организме имеет место дисбаланс между доставкой кислорода и эффективностью его использования в клетках. Проблема формирования кислородсвязывающих свойств крови приобрела новый аспект, а именно вклад в этот процесс различных газотрансмиттеров. Наши представления о роли этих веществ и кислородсвязывающих свойств крови в развитии оксидативных повреждений пока еще фрагментарны. Приходится констатировать, что до сих пор не сложилось целостного представления о клеточных механизмах, при участии которых газотрансмиттеры оказывают регулирующее влияние на отдельные компоненты различных функциональных систем, и в частности, кислородтранспортной функции крови в обычных условиях жизнедеятельности организма и при развитии оксидативных повреждений.

Газотрансмиттеры представляют собой особую группу газообразных молекул, осуществляющих межклеточную и внутриклеточную регуляцию организации различных функций организма [25]. К данным газообразным трансммиттерам относят монооксид азота, сероводород и монооксид углерода. Их характеристика представлена в таблице 1. В отличие от классических мессенджеров, передающих сигнал по каскадному принципу, газотрансмиттеры осуществляют модификацию внутриклеточных протеинов. Их физиологическое значение не ограничивается регуляцией функций сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, но и распространяется также на другие системы, образуя единый комплекс газовых посредников, легко проникающих через мембрану и регулирующих многочисленные процессы клетки [6].

В развитии гипоксических состояний важна роль газотрансмиттеров, которые (монооксид азота наряду с сероводородом и монооксидом углерода) обладают уникальными физико-химическими свойствами и проявляют свою активность посредством механизмов, отличающихся от других сигнальных молекул. Повышение мощности NO -продуцирующих систем способствует формированию адаптации к повреждающим факторам гипоксии, но по мере ее углубления происходит закономерное нарастание концентрации метаболитов NO (нитрит/нитратов) в плазме, которое свидетельствует об усилении синтеза NO , а при избыточной продукции NO оказывает прямое цитотоксическое действие [5]. Представляется целесообразным проанализировать вклад таких газотрансмиттеров, как H_2S и NO в формирование кислородсвязывающих свойств крови.

Табл. 1. Общая характеристика газотрансмиттеров [Kajimura M. et al., 2010, Polhemus D.J., Lefer B.F., 2015]

Характеристика	Оксид азота	Моноксид углерода	Сульфид водорода
Молярная масса (г/моль)	30.01	28.01	34.08
Коэффициент диффузии (см ² /сек ⁻¹ °С x 10 ⁻⁵)	2.07	2.03	1.75
Растворимость (г/100г Н ₂ О/°С)	0.0062	0.0028	0.40
Синтез	нейрональная NO-синтаза индуцибельная NO-синтаза Эндотелиальная NO-синтаза	Гемоксигеназа 1	цистотионин-β-синтаза, цистотионин-γ-лиаза, 3-еркаптопируват-сульфуртрансфераза
Концентрация в крови	нмоль	нмоль–мкмоль	нмоль–мкмоль
Период полураспада	Секунды	Минуты	Секунды
Открытие как физиологического модулятора	1987	1991	1996
Механизм действия при участии	<i>Циклический гуанозинмонофосфат</i>	<i>Циклический гуанозинмонофосфат</i>	K ⁺ _{АТФ} -каналы

Эндогенно H₂S синтезируется в тканях из L-цистеина. Известны ферментативный и неферментативный пути его синтеза. Первый осуществляется за счет специальных цитозольных пиридоксаль-5,-фосфат-зависимых ферментов (цистотионин-β-синтазы и цистотионин-γ-лиазы), а также - зависимо от Zn²⁺ фермента – 3-меркаптопируват-сульфуртрансферазы, локализованного как в цитоплазме, так и в митохондриях [33; 43]. Эти ферменты выявлены в клетках печени, почки, поджелудочной железы. В клетках нервной системы обнаружен только фермент цистотионин-β-синтаза, а в кровеносных сосудах синтез H₂S осуществляет цистотионин-γ-лиаза [48].

H₂S является представителем несинаптического способа межклеточной коммуникации, основанного на диффузии молекул неорганических соединений по межклеточному пространству во всех направлениях и действии на отдаленные от места их образования несинаптические рецепторы [15]. В физиологическом диапазоне pH H₂S существует в виде HS⁻ (70-80%), S₂⁻ и самой малой фракции, растворимой в плазме в форме газа (S²⁻ + HS⁻ + H₂S) [28]. Его содержание в различных тканях колеблется в диапазоне 20-200 мкмоль, а в крови, в частности, 10-50 мкмоль [34].

H₂S обладает широким спектром физиологических эффектов на различные системы организма: ЦНС, дыхание, кровообращение, пищеварение и т.д. (Рис. 1). Сероводород играет важную роль в процессах внутриклеточного метаболизма и осуществлении контроля над фундаментальными клеточными процессами: регуляции нервной (процессы нейронной передачи сигнала), сердечно-сосудистой (расслабление гладких мышц), иммунной (противовоспалительный и цитопротекторный агент), сенсорной, пищеварительной систем, а также в метаболизме различных органах [15]. Газовые трансмиттеры модулируют образование генов белков-регуляторов апоптоза семейства Bcl-2, снижая экспрессию антиапоптотических молекул [18]. Сероводород обеспечивает значительную защиту от апоптоза кардиомиоцитов путем подавления активации каспазы-3 и повышения экспрессии гликоген-синтазы киназы-3β. H₂S участвует в механизмах гемостаза, обладая антикоагулянтным эффектом, в отличие от СО, который может быть как коагулянтом, так и прокоагулянтом [40].

Основной мишенью H₂S в клетке являются АТФ-зависимые калиевые каналы. Эта молекула путем открытия данных каналов в гладкомышечных клетках кровеносных сосудов вызывает их дилатацию. Активация K⁺_{АТФ}-каналов и инактивация потенциалзависимых Ca²⁺-каналов L-типа, обуславливает снижение концентрации внутриклеточного Ca²⁺ с развитием гиперполяризации мембраны гладкомышечных клеток сосудов и их релаксацию [27]. Также возможно эндотелийзависимая H₂S-индуцированная вазорелаксация, непосредственно не связанная с механизмом K⁺_{АТФ}-каналов [39]. Сероводород является важной регуляторной молекулой, которая модулирует функцию гладкомышечных клеток, оказывая не только релаксирующее действие, но и

констрикторное действие, обусловленное активацией малыми концентрациями H_2S трансмембранного ионного обменника Na^+ , K^+ , 2 Cl^- -котранспорта, который тесно связан с объем-зависимыми механизмами регуляции сократительной активности [20]. Данная молекула, оказывает прямое действие на стенку сосудов легких, ингибирует агрегацию тромбоцитов, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, индуцирует их апоптоз, ограничивая атеросклеротический процесс [2].



Рис. 1. Основные эффекты сероводорода

У крыс с экспериментальным инфарктом миокарда эндогенный H_2S обладает явным защитным действием [2]. Это достигается за счет активации ангиогенеза (экспрессия фактора роста эндотелия сосудов), PI3K, нормализации митохондриального дыхания, ингибирования процессов апоптоза (каспазы-3 и гликоген-синтазы киназы-3 β). H_2S оказывает протективный эффект при ишемии-реперфузии миокарда через увеличение продукции NO [44]. Сероводород может осуществлять кардиопротективный эффект через различные механизмы, в том числе и через активацию эндотелиальной NO-синтазы и изменение биоактивности NO. H_2S модулирует экспрессию индуцибельной NO-синтазы, оказывает защитный эффект на сердце у трансгенных мышей CVB-3 с миокардитом [32]. Он участвует в регуляции фактора индуцируемого гипоксией-1 α (синтеза/деградация) в условиях гипоксии [41]. Взаимодействие H_2S и NO вызывает трансформацию NO в нитроксин [38]. Na_2S увеличивает продукцию NO при хронической ишемии, влияя на экспрессию нейрональной и индуцибельной изоформ NO-синтаз и стимулируя восстановления нитритов до NO через ксантиноксидазу в условиях гипоксии [45]. NaHS ингибирует экспрессию индуцибельной NO-синтазы и продукцию NO в макрофагальных клетках [26]. В тоже время донор NO увеличивает экспрессию и активность цистотионин- γ -лиазы в культуре гладкомышечных клеток аорты [46].

Сероводород обладает как про-, так и противовоспалительным эффектом. Его гиперпродукция при действии липополисахарида, направлена на усиление неспецифической защиты и ослабление окислительного тканевого повреждения [37]. Он выступает как медиатор воспалительного процесса, а именно ингибирует адгезию лейкоцитов и их миграцию, реализуя эти эффекты через анексин-А1, регуляцию синтеза простагландинов, активности циклооксигеназы-2 [48]. При различных септических состояниях, характеризующихся генерализованной вазодилатацией и гипотензией, наблюдается повышенная продукция H_2S , как и других газотрансмиттеров [31]. Сероводород усиливает нарушения в органах, связанные с сепсисом: воздействие пропаргилглицином уменьшает интенсивность воспалительного ответа в печени и снижает смертность мышей с экспериментальным сепсисом, а повышение уровня эндогенного H_2S увеличивает активность миелопероксидазы в тканях и концентрацию TNF- α в плазме [2]. Использование веществ, изменяющих содержание H_2S в организме при введении липополисахарида, демонстрирует широкую вариабельность эффектов от применения донора H_2S или ингибитора его синтеза, что может быть обусловлено особенностью реализации модели окислительного стресса, различием в дозах и стадиях, на которых вводятся корректирующие вещества [49].

Отсутствует однозначное мнение о роли внутриклеточных сигнальных каскадов в механизмах действия NO и H₂S. Взаимодействие NO и H₂S-опосредованных сигнальных систем может происходить через нитрозилирование свободных SH-групп в составе цистотионин-γ-лиазы, а также через активацию протеин киназы G [6]. Взаимодействие NO и H₂S реализуется через различные механизмы, а именно NO увеличивает: экспрессию фермента цистотионин-γ-лиазы, но ингибирует его активность, клеточное высвобождение цистеина, ведет к образованию новых молекул S-нитрозотиолов, а также H₂S при ацидозе индуцирует образование NO из нитритов и других NO-дериватов [49].

Взаимодействие NO и H₂S имеет значение для развития окислительного стресса. Как известно, H₂S уменьшает окислительные повреждения при дисфункции эндотелия (ДЭ), выступая как «ловушка» супероксид аниона и снижая его продукцию НАДФН-оксидазой [39]. В регуляции нитрозативных повреждений ДНК, индуцирующих активацию регулона SoxRS, молекулы NO и H₂S могут функционировать согласованно, взаимно дополняя друг друга [3]. H₂S как газообразная молекула достаточно легко диффундирует через клеточную мембрану. Она реагирует с пероксинитритом с образованием HSNO и сульфинилнитритом [HS(0)NO], за счет чего снижаются негативные эффекты пероксинитрита и достигается цитопротективный эффект при различных видах окислительного стресса [29]. H₂S уменьшает уровень свободных радикалов через усиление механизмов антиоксидантной защиты, а также как их ловушка [49]. Этот газотрансмиттер регулирует активность ряда антиоксидантных ферментов (каталаза, СОД, глутатион пероксидаза, глутатион трансфераза). Донор H₂S гидросульфид натрия значительно уменьшает окислительные повреждения печени при ее ишемии-реперфузии (снижает уровень NO, TNF-α, интерлейкин 10), проявления клеточного апоптоза, а ингибитор образования H₂S (пропаргилглицин) усиливает эти процессы [35]. При геморрагическом шоке введение донора H₂S (гидросульфид натрия) в условиях ишемии-реперфузии обладает благоприятным эффектом, обусловленным снижением продукции супероксид аниона и NO (за счет уменьшения экспрессии индуцибельной изоформы NO-синтазы) [30].

Катаболизм сероводорода достаточно сложен. Время полураспада невелико (составляет секунды). Он окисляется дисульфидными группами липидов до сульфата и тиосульфата. Сероводород может непосредственно связываться с метгемоглобином, образуя сульфгемоглобин. Гемоглобин играет важную роль в факультативном окислении H₂S, в результате чего образуется тиосульфат и гидросульфид [47]. Также возможно окисление H₂S при участии метгемоглобина [36]. Совместно с NO-производными гемоглобина сульфгемоглобин может изменять положение кривой диссоциации оксигемоглобина (Рис. 2).

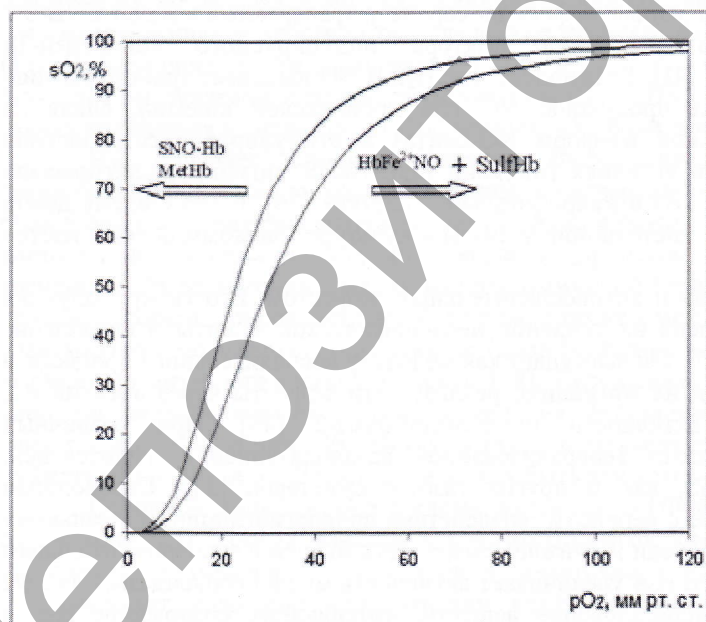


Рис. 2. Эффект газотрансмиттеров на положение кривой диссоциации оксигемоглобина: MetHb - метгемоглобин, SNO-Hb - нитрозогемоглобин; HbFe²⁺NO - нитрозилгемоглобин, SulfHb - сульфгемоглобин

Взаимодействие NO и H₂S может иметь значение для формирования кислородного обеспечения организма. Одной из мишеней данных газообразных посредников является гемоглобин. По мнению Kolluru G.K. et al. [36] гемоглобин, содержащий в геминовой группе железо, является «идеальным кандидатом» для изучения H₂S/NO взаимодействия.

Установлено повышение продукции H₂S в эритроцитах при синкопальных состояниях у детей (32,9±12,5 в сравнении с контролем

15,0±4,0 нмоль/мин/10⁸эр, p<0,018), линейно коррелирующее с величиной эндотелийзависимой вазодилатации [51]. Выявлено повышенное содержание H₂S в эритроцитах при синдроме постуральной ортостатической тахикардии, концентрация которого может быть предиктором эффективности проводимой терапии [50]. Для постуральной ортостатической тахикардии и синкопа

характерно повышенное содержание H_2S в плазме ($109,3 \pm 2,1$ и $95,3 \pm 3,8$ в сравнении со здоровыми), что предлагается использовать для дифференциального диагноза этой патологии [52]. Хотя следует понимать, что его содержание не является специфическим критерием для постановки диагноза при патологиях, сопровождающихся ростом его содержания.

Предполагается, что метаболизм сероводорода является частью кислородсенсорного механизма: в обычных условиях H_2S окисляется в митохондриях до сульфата, при гипоксии его утилизация уменьшается, в связи с чем возрастает вклад в гипоксический ответ [41]. Сенсором кислорода является гемоглобин, который в деоксигенированном состоянии взаимодействует с белком полосы 3, запуская сигнальные каскады, влияющие на продукцию монооксида азота и высвобождение из эритроцитов АТФ, взаимодействующего с P_2Y -пуриnergическими рецепторами эндотелия [17]. Очевидно, модификация гемоглобина за счет взаимодействия с молекулой H_2S участвует в формировании оптимального кислородного режима.

СГК определяется в значительной степени аллостерическим взаимодействием между гемоглобином и различными физиологическими модуляторами (H^+ , 2,3-дифосфоглицерат, CO_2 , NO и др.) [12], которые в совокупности на уровне клеточного компартмента крови образуют внутриэритроцитарную систему регуляции её кислородсвязывающих свойств. Данная система осуществляет регуляцию свойств гемоглобина и демонстрирует зависимость от метаболических процессов в эритроцитах, что с учетом скоростей биохимических реакций предполагает относительно быстрые изменения кислородсвязывающих свойств крови в ответ на внешние возмущения [1]. Внутриэритроцитарная автономная система обеспечивает адаптивное поведение кислородсвязывающих свойств крови при перестройке всей системы транспорта кислорода на различных ее уровнях. Среди различных факторов внутриэритроцитарной системы регуляции кислородсвязывающих свойств крови наряду с pH , 2,3-дифосфоглицератом модуляторами свойств гемоглобина являются газотрансмиттер H_2S [9]. В эритроците эта молекула взаимодействует с гемоглобином, образуя сульфгемоглобин, который уменьшает сродство гемоглобина к кислороду.

В наших исследованиях показано, что L-аргинин-NO система оказывает модулирующее действие на кислородтранспортную функцию крови при различных состояниях, сопровождающихся развитием гипоксии. Этот эффект реализуется через различные кратко- и долгосрочные уровни регуляции эритроцитарных и системных механизмов. В их обеспечении также участвуют и H_2S -продуцирующие структуры. Так, увеличение сродства гемоглобина к кислороду при действии магнитного поля на организм сопровождается изменением уровня NO , H_2S в крови, а введение ингибитора синтеза NO вызывает противоположное изменение кислородсвязывающих свойств крови [16]. Важно, что как NO , так и H_2S оказывает однонаправленный эффект на положение кривой диссоциации оксигемоглобина в этих условиях. Моделирование окислительного стресса, индуцированного введением липополисахарида, характеризуется изменением синтеза NO и H_2S , что обуславливает изменения функциональных свойств гемоглобина [22]. Применение экзогенного донора сероводорода ($NaHS$) или исходного субстрата синтеза монооксида азота L-аргинина уменьшает проявления окислительных повреждений, что реализуется через участие газотрансмиттеров (H_2S и NO) за счет усиления потенциала антиоксидантной системы и модификации кислородтранспортной функции крови, а именно повышения СГК. На основе определения параметров кислородтранспортной функции крови, прооксидантно-антиоксидантного состояния, активности трансаминаз крови установлен протективный эффект сероводорода при синдроме ишемии-реперфузии печени, реализуемый при участии эритропэтина [24].

Данные газомодуляторы, взаимодействуя между собой, образуют сложную систему, управляющую интеграционными процессами организма. Многие физиологические эффекты H_2S обусловлены его взаимодействием с другими газообразными посредниками (NO , CO), осуществляемым как на уровне регуляции ферментов синтеза, так и мишеней их действия, поэтому предлагается рассматривать газомедиаторы не по отдельности, а как триумвират молекул, регулирующих клеточные процессы [21]. Модулирующее действие газообразных посредников, участвующих в обмене классических медиаторов, обеспечивает многообразные функции – от управления локальной регуляцией интенсивности местного кровотока до сложных каскадных процессов формирования функциональных свойств гемопротеидов. Эффекты данных эндогенных газов-посредников на систему транспорта кислорода реализуются не только через регулирование гемодинамического компонента данной системы, но и через формирование кислородтранспортной функции крови.

ДЭ, играющая существенную роль в генезе многих патологических состояний системы кровообращения, характеризуется дисбалансом синтеза NO и нарушением его деградации, изменением кислородсвязывающих свойств крови, возникновением гипоксии и усилением проявления эндотелиальной дисфункции, формируя порочный круг [10]. При действии кратковременных стрессорных агентов отмечается увеличение продукции монооксида азота, так как адекватная стресс-реакция служит условием для усиления функционирования органов и мобилизации организма, в то время как длительные повреждающие воздействия обуславливают снижение его продукции, так как интенсивная длительная стресс-реакция оказывает повреждающее действие на органы, ткани и из звена адаптации превращается в компонент патогенеза различных заболеваний [13]. На уровне микроциркуляторного русла в большом круге кровообращения эндотелиальная дисфункция может приводить к феномену периферического шунтирования с уменьшением экстракции кислорода, а в малом круге она может нарушать гипоксическую вазоконстрикцию, обусловленную факторами местной регуляции сосудистого тонуса [14].

Показано участие данных газомодуляторов в патологии сердечно-сосудистой системы, его дефицит, в частности, вызывает развитие артериальной гипертензии. H₂S и NO обеспечивают сосудистое ремоделирование через общие внутриклеточные сигнальные пути (PI3K/AKT/mTOR, фактора роста эндотелия сосудов, фактора, индуцируемый гипоксией-1) [39]. В ряде опытов на трансгенных мышцах с генетическим дефектом фермента цистотионин-γ-лиаза показан вклад H₂S в развитие сердечно-сосудистой патологии [42].

Снижение синтеза H₂S было продемонстрировано в ходе исследования сосудов у спонтанно гипертензивных крыс при экспериментальной гипоксии путем блокады NO-синтазы, а также при индуцированной легочной гипертензии, а введение экзогенного донора H₂S вызывает выраженный коррегирующий эффект в данных модельных условиях [15].

Газотрансмиттеры вовлечены во внутри- и межклеточную коммуникацию с высокой специфичностью во многих клетках, тканях и органах, так как они, хорошо растворимы в липидах, легко проходят через клеточные и субклеточные мембраны [6]. В системе кровообращения эндотелий является основным источником NO и CO (связываемых в гладких мышечных элементах сосудов с гемосодержащей группой растворимой гуанилатциклазы, в результате чего происходит активация этого фермента, накопление цГМФ, расслабление сосудов), а H₂S продуцируется в основном в гладких мышцах сосудов, в адипоцитах и эритроцитах [17]. Эти посредники играют важную роль в центральных и периферических механизмах регуляции процессов транспорта кислорода, образуя единую систему, синергически взаимодополняя друг друга, обеспечивая в конечном итоге достижение положительного приспособительного результата.

При ДЭ наблюдаются существенные нарушения кислородтранспортной функции крови, образование различных производных гемоглобина, что влияет не только на высвобождение ими NO в различных участках сосудистого русла, но и на сродство гемоглобина к кислороду, и соответственно оптимальное протекание оксигенации крови в капиллярах малого и ее деоксигенации в капиллярах большого круга кровообращения [8]. Очевидно, взаимодействие NO с гемоглобином может вносить свой вклад в развитие адаптивных и дезадаптивных реакций при стрессе, снижение биоактивности NO при ДЭ и гипоксии [11]. Это в определенной степени относится и к другим газотрансмиттерам, в частности, сероводороду.

В наших исследованиях при ДЭ различного генеза отмечалось изменение кислородтранспортной функции крови и содержание таких газотрансмиттеров, как NO, H₂S [11]. При хронической обструктивной болезни легких сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо сопровождается однонаправленным ростом содержания нитрат/нитритов и уровня сероводорода [7]. Ее сдвиг вправо также отмечался у пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа в период 25-60-е сутки, степень выраженности которого коррелирует с содержанием этих газотрансмиттеров, отражая степень ДЭ при этой патологии [4]. Несомненно, газотрансмиттеры вносят вклад в модификацию сродства гемоглобина к кислороду и тем самым участвует в развитии ДЭ, что достигается через различные механизмы: образование различных дериватов гемоглобина (нитрозогемоглобин, нитрозилгемоглобин, метгемоглобин, сульфгемоглобин), модулирование внутриэритроцитарной системы формирования кислородсвязывающих свойств крови, а также опосредовано через системные механизмы формирования функциональных свойств гемоглобина. Нарушения кислородтранспортная функция крови может способствовать потере согласованности функционирования антиоксидантной системы, вызывая прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс и развитие окислительного стресса.

В формировании нарушений кислородтранспортной функции крови участвует эндотелий, так как синтезируемые в адекватном количестве газотрансмиттеры поддерживают нормальный кровоток и процессы транспорта кислорода к тканям. Анализ литературных данных, собственных экспериментальных и клинических результатов исследований указывают, что монооксид азота и сероводород выполняют роль аллостерических эффекторов в отношении гемоглобина, изменяя его сродство к кислороду и определяя состояние кислородтранспортной функции крови. Предполагается участие газотрансмиттеров (L-аргинин-NO системы, сероводорода) в формировании функциональных свойств гемоглобина путем модификации его сродства к кислороду через системные и регионарные, внутриэритроцитарные механизмы регуляции, что имеет значение в патогенезе гипоксических состояний, ДЭ, окислительного стресса организма и для их коррекции (Рис. 3). Полученные данные обосновывают возможность использования различных средств, изменяющих активность системы газотрансмиттеров, для коррекции сдвигов в кислородтранспортной функции крови при кислороддефицитных состояниях организма.



Рис. 3. Вклад газотрансмиттеров в регуляции кислородсвязывающих свойств крови в развитие окислительных повреждений и кислороддефицитных состояний

Эффективность работы сердечно-сосудистой системы по кислородному обеспечению тканей, в значительной мере, определяется функциональным состоянием крови, ее способностью связывать необходимое количество кислорода в легких и отдавать его в тканевых капиллярах. Вследствие нарушения насосной функции сердца, развития гипоксии и значительного повышения нейрогуморальной активности происходят сложные изменения на всех этапах транспорта кислорода, и особенно центральной гемодинамики [23]. Кроме традиционных точек соприкосновения с "классическими" сигнальными системами (K^+ - и Ca^{2+} -каналы и депо) газы (NO и продукты его циклического превращения – NO_2 , NO_2^-), могут оказывать влияние на кислородтранспортную функцию крови. Механизмы транспорта кислорода кровью являются, как показали наши исследования, важнейшими мишенями эффектов NO и H_2S . Нарушение газотрансмиттеробразующей функции обуславливает в значительной степени потерю контроля за сосудистым тонусом, приводя к снижению адекватного обеспечения кровотоком тканевых потребностей в кислороде при ДЭ. В отличие от NO и сероводорода вклад CO в внутриэритроцитарные механизмы регуляции сродства гемоглобина к кислороду мало изучен. Участие газотрансмиттеров в формировании кислородтранспортной функции крови важно не только для обеспечения тканей кислородом, но и для поддержания прооксидантно-антиоксидантного баланса. Результаты изменений кислородсвязывающих свойств крови, а именно, сродства гемоглобина к кислороду, при окислительном стрессе различной природы, а также данные о влиянии системы газотрансмиттеров на тяжесть развивающихся при этом нарушений, расширяют существующие представления о патогенезе окислительных повреждений организма.

Таким образом, оценка кислородтранспортной функции крови, системы газотрансмиттеров и их взаимосвязи весьма эффективна для создания новых методов адекватной патогенетической терапии в клинической практике.

Литература:

- [1]. Борисюк М.В. // Усп. физиол. наук. 1983. Т. 14, №1. С. 89-101.
- [2]. Вараксин А.А., Пуцина Е.В. // Нейрофизиология. 2011. Т. 43, № 1. С. 73-84.
- [3]. Васильева С.В., Стрельцова Д.А. // Доклады академии наук. 2015. Т. 461, № 5. С. 599-603.
- [4]. Глуткина Н.В., Пырошкин В.М. // Кислород и свободные радикалы: сборник материалов Международной научно-практической конференции [Электронный ресурс]. Гродно: ГрГМУ, 2016. С. 28-30.
- [5]. Горбачева С.М., Козиев М.П. // Сибирский медицинский журнал. 2006. № 7. С. 5-7.
- [6]. Гусакова С.В. и др. // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46, № 4. С. 53-73.
- [7]. Добродей М.А. и др. // Журнал ГрГМУ. 2016. № 2. С. 92-97.
- [8]. Зинчук В.В. // Кардиология. 2009. Т. 49, № 7-8. С. 81-89.
- [9]. Зинчук В.В. // Физиология кровообращения: VI Всероссийская с международным участием школа-конференция.: тезисы докладов. М.: МАКС Пресс, 2016. С. 55-57.
- [10]. Зинчук В.В. и др. Дисфункция эндотелия: фундаментальные и клинические аспекты. Гродно, 2006. 183 с.
- [11]. Зинчук В.В., Глуткина Н.В. // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2013. Т. 99, № 5. С. 537-554.
- [12]. Зинчук В.В., Степура Т.Л. // Новости медико-биологических наук. 2013. Т. 7, № 1. С. 45-56.
- [13]. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. 2-е изд. Гэотар-Медиа. 2013. 376 с.
- [14]. Козлов И.А., Романов А.А. // Общая реаниматология. 2009. № 6. С. 13-20.
- [15]. Колесников С.И., Власов Б.Я., Колесникова Л.И. // Вестник РАМН. 2015. Т. 70, № 2. С. 237-241.
- [16]. Лепеев В.О. // Кислород и свободные радикалы: сборник материалов Международной научно-практической конференции. Гродно: ГрГМУ, 2016. С. 104-106.
- [17]. Лунева О.Г. и др. // Биологические мембраны. 2015. Т. 32, № 4. С. 223-234.
- [18]. Новицкий В.В. и др. // Вестник науки Сибири. 2011. Т. 1, № 1. С. 635-640.
- [19]. Оковитый С.В. и др. // Клиническая медицина. 2012. Т. 90, № 9. С. 63-68.
- [20]. Смаглий Л.В. и др. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 101, № 4. С. 441-450.
- [21]. Улащик В.С. // Здравоохранение. 2012. № 1. С. 42-48.
- [22]. Фираго М.Э. // Кислород и свободные радикалы: сборник материалов Международной научно-практической конференции. Гродно: ГрГМУ, 2016. С. 172-174.
- [23]. Ходарев Н.В. и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной культуры. 2011. № 6. С. 12-15.
- [24]. Ходосовский М.Н. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2016. Т. 102. № 6. С. 698-704.
- [25]. Черток В.М., Коцюба А.Е. // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46, № 4. С. 74-89.
- [26]. Andreadou I. et al. // Basic. Res. Cardiol. 2015. Vol. 110. № 5. P. 510.
- [27]. Barr L.A., Calvert J.W. // Circ. J. 2014. Vol. 78. P. 2111-2118.
- [28]. Cortese-Krott M.M. et al. // Nitric. Oxide. 2015. Vol. 46. P. 14-24.
- [29]. Filipovic M.R. et al. // Biochem. J. 2012. Vol. 441. № 2. P. 609-621.
- [30]. Ganster F. et al. // Crit. Care. 2010. Vol. 14. № 5. R165.
- [31]. Guo F.F. et al. // Front. Physiol. 2016. Vol. 7. P. 156.
- [32]. Hua W. et al. // Life Sci. 2013. Vol. 93. № 24. P. 949-954.
- [33]. Huang B. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015. Vol. 464. № 4. P. 1254-1259.
- [34]. Kajimura M. et al. // Antioxid. Redox. Signal. 2010. Vol. 13. № 2. P. 157-192.
- [35]. Kang K. et al. // Liver Transpl. 2009. Vol. 15. № 10. P. 1306-1314.
- [36]. Kolluru G.K. et al. // J. Appl. Physiol. 2016. Vol. 120. № 2. P. 263-270.
- [37]. Łowicka E., Beltowski J. // Pharmacol Rep. 2007. Vol. 59. № 1. P. 4-24.
- [38]. Lu C. et al. // Methods. 2013. Vol. 62. № 2. P. 177-181.
- [39]. Nagpure B.V., Bian J.S. // Oxid. Med. Cell. Longev. 2016. 6904327. doi: 10.1155/2016/6904327. Epub 2015 Nov 10.
- [40]. Olas B. // Clin Chim Acta. 2015. Vol. 445. P. 115-121.
- [41]. Olson K.R. // J. Exp. Biol. 2008. Vol. 211(17). P. 2727-2734.
- [42]. Polhemus D.J., Lefer D.J. // Circ. Res. 2014. Vol. 114. № 4. P. 730-737.
- [43]. Salmina A.B. et al. // Front. Physiol. 2015. Vol. 6. P. 361.
- [44]. Shen Y. et al. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2015. Article ID 925167. 13 p.
- [45]. Shibuya N., Kimura H. // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2013. Vol. 4. P. 87.
- [46]. Streeter E., Ng H.H., Hart J.L. // Med. Gas. Res. 2013. Vol. 3. № 1. P. 9.
- [47]. Vitvitsky V. et al. // J. Biol. Chem. 2015. Vol. 290. № 13. P. 8310-8320.
- [48]. Wallace J.L. et al. // Semin Immunol. 2015. Vol. 27. № 3. P. 227-233.

В.В. Зинчук

- [49]. *Wang R. et al. // Trends. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 36. № 9. P. 568-578.
[50]. *Yang J. et al. // J. Pediatr.* 2013. Vol. 163. № 4. P. 1169-1173.
[51]. *Yang J. et al. // J. Pediatr.* 2015. Vol. 166. № 4. P. 965-969.
[52]. *Zhang F. et al. // J. Pediatr.* 2012. Vol. 160. № 2. P. 227-231.

Поступила в редакцию: 12.09.2016 г.

VV ZINCHUK

THE ROLE OF OXYGEN-PROPERTIES OF BLOOD IN THE DEVELOPMENT AND GASOTRANSMITTERS OXIDATIVE DAMAGE AND HYPOXIC STATES

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Summary

Based on the analysis of the literature and our own data we discuss the role of oxygen-properties of blood and gasotransmitters (H₂S and NO) in the development of oxidative damage and hypoxic conditions. Discussed gasotransmitters importance in the formation of blood oxygen transport function. Presented current data on blood oxygen, gasotransmitters system and their relationships are important for the development of methods for correction of hypoxia and oxidative stress.

Key words: gasotransmitter, blood oxygen transport function, hypoxia, hydrogen sulfide, nitrogen monoxide, oxidative stress.

РЕПОЗИТОРИЙ ГРДМУ