

# МЕТГЕМОГЛОБИН КАК ПОКАЗАТЕЛЬ АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА ПРИ НАРУШЕНИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ (обзор литературы)

Коржов В.И., Видмаченко А.В., Коржов М.В., Поливода Н.Г., Лоза Т.В.

*ГУ «Национальный институт физиотриии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН»  
(Киев)*

Статья посвящена рассмотрению различных аспектов функционирования метгемоглобина.

**Ключевые слова:** гемоглобин, метгемоглобин, лиганды, окислители.

Наиболее характерной чертой исследований гемоглобина (Hb) в последние годы является переход к изучению молекулярной организации и молекулярных механизмов, ответственных за его функции. Если раньше внимание в основном уделялось количественному содержанию, формальному описанию и выявлению факторов, влияющих на него, то теперь многие исследователи переходят на уровень изучения физико-химических механизмов функционирования и регуляторных свойств этого гемопротеида [1, 2].

Hb обладает как каталитической, так и регуляторной активностью, и его можно рассматривать как молекулярную автоматическую систему, отзывающуюся на изменение концентрации различных лигандов ( $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $H^+$ , 2,3-дифосфоглицерат, CO) и передающих информацию, преобразующуюся в конформационные изменения молекулы, и таким путём регулирует своё средство к ним.

Гемогруппа Hb представляет собой сложную полициклическую структуру протопорфирина, с которой связан атом железа в двухвалентной форме (ферроформа). При окислении Hb образуется метгемоглобин (MtHb, ферригемоглобин), в котором железо гема находится в трёхвалентном состоянии [3].

В отличие от оксигемоглобина, MtHb стойко связывается с кислородом в легких и не отдает его тканям, что обуславливает развитие тканевой гипоксии.

Окислителями железа гема могут быть различные продукты метаболизма-активные формы кислорода, ферменты, альдегиды и др.

Кроме того, при присоединении кислорода к Hb небольшая часть не присоединяется к железу гема, а окисляет его, образуя при этом MtHb. Вероятнее всего, это связано с утратой определенным количеством Hb характерной для него биологической активности. Косвенно это подтверждается и тем, что Hb эритроцитов артериальной крови насыщается кислородом только до 96%. Если учесть, что в течение суток Hb к тканям переносит около 600 л кислорода, то при 100% его насыщении эта величина должна бы быть равной приблизительно 625 л. Дефицит насыщения тканей кислородом постоянно бы нарастал за счет увеличения количества MtHb. Однако этого не происходит благодаря функционированию специальных MtHb-редуцирующих систем, восстанавливающих MtHb в Hb [4].

Одним из основных её компонентов является никотинамидадениндинуклеотид-N-цитохром b5-редуктаза (НАДН-N-метгемоглобинредуктаза или диафораза-1). Процесс

восстановления МtНb состоит из двух стадий. В первой, ферментативной стадии принимают участие два фермента – цитохром b5-редуктаза и цитохрома b5 [5]. Неэнзиматическое восстановление МtНb происходит с участием аскорбиновой кислоты и глутатиона. Данная система восстанавливает до 90% МtНb.

В другой МtНb-редуцирующей системе превращение МtНb в Нb происходит с участием никотинамидадениндинуклеотидфосфат-Н-метгемоглобинредуктазы (НАДФ-Н-метгемоглобинредуктазы или диафоразы-2). Эта система физиологически инертна. На её долю приходится до 6% восстановленного Нb.

В результате постоянного образования и восстановления МtНb устанавливается его равновесие в крови и в каждый данный момент в норме определяется 1–1,5% МtНb. В этих пределах он выполняет защитную роль, обезвреживая цианиды, сероводород, фенол, янтарную, масляную и мышьяковистую кислоты, роданиды и другие вещества, связывая их в комплексные нетоксичные соединения [6, 7]. В физиологических условиях МtНb выполняет и антиоксидантную функцию, способствуя каталитическому распаду перекиси водорода, принимающей участие в реакциях окислительной деградации Нb и образовании вердоглобинов.

В настоящее время известно большое число химических соединений, вызывающих увеличение в крови количества МtНb.

Условно вещества-МtНb-образователи можно разделить на несколько групп: 1) нитросоединения, в том числе органические (окислы азота, нитриты и нитраты, тринитротолуол); 2) аминсоединения (анилин, гидроксилламин, фенолгидразин, амино-фенолы и их многочисленные производные, среди которых компоненты красителей, ваксы для обуви); 3) окислители (хлораты, перманганаты, хиноны, нафталин); 4) окислительно-восстановительные краски (метиленовый синий, крезильный голубой); 5) лекарственные препараты (фенацетин, викасол, нитроглицерин, некоторые сульфаниламиды и противомаларийные средства, бензилпенициллин, альмагель, тетрациклины, амилнитрит, новокаин, аспирин, анестетики и др.) [8].

Большинство МtНb-образователей обладают смешанным типом действия, вызывая как прямое окисление гемоглобина в метгемоглобин, так и косвенное за счет усиления эндогенного МtНb-образования, связанного с подавлением активности МtНb-редуктазных систем. Свойства метгемоглобина не зависят от рода окислителя [7, 9, 10].

Общим для эндогенных и экзогенных МtНb-образователей является то, что они приводят к развитию гемической гипоксии, являющейся одной из основных форм гипоксических состояний, клинические проявления которой во многом зависят от количества МtНb в крови.

При содержании МtНb в крови ниже 10% снижается работоспособность, отмечаются функциональные сдвиги в отдельных системах организма. Повышение концентрации МtНb выше 20–40% сопровождается слабостью, головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, одышкой. Отмечается серо-синяя окраска слизистых оболочек и кожи. При более высоких концентрациях возможно нарушение сознания, развитие выраженной гипоксии с угнетением дыхательного центра, генерализованного цианоза. Состояние считается критическим, если метгемоглобина в крови 50% [8, 11].

Многообразие клинических проявлений, связанных с МtНb-емией, является лишь следствием нарушений различных биохимических систем субклеточных структур.

Снижение кислородной емкости крови и нарастание кислородной недостаточности организма в конечном итоге приводит к нарушению доставки кислорода в клетки и ком-

плексу функционально-метаболических нарушений, среди которых изменения энергетического обмена играют ведущую роль.

Нарушение функции дыхательной цепи митохондрий при гипоксии начинается не на уровне терминального фермента дыхательной цепи митохондрий – цитохромоксидазы, для которой кислород является субстратом, а на начальном участке, в месте ферментного комплекса I нарушается перенос электронов, последовательно распространяясь к цитохромоксидазе. При усиливающемся дефиците кислорода или увеличении длительности гипоксического воздействия происходит активация образования свободнорадикальных продуктов, нарушается выработка АТФ, подавляются энергозависимые процессы и специфические функции клеток.

В здоровом организме в течение суток до 3% (примерно 23 г) Hb может окисляться в MtHb, который с помощью MtHb-редуцирующих систем восстанавливается в Hb. В этих пределах MtHb, являясь акцептором ряда химических соединений и выполняя антиоксидантные функции, способствует поддержанию гомеостаза субклеточных полиферментных систем. При дефиците кислорода во внешней среде, различных патологических состояниях, связанных с нарушением функций дыхательной, сердечно-сосудистой систем, транспортной функции крови, при попадании в организм MtHb-образователей в условиях развития гипоксии происходит дискоординация процессов окисления и восстановления Hb: скорость окисления Hb опережает скорость восстановления MtHb, приводя к MtHb-емии и в конечном счете к гипоксии.

**Вывод.** С учетом изложенного представляется целесообразным исследование в крови MtHb в качестве критериально-значимого биомаркера с целью оценки метаболических нарушений при заболеваниях легких и сердца.

### Литература

1. Залеская Г.А. Структурные перестройки биомолекул крови при терапевтических дозах лазерно-оптического воздействия // Сборник научных трудов VIII Международной научной конференции «Лазерная физика и оптические технологии». – Том 1. – М., 2010. – С. 193–196.
2. Бондарюк Е.В. Кинетические параметры реакции псевдопероксидазного окисления флавонолов гемоглобином // Труды БГУ. – Том 5. – Б., 2010. – С. 147–153.
3. Schechter A.N. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine // Molecular Medicine Branch Blood. – 2008. – Vol. 112, 10. – P. 3927–3938.
4. Wright R.O., Lewander W.I., Wolf A. D.Methemoglobinemia: Etiology, Pharmacology and Clinical Management // Ann. Emerg. Med. – 1999. – Vol. 5 (34). – P. 646–656.
5. Iuffe E. R, Hultquist D. E. Cytochrome b5 – reductase deficiency and enzimopenic hereditary methemoglobinemia. The Metabolik and Molecular Basis of Inherited Disease. – New York: Mc Iraw – Hill, 1995. – P. 2267–2280.
6. Price D. Methemoglobinemia // Joldfrank's Toxicologi Emergencies. 5 th ed. –1994. – P. 1669–1680.
7. Василенко Н. М. Действие ксенобиотиков на систему крови. Общая токсикология / под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С. 258–289.
8. Проданчук Г.Н., Балан Г.М. Токсические метгемоглобинемии: механизмы формирования и пути оптимизации лечения// Современные проблемы токсикологии. – 2007. – № 1. – С. 37–45.
9. Латыпова Н.И., Хисамов Э.Н. Биохимические и морфологические изменения в крови животных и человека при действии бисамина: монография. – Уфа: Вагант, 2011. – 188 с.

10. Омарова А.С., Алибаева Б.Н. Стресс-индуцированные сдвиги в гемо- и лимфоциркуляции крыс и их коррекция пикногенолом // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 5. – С. 59–61.
11. David C.L. Methemoglobinemia // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 4 (28). – P. 958–996.

**МЕТГЕМОГЛОБІН ЯК ПОКАЗНИК АДАПТАЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ  
ОРГАНІЗМУ ПРИ ПОРУШЕННІ ДИХАЛЬНОЇ І СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМ  
(огляд літератури)**

**Коржов В.І., Відмаченко А.В., Коржов М.В., Полівода Н.Г., Лоза Т.В.**

Стаття присвячена розгляду різних аспектів функціонування метгемоглобіну.

**Ключові слова:** гемоглобін, метгемоглобін, ліганди, окислювачі.

**METHEMOGLOBIN AS AN INDICATOR OF ADAPTIVE OPPORTUNITIES OF  
ORGANISM IN IMPAIRMENT OF THE RESPIRATORY AND CARDIOVASCULAR  
SYSTEMS**

**(review of literature)**

**Korzhov V.I., Vidmachenko A.V., Korzhov M.V., Polivoda N.H., Loza T.V.**

The article is devoted to consideration of various aspects of the functioning of methemoglobin.

**Key words:** hemoglobin, methemoglobin, ligands, oxidants.