

5. Stricker, H. Effect of a Single, Oral, High-dose Vitamin D Supplementation on Endothelial Function / Stricker H. Tosi Bianda F. et al. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surgery. – 2012. – Vol. 44. – P. 307–312.
6. Al Mheid J. Vitamin D Status is Associated with Arterial Stiffness and Vascular Dysfunction in Healthy Humans / Al Mheid J., Patel R. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58. – P. 186–191.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ВНУТРИЭРИТРОЦИТАРНАЯ СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ СРОДСТВА ГЕМОГЛОБИНА К КИСЛОРОДУ

Зинчук В.В.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Дисфункция эндотелия (ДЭ) представляет дисбаланс эндотелиального синтеза монооксида азота (NO), его увеличенное или сниженное образование [Зинчук В.В., 2009]. ДЭ существенно ухудшает релаксационные свойства сосудов, а в некоторых случаях и усугубляет явления вазоконстрикции, что приводит к существенному сокращению площади диффузии кислорода, формированию пограничных нарушений регуляции сосудистого тонуса и к критическому снижению транспорта кислорода в ткани интенсивно работающих органов (сердце, мозг и другие), что в целом усугубляет процессы энергообеспечения тканей организма и способствует формированию гипоксии.

Нарушение процессов транспорта кислорода в ткани в свою очередь являются важными факторами, определяющими образование NO в организме [Зинчук В.В и др., 2006]. Кислородтранспортная функция крови и L-аргинин-NO система через сопряженные механизмы участвуют в развитии ДЭ. В системе комплексной фармакотерапии ДЭ необходимо учитывать направленное воздействие энергообеспечивающих и других противоишемических средств на транспорт кислорода к ишемизированному миокарду за счет влияния на сродство гемоглобина к кислороду (СГК), сдвигов диффузии кислорода через эритроцитарные мембраны, активации внутриклеточного переноса кислорода к местам утилизации и возможность их коррекции через NO-зависимые механизмы.

Кислородсвязывающие свойства гемоглобина отвечают не только на изменения внешней концентрации O₂, но и на присутствие в растворе ряда других веществ. Наличие Cl⁻, CO₂, органических фосфатов или H⁺ оказывает большое влияние на физиологическую функцию гемоглобина. В нормальных условиях дыхания свойства гемоглобина в сосудистом русле не постоянны, а меняются по мере того, как эритроциты движутся с потоком крови из артерий в вены, от одного органа к другому. Кислородтранспортная функция крови есть результат комбинированного взаимодействия не-

посредственно СГК и факторов, модулирующих его. В целом данная функция крови определяется кратко- и долгосрочными адаптационными механизмами, к первым относят внутриэритроцитарные модуляторы, ко вторым – генетически детерминированные механизмы изменения аминокислотной последовательности в молекуле гемоглобина.

В целом состояние кислородсвязывающих свойств есть результат действия многих факторов и каждый из них имеет определенную роль. Как известно, p_{50} для гемоглобина в чистом растворе составляет примерно 16–18 мм рт.ст., а для внутриэритроцитарного гемоглобина – почти в 1,5–2 раза больше. Кислородтранспортная функция крови есть результат модулирующего действия различных аллостерических эффекторов, таких как H^+ , Cl^- , CO_2 , органические фосфаты и др., обеспечивающих адаптацию к гипоксической гипоксии. СГК определяется в значительной степени аллостерическим взаимодействием между гемоглобином и различными физиологическими модуляторами (H^+ , 2,3-ДФГ, CO_2 и др.), 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 [Борисюк М.В., 1984]. Через данный внутриэритроцитарный механизм положение кривой диссоциации оксигемоглобина может значительно изменяться в зависимости от потребностей организма в кислороде. Аллостерические эффекторы управления R-/T- конформацией гемоглобина обеспечивают формирование кислородсвязывающих свойств крови в широком физиологическом диапазоне в соответствии с потребностями организма. Благодаря действию факторов микросреды создаются условия динамики свойств гемоглобина во время циркуляции в сосудистом русле, что формирует его определенную конформацию с более или менее высоким сродством к кислороду (явления естественной иммобилизацией гемоглобина) [Иржак Л.И. и др., 1985].

Образование NO и его производных осуществляется во всех форменных клетках крови, но с различной активностью. Оно может быть визуализировано в эритроцитах с помощью диаминофлуорисцентного метода, свидетельствующего о присутствии в них эндотелиальной изоформы кальмодулинзависимой NO-синтазы, активность которой снижена у пациентов с ИБС и коррелирует со степенью ДЭ [Cortese-Krott M.M. et al., 2014].

Вклад NO во внутриэритроцитарные механизмы регуляции кислородсвязывающих свойств крови, изучался в его различных концентрационных отношениях в опытах *in vitro*. При инкубации крови с нитрозоцистеином и в условиях оксигенации, значение p_{50} стандартного было ниже на $3,9 \pm 0,70$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), а p_{50} реального на $3,4 \pm 0,95$ мм рт. ст. ($p < 0,05$),

что приводит к левостороннему сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина, что может быть обусловлено не только присутствием метгемоглобина. В опытах *in vitro* небиволол увеличивал значения $p50$ при реальных значениях pH и pCO_2 на $4,3 \pm 0,8$ ($p < 0,05$) мм рт.ст. при самой низкой концентрации, а последующее 2-х и 3-х кратное увеличение его концентрации повышало его величину на $7,5 \pm 1,1$ ($p < 0,01$) и $10,6 \pm 0,7$ ($p < 0,01$) мм рт.ст., соответственно, что отражает дозозависимый характер его действия, при этом уровень метгемоглобина и содержание нитрат/нитритов возрастает при росте концентрации препарата. Облучение магнитным полем в течении 120 сек в опытах *in vitro* обуславливает изменяет кислородсвязывающие свойства крови, проявляющееся возрастанием степени насыщения крови кислородом на 11,7% ($p \leq 0,05$), содержание O_2 крови - на 15% ($p \leq 0,05$) и повышению СГК при реальных значениях pH , pCO_2 и температуры (показатель $p50_{реал}$ вырос на 13,5% ($p \leq 0,05$)). Выявленные изменения показателей кислородтранспортной функции крови реализуются через активацию NO-зависимых внутриэритроцитарных механизмов.

Внутриэритроцитарная автономная система обеспечивает адаптивное поведение кислородсвязывающих свойств крови, при перестройке характера ее функционирования, в целом всей системы транспорта кислорода на различных ее уровнях. Полученные в различных опытах данные о характере изменения кислородсвязывающих свойств крови предполагают ее функционирование в условиях целого организма через механизм относительно автономной системы регуляции свойств крови, который влияет на мобильность адаптивных изменений крови. В реальных условиях организма действие этих модуляторов обуславливает иное СГК, отвечающее представляется возможным осуществлять коррекцию кислородтранспортной функции крови через воздействие на данную систему, что очень важно для обеспечения адекватного кислородного потока в ткани и может быть использовано для разработки основных путей коррекции кислородного дефицита при ДЭ.

Литература

1. Борисюк, М.В. Особенности регуляции кислородсвязывающих свойств крови в процессе ее циркуляции / М.В. Борисюк // Усп. физиол. наук. – 1984. – Т. 15, № 2. – С. 3–26.
2. Дисфункция эндотелия: фундаментальные и клинические аспекты / под ред. Зинчука В.В. – Гродно, 2006. – 183 с.
3. Зинчук, В.В. Дисфункция эндотелия и кислородсвязывающие свойства гемоглобина // Кардиология. – 2009. – Т. 49, № 7–8. – С. 81–89.
4. Иржак, Л.И. Гемоглобины и их свойства / Л.И. Иржак. – М.: Наука, 1975. – 240 с.
5. Cortese-Krott, M.M. Endothelial nitric oxide synthase in red blood cells: Key to a new erythrocrine function? / Cortese-Krott M.M., Kelm M. // Redox. Biol. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 251–258.