

Матолінець Н.В.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Роль газотрансмітерів у патогенезі органної дисфункції при політравмі

Резюме. У статті наведено огляд сучасних даних про роль газових трансмітерів у патогенезі органної дисфункції при політравмі у світлі теорії стресу. Відомо, що система утворення нітрокису (NO) є стреслітмуючою системою. Механізми, залучені в розвиток стресіндукованих реакцій, включають збільшення активності симпатичної нервової системи, перевантаження глюкокортикоїдами і зміни ендотеліальної функції включно із зменшенням біодоступності NO. Все це корелює із вираженістю клінічного симптомокомплексу упродовж травматичної хвороби. Окислювальний стрес є важливою детермінантою в розвитку ендотеліальної дисфункції. Реактивні форми кисню міняють і гідросульфідопосередковані механізми, що впливають на сигнальні шляхи ендотелію. Сірководень (H_2S) має унікальний механізм дії на судини, відіграє роль захисника нейронів від окислювального стресу. У фізіологічних концентраціях NO також виступає як антиоксидант, що гальмує розвиток вільнорадикальних реакцій. Існують повідомлення про перехресні взаємодії між H_2S і NO, які формують нітрозотоловий комплекс, що становить собою новий шлях передачі сигналів та є важливим чинником формування захисних і патологічних реакцій організму на дію гострих стресових факторів. Сьогодні ведеться активний пошук ефективних засобів прогнозу перебігу тяжких травм і корекції факторів вторинного ушкодження органів (головного мозку, легенів, нирок), яке призводить до розвитку поліорганної недостатності. Залежність продукції нітрокису від тяжкості травми, а також його мультимодальний вплив на різні ланки патогенезу ускладнень, пов'язаних із стресовою реакцією організму, дозволяють стверджувати, що рівень NO та його метаболітів становить собою допоміжний маркер прогнозу перебігу політравми. Можливість використання попередників активних газових трансмітерів у комплексі терапії (L-аргініну як донатора нітрокису, натрію гідросульфиду як донатора H_2S) дозволяє розробити нові методи лікування критичних станів при політравмі, проте механізми їх дії і взаємодії потребують подальших досліджень.

Ключові слова: політравма; поліорганна недостатність; газові трансмітери; нітрокисл; гідроген сульфід; огляд

Вступ

Політравма є третьою за частотою причиною смерті у всіх вікових групах після онкологічних та серцево-судинних захворювань, і, згідно з прогнозом Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2020 року вона може вийти на друге місце. Сучасна тактика лікування травми базується на принципі: «Медичну допомогу на всіх етапах лікування необхідно надавати так швидко і в такому обсязі, щоб йти попереду тих патологічних процесів в органах, системах, які розвиваються внаслідок прогресуючої гіперперфузії і гіпоксії» [2].

Сьогодні в розумінні патофізіології гострого періоду травми все більше уваги приділяється метаболічному напрямку, що надає велике значення ролі обмінних процесів у розвитку критичного стану на фоні гіпоксії. В умовах гіпоксії зароджуються метаболічні порушення, енергетичний голод, активація вільнорадикального окиснення, що призводить до порушення тканинного дихання на рівні мітохондрій і робить свій внесок у розвиток тріади смерті [3].

Мета роботи: визначити патофізіологічні механізми розвитку ендотеліальної дисфункції та роль газотрансмітерів як маркерів розвитку органної

дисфункції в гострому періоді політравми. Усі стадії травматичного стресу супроводжуються нейроендокринними порушеннями. У першій, адренергічно-кортикоїдній, стадії відбувається активація симпатичної нервової (СНС) та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової (ГГНС) системи, що корелює із вираженістю клінічного симптомокомплексу. У другій стадії стресу концентрація кортикостероїдів знижується від високих цифр в сторону нормалізації, та починається обернений розвиток клінічних симптомів. Анаболічна (третя) стадія характеризується нормалізацією ендокринного дисбалансу, покращанням загального стану потерпілих. Тривалість усіх стадій коливається в прямій залежності від тяжкості травми [4].

Стресіндукована активація СНС і ГГНС призводить до підвищеної секреції катехоламінів і глюোকортикоїдів, а це може порушити функцію ендотеліальних і гладком'язових клітин шляхом активації секреції ендотеліального ендотеліну-1, цитокінів і продукції активних форм кисню (ROS) [5, 6]. Установлено, що гемодинамічні зміни, наприклад зростання частоти серцевих скорочень і пов'язані з цим порушення кровотоку, можуть стосуватися раннього ушкодження ендотелію при стресі [7, 8].

Гемодинамічні зміни під час симпатичної активації та сила тертя, генерована потоком крові, є важливими детермінантами судинного ендотеліального гомеостазу. Вони можуть втягуватись у спричинені стресом зміни судинної реактивності. Механосенсиори на ендотеліальних клітинах виявляють механотрансдукцію (wall shear stress) і трансформують її в біохімічні сигнали, які викликають адаптивні судинні реакції. Серед різних індукованих стресом молекул сигналізації є молекули реактивного кисню (ROS) і оксиду азоту (NO), які залучені в регуляцію судинного гомеостазу. Продукція ROS тісно пов'язана з утворенням NO. Установлено, що зростання рівня ROS призводить до зниження біодоступності NO, як це часто спостерігається в ендотеліальних клітинах в умовах порушеного кровотоку [9]. Низька біодоступність NO частково викликана реакцією ROS із NO та утворенням пероксинітриту — ключової молекули, що може ініціювати функціональне ушкодження судинної стінки з порушенням вазодилататорних, антиагрегантних, антикоагулянтних властивостей ендотелію. Ця диференційована продукція ROS і RNS (реакційноздатних видів азоту) проковує експресію й активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS), що призводить до підвищення продукції NO. Таким чином, нерегулярний і змінений кровотік та механотрансдукція призводять до зростання рівня ROS та зниження біодоступності NO [10, 11].

За даними I.Y. Malyshev, E.B. Manukhina (1998) визначено, що інтенсивність стресової реакції визначається співвідношенням між активацією стресреалізуючих (СНС і ГГНС) і стреслімітуючих систем, що можуть обмежувати надмірну активацію стрес-систем, а отже, шкідливі ефекти стресу. Ав-

тори припустили, що система утворення NO є саме такою стреслімітуючою системою, що базується на здатності NO обмежувати ключові зв'язки стресової реакції [12]. Таким чином, вважається, що підвищений синтез NO, особливо в початковій фазі стресу, ймовірно, є стреслімітуючим механізмом, який сприяє зростанню NO-залежної вазорелаксації та впливає на синтез і викид глюোকортикоїдів та діяльність СНС. Зменшення рівня NO спостерігалось в пізніших фазах стресу.

У стадії енергетичного дефіциту відбуваються збільшення проникності мембран й активація вільнорадикальних процесів, у тому числі посилення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисної модифікації білків, а також гіперпродукція NO [13]. Тому в умовах ішемії гіперпродукція NO може активувати антиоксидантні системи і, як наслідок, призводити до зниження вмісту вільних радикалів, що посилюють синтез NO в організмі [14].

Стресори в гострій фазі впливають на судинні реакції в різних басейнах [15]. Під час гострого стресу відбувається перерозподіл кровотоку від шкіри і внутрішніх органів до скелетних і серцевого м'язів [16, 17]. Це здійснюється в основному шляхом вазоконстрикції у внутрішньоорганних, ниркових і шкірних судинних ложах та вазодилатації м'язових судин. На сьогодні добре відомо, що стрес і NO відіграють важливу роль у патогенезі цереброваскулярних захворювань. Так, гострі коронарні синдроми (стенокардія, інфаркт міокарда, раптова серцева смерть), аритмії, гостре порушення мозкового кровообігу та стресова кардіоміопатія є цереброваскулярними подіями, які можуть бути викликані гострими фізичними або психосоціальними стресорами [18–22].

За даними A. Daiber et al. (2017), ендотелій, що вистилає внутрішню стінку судинної мережі, регулює основні гемостатичні функції, такі як тонус судин, циркуляція клітин крові, запалення й активність тромбоцитів [23]. Ендотелій регулює проліферацію і ріст підлеглих гладких м'язів, діє як бар'єр для контролю обміну нутрієнтами, біомолекулами і месенджерами між кров'ю і оточуючими тканинами. Фактори релаксації ендотеліального походження (EDRFs), такі як NO, простагліцин (PGI₂), сульфід водню (H₂S), гіперполяризуючі фактори ендотеліального походження, також мають антиагрегантні властивості і пригнічують формування тромбу.

Ендотеліальна дисфункція — це досить багатогранний процес, основними проявами якого є порушення біодоступності NO, підвищення деградації NO, пригнічення експресії та інактивація ендотеліальної NO-синтази і зниження синтезу NO, зниження щільності на поверхні ендотеліальних клітин рецепторів (зокрема, мускаринових), подразнення яких у нормі призводить до утворення NO. При несприятливому перебігу захворювання руйнування NO настає, перш ніж речовина досягне свого місця дії [24].

Установлено обернений інгібіторний ефект між активністю СНС і NO як у судинах, так і в центральній нервовій системі. Механізми, що беруть участь у розвитку стресіндукованої гіпертензії, можуть включати дизрегуляцію СНС і пов'язані шляхи обміну NO [25]. За даними M. Sande, R.G. Victor (1999), центральний NO бере участь у регуляції автономних функцій шляхом зниження симпатичної передачі на периферію. Дефіцит продукції нейронального NO розглядається як причина симпатичної гіперактивності, що може призводити до NO-дефіцитної гіпертензії [26]. У дослідженнях J. Zicha et al. (2014) показано, що, коли продукція NO була зменшена шляхом гострого неспецифічного пригнічення NO-синтази, реєстрували негайне підвищення артеріального тиску [27]. Зроблено висновок, що NO протидіє вазопресорним ефектам СНС.

Пацієнти з ушкодженнями багатьох органів або систем та клінічними проявами шоку є в групі ризику поліорганної недостатності і смерті. Ефективність багатьох шкал стосовно прогнозу є обмеженою, оскільки вони значною мірою мають суб'єктивну природу.

Оскільки продукція нітроксиду багатьма типами клітин зростає при травмі тканин, E. Veitl et al. (2016) припускають, що рівень NO та його окисненого продукту NOx становить собою корисний маркер політравми, який корелює з прогнозом [28]. При госпіталізації серед 108 хворих із політравмою, включених у дослідження, сироватковий рівень NOx був вищим у пацієнтів із помірною політравмою порівняно з контролем і пацієнтами із незначними травмами і був навіть вищим у потерпілих із тяжкою політравмою. Визначено, що рівень NOx при надходженні був нормальним у групі пацієнтів, які потребували серцево-легеневої реанімації і померли в перші 48 годин від надходження. Таким чином, підвищений рівень NOx і лактату в сироватці пацієнтів із політравмою є маркерами тяжкого клінічного перебігу, тоді як нормальний рівень NOx у поєднанні з дуже високим рівнем лактату може сигналізувати про фатальний прогноз.

В умовах ендотеліальної дисфункції посилений синтез NO потребує більшої кількості субстрату — L-аргініну [29]. Про це свідчить вірогідно вищий рівень аргініну при сприятливому перебігу гострого порушення мозкового кровообігу на 4–5-ту добу. Відносний дефіцит аргініну в цей проміжок часу може бути вирішальним у патогенезі вторинного ушкодження головного мозку, спричиненого ендотеліальною дисфункцією.

Менш вивченим фактором регуляції судинного тонуусу ендотеліального походження є сульфід водню (H₂S), що діє, з одного боку, відкриваючи АТФ-чутливі калієві канали в гладком'язових клітинах судинної стінки, з іншого — стимулюючи продукцію ендотелій-похідного NO [30–32]. Хоча газові трансмітери діють чітко визначеними шляхами, дослідження виявили, що вони можуть діяти спільно.

Сульфід водню залучається до різних сигнальних шляхів у фізіологічних і патологічних умовах, у тому числі при підвищенні кров'яного тиску. Проте на відміну від NO, що має чітку вазорелаксуючу дію, H₂S має як вазорелаксуючий, так і вазоконстрикторний вплив на серцево-судинну систему [33]. Крім нейромодуючої функції, H₂S відіграє роль захисника нейронів від окислювального стресу. Відомо, що відновлений глутатіон виконує функцію антиоксидантного протектора мозку. Він захищає мозок шляхом захвату вільних радикалів та інших реактивних груп, видаляючи перекис водню і ліпідні пероксиди, запобігаючи тим самим окисненню інших біомолекул. Оскільки H₂S, як і інші газотрансмітери, здатний до швидкої дифузії, припускається, що він може відігравати роль в активації сусідніх мікрогліальних клітин, підвищуючи в них внутрішньоклітинний рівень кальцію. Активовані мікрогліоцити продукують і виділяють прозапальні фактори, такі як оксид азоту, фактор некрозу пухлини і інтерлейкін-1β, котрі в подальшому посилюють ушкодження тканин і викликають загибель клітин [34].

Процеси синтезу H₂S каталізуються цистатіонін-β-синтазою (CBS) і цистатіонін-γ-ліазою (CSE). Обидва ферменти є піридоксаль-5'-фосфат-залежними, але різняться за механізмом синтезу сірководню. CSE каталізує перетворення цистеїну в тіоцистеїн, піруват й амоній; тіоцистеїн потім неферментним шляхом розкладається на цистеїн і сірководень [35]. Основний механізм утворення цього газу за участю CBS зв'язаний із конденсацією гомоцистеїну з цистеїном, що призводить до утворення цистатіоніну, при цій реакції і вивільняється сірководень. CBS і CSE значно поширені в тканинах, однак CBS є головним виробником сірководню в центральній нервовій системі, а CSE — основним H₂S-продукуючим ферментом у серцево-судинній системі. У деяких тканинах, таких як печінка і нирки, у синтезі цього газотрансмітера беруть участь обидва ферменти. Імуногістохімічні дослідження і обернена полімеразна ланцюгова реакція показали, що CSE експресується в гладком'язових клітинах судин і не знайдена в ендотеліальних клітинах [36].

Таким чином, H₂S, імовірно, має унікальний механізм дії на судини, не властивий іншим газотрансмітерам. Утворення ендогенного сірководню із цистеїну підвищується під впливом тестостерону. *In vitro* тестостерон викликає залежну від концентрації вазодилатацію аорти в щурів. Припускається, що його дія зв'язана з модуляцією ферментативної активності CSE [37].

H₂S щодо нейронів може проявляти і захисні властивості. Зокрема, він захищає нервові клітини від токсичної дії глутамату. Підвищена продукція глутамату спостерігається при ішемії мозку, приступках епілепсії чи травмах. Нейротоксичний ефект цього медіатора зазвичай проявляється при тривалій стимуляції його рецепторів [38]. При індукованому перев'язкою сліпої кишки або ліпопо-

лісахаридами септичному шоку спостерігаються підвищена експресія й активність CSE в печінці і нирках. Таким чином, сірководень не тільки сприяє гіпотензії, але також посилює запальну відповідь і порушення в органах, пов'язані із сепсисом [39, 40].

Політравма є однією з причин гострого ушкодження легенів. Існують повідомлення про те, що H_2S захищає від гострого ушкодження легенів, зумовленого даною причиною [41]. При травматичному ушкодженні кінцівок лікування $NaHS$ *in vitro* запобігає зростанню NO, продукції IL-6 й активацію iNOS, викликану TNF-а [42]. Окрім того, лікування $NaHS$ запобігає зростанню вмісту TNF- α , IL-6, малонового діальдегіду, викликаних вибуховою травмою кінцівок, як у плазмі крові, так і в тканині легенів [43]. Результати досліджень також вказують, що $NaHS$ відновлює серцеву функцію, зменшує ушкодження міокарда, пригнічує міокардіальний апоптоз. Активність мітохондріальної проникності і мітохондріальних структур захищається $NaHS$ [44].

Таким чином, окислювальний стрес є важливою детермінантою в розвитку ендотеліальної дисфункції [45]. Реактивні форми кисню змінюють метаболізм простагландинів, сигнальні механізми ендотеліну-1 і H_2S -опосередковані механізми та приводять до нової оксидативної посттрансляційної модифікації білка, що впливає на сигнальні шляхи ендотелію [46]. На додаток до зниження кількості біодоступного NO активні форми кисню можуть зменшувати ендотелій-залежну гіперполяризацію і синтез PGI₂, посилюючи звуження артерій [47]. Зростання концентрації активних форм кисню або маркерів оксидативного стресу було задокументоване при гострому і хронічному стресі як у людини, так і при дослідженнях на тваринах [48, 49].

Обговорення

На сьогодні ведеться активний пошук ефективних засобів прогнозу перебігу тяжких травм і корекції факторів вторинного ушкодження органів (головного мозку, легенів, нирок), що призводить до розвитку поліорганної недостатності. Обмеження надмірної активації стресреалізуючих систем (СНС, кори наднирників) і, отже, зменшення шкідливих ефектів стресу при політравмі можливі при злагодженій роботі стреслімітуючих систем. Оксид азоту — добре відомий нейромедіатор, нейромодулятор і судинорозширювальний засіб, залучений у регулювання нейроендокринних механізмів і серцево-судинних реакцій на дію стресорів. Відомо, що в нормальних умовах ендотеліальний NO негативно модулює активність адренергічної порції симпатичної нейротрансмісії. При травмі відбувається активація вільнорадикальних процесів (ПОЛ та окисної модифікації білків). Остання може бути пусковим механізмом патологічних процесів, які відбуваються при стресі, а також раннім маркером окислювального стресу. Підвищення рівня ROS значно знижує

біодоступність NO. У фізіологічних концентраціях NO виступає як антиоксидант, що гальмує розвиток радикальних окислювальних реакцій. Роль захисника нейронів від окислювального стресу відіграє також сірководень. Крім того, є повідомлення про перехресні взаємодії між H_2S і NO.

NO- H_2S -взаємодії включають реакції між молекулами безпосередньо, і кожна з них, як було показано, регулює ендогенну продукцію іншої. Крім того, NO і H_2S можуть взаємодіяти, щоб сформувати нітрозотіоловий комплекс, який має оригінальні властивості та становить собою новий нітрососульфідний шлях передачі сигналів.

Висновки

1. Обмеженими є можливості прогнозу при політравмі, оскільки рутинні шкали значною мірою мають суб'єктивну природу, що знижує їх ефективність. Залежність продукції нітроксиду від тяжкості травми, а також його мультимодальний вплив на різні ланки патогенезу ускладнень, пов'язаних із стресовою реакцією організму, дозволяють стверджувати, що його рівень становить собою допоміжний маркер прогнозу перебігу політравми.

2. Взаємодія між різними газовими трансмітерами, зокрема NO, H_2S , є важливим чинником формування захисних і патологічних реакцій організму на дію гострих стресових факторів.

3. Можливість використання попередників активних трансмітерів у комплексі терапії (L-аргініну як донатора нітроксиду, натрію гідросульфідну як донатора сірководню) дозволяє розробляти нові методи лікування критичних станів, пов'язаних із політравмою, проте механізми їх дії і взаємодії потребують подальших досліджень.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. *Injuries and violence: the facts 2014 / World Health Organization, 2014 // http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149798/1/9789241508018_eng.pdf*
2. *Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. ATLS Subcommittee; American College of Surgeons' Committee on Trauma; International ATLS working group / Chapeau W., Al-khatib J., Haskin D. et al. // J. Trauma Acute Care Surg. — 2013. — 74(5). — P. 1363-1366. doi: 10.1097/TA.0b013e31828b82f5.*
3. *Critical care considerations in the management of the trauma patient following initial resuscitation / R.F. Shere-Wolfe, S.M. Galvagno, T.E. Grissom // Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. — 2012. — 20. — P. 68. doi: 10.1186/1757-7241-20-68.*
4. *Харкевич Н.Г. Клинико-патогенетические особенности закрытой черепно-мозговой травмы в аспекте стресса: Автореф... д-ра мед. наук: 14.00.28. — М., 1983. — 35 с.*
5. *Modification of endothelialbiology by acute and chronic stress hormones / Nickel T., Deutschmann A., Hanssen H. et al. // Microvasc. Res. — 2009. — 78. — P. 364-369.*

6. Goodwin J.E. Glucocorticoid-induced hypertension / Goodwin J.E., Geller D.S. // *Pediatr. Nephrol.* — 2012. — 27. — P. 1059-1066. doi: 10.1016/j.mvr.2009.07.008. Epub 2009 Aug 5.
7. Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys/ Strawn W.B., Bondjers G., Kaplan J.R. // *Circ. Res.* — 1991. — Vol. 68. — P. 1270-1279.
8. Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via beta1-adrenoceptor activation / Skantze H.B., Kaplan J., Pettersson K. et al. // *Atherosclerosis.* — 1998. — 136. — P. 153-161.
9. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications / Hsieh H.J., Liu C.A., Huang B., Tseng A.H., Wang D.L. // *J. Biomed. Sci.* — 2014. — 21. — P. 3. doi: 10.1186/1423-0127-21-3.
10. Shear-induced nitric oxide production by endothelial cells / Sriram K., Laughlin J.G., Rangamani P., Tartakovsky D.M. // *Biophys. J.* — 2016. — 111. — P. 208-221. doi: 10.1016/j.bpj.2016.05.034.
11. Oxidativestress in university students during examinations / Sivanová M., Zitanová I., Hlinciková L., Skodáček I., Trebatická J., Duracková Z. // *Stress.* — 2004. — V. 7. — P. 183-188.
12. Malyshev I.Y. Stress, adaptation, and nitric oxide / Malyshev I.Y., Manukhina E.B. // *Biochemistry (Mosc.)*. 1998. — 63. — P. 840-853.
13. Паршина С.С. Современные представления о биологических эффектах оксида азота и его роли в развитии кардиоваскулярной патологии / С.С. Паршина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2006. — № 1. — С. 88-94.
14. Зозуля Ю.А. Церебральный вазоспазм после субарахноидальной геморрагии. Молекулярные аспекты эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) / Ю.А. Зозуля, Л.Н. Сенько // *Укр. нейрохірург. журнал.* — 2001. — № 1. — С. 3-16.
15. Crestani C.C. Emotional stress and cardiovascular complications in animal models: A review of the influence of stress type / C.C. Crestani // *Front. Physiol.* — 2016 — 7. — P. 251. doi: 10.3389/fphys.2016.00251.
16. Kellerová E. Variability and reactive changes of the peripheral blood flow, blood pressure and of the electrical behavior of the heart / E. Kellerová // *Act. Nerv. Super. Rediviva.* — 2013. — 55. — P. 113-124. ISSN 1337-933X.
17. Risk of acute myocardial infarction after the death of a significant person in one's life: the Determinants of Myocardial Infarction Onset Study / Mostofsky E., Maclure M., Sherwood J.B. et al. // *Circulation.* — 2012. — 125. — P. 491-496. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.061770. Epub 2012 Jan 9.
18. Nalivaiko E. Animal models of psychogenic cardiovascular disorders: what we can learn from them and what we cannot / E. Nalivaiko // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2011. — 38. — P. 115-125.
19. Emotional stressors trigger cardiovascular events / Schwartz B.G., French W.J., Mayeda G.S. et al. // *Int. J. Clin. Pract.* — 2012. — 66. — P. 631-639. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02920.x.
20. An unusual reason for severe bradycardia leading to cardiac arrest during general anaesthesia: a case report / Struzkova K., Stourac P., Kanovsky J. et al. // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* — 2014. — 158. — P. 659-661. doi: 10.5507/bp.2013.005. Epub 2013 Mar 22.
21. Y-Hassan S. A missed penalty kick triggered coronary death in the husband and broken heart syndrome in the wife / Y-Hassan S., Feldt K., Stålberg M. // *Am. J. Cardiol.* — 2015. — 116. — P. 1639-1642. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.08.033. Epub 2015 Sep 3.
22. An emotional stress as a trigger for reverse Takotsubo cardiomyopathy: a case report and literature review / Barbaryan A., Bailuc S.L., Patel K. et al. // *Am. J. Case Rep.* — 2016. — 17. — P. 137-142. PMID: 26946334.
23. Targeting vascular (endothelial) dysfunction / Daiber A., Steven S., Weber A. et al. // *Br. J. Pharmacol.* — 2016. — doi: 10.1111/bph.13517.
24. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе / Е.В. Шляхто, О.А. Беркович, Л.Б. Беляева и др. // *Международ. неврол. журнал.* — 2002. — № 3. — С. 9-13.
25. Stress incardiovascular diseases / Esch T., Stefano G.B., Frichione G.L., Benson H. // *Med. Sci. Monit.* — 2002. — V. 8. — P. 93-101.
26. Sander M. Neural mechanisms in nitric-oxide-deficient hypertension / M. Sander, R.G. Victor // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 1999. — Vol. 8. — P. 61-73.
27. Nifedipine-sensitive bloodpressure component in hypertensive models characterized by high activity of either sympathetic nervous system or renin-angiotensin system / Zicha J., Dobešová Z., Behuliak M., Pintérová M., Kuneš J., Vaněčková I. // *Physiol. Res.* — 2014. — Vol. 63. — P. 13-26. PMID: 24397813.
28. Nitric oxide as an indicator for severity of injury in polytrauma / E. Beitl, A. Banasova, M. Vlcek, D. Mikova, V. Hampl // *Bratislava Medical Journal.* — 2016. — Vol. 116, № 4. — P. 217-220. PMID: 27075385.
29. Нетлюх А.М. Динаміка показників рівня аргініну при геморагічному інсульті, зумовленому розривами артерійних аневризм судин головного мозку / А.М. Нетлюх // *Львівський мед. часопис — Acta Medica Leopoliensia.* — 2013. — № 2. — С. 4-7.
30. Zhao Y. Endothelial nitric oxide synthase-independent release of nitric oxide in the aorta of the spontaneously hypertensive rats / Zhao Y., Vanhoutte P.M., Leung S.W.S. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2012. — 344. — P. 15-22. doi: 10.1124/jpet.112.198721. Epub 2012 Sep 24.
31. Regulatory effect of hydrogen sulfide on vascular collagen content in spontaneously hypertensive rats / Zhao X., Zhang L.K., Zhang C.Y. et al. // *Hypertens. Res.* — 2008. — 31. — P. 1619-1630. doi: 10.1291/hypres.31.1619.
32. Captopril partially decreases the effect of H₂S on rat blood pressure and inhibits H₂S-induced nitric oxide release from S-nitrosoglutathione / Drobna M., Misiak A., Holland T. et al. // *Physiol. Res.* — 2015. — 64. — P. 479-486. PMID: 25470515.
33. Cacanyiova S. The Role of Hydrogen Sulphide in Blood Pressure Regulation / S. Cacanyiova, A. Berenyiova, F. Kristek // *Physiol. Res.* — 2016. — 65 (Suppl. 3). — P. 273-289. — PMID: 27775417.
34. Microglial cells in neurodegenerative disorders / Wojtera M., Sikorska B., Sobow T., Liberski P.P. // *Folia Neuro-pathol.* — 2005. — Vol. 43. — P. 311-321.
35. Chen X. Production of the neuromodulator H₂S by cystathionine beta-synthase via the condensation of cysteine and homocysteine / Chen X., Jhee K.H., Kruger W.D. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 52082-52086. doi: 10.1074/jbc.C400481200.

36. The vasorelaxant effect of H_2S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener / Zhao W., Zhang J., Lu Y., Wang R. // *EMBO J.* — 2001. — Vol. 20. — P. 6008-6016. doi: 10.1093/emboj/20.21.6008.
37. Hydrogen sulphide is involved in testosterone vascular effect / Bucci M., Mirone V., Di Lorenzo A. et al. // *Eur. Urol.* — 2009. — Vol. 56. — P. 378-383. doi: 10.1016/j.eururo.2008.05.014. Epub 2008 May 22.
38. Hydrogen sulfide protects HT22 neuronal cells from oxidative stress / Kimura Y., Dargusch R., Schubert D., Kimura H. // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2006. — Vol. 8. — P. 661-670. doi: 10.1089/ars.2006.8.661.
39. Hydrogen sulfide is a novel mediator of lipopolysaccharide-induced inflammation in the mouse / Li L., Bhatia M., Zhu Y.Z. et al. // *FASEB J.* — 2005. — Vol. 19. — P. 1196-1198.
40. Role of hydrogen sulfide in cecal ligation and puncture-induced sepsis in the mouse / Zhang H., Zhi L., Moore P.K., Bhatia M. // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* — 2006. — Vol. 290. — P. 1193-1201. doi: 10.1152/ajplung.00489.2005.
41. Hydrogen sulfide and acute lung injury / Song et al. // *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* — Vol. 5, Issue 12. — 2016. — P. 367-386. doi: 10.20959/wjpps201612-7760.
42. H_2S protecting against lung injury following limb ischemia-reperfusion by alleviating inflammation and water transport abnormality in rats / Qi Q.Y., Chen W., Li X.L., Wang Y.W., Xie X.H. // *Biomed. Environ. Sci.* — 2014. — 27(6). — P. 410-418. doi: 10.3967/bes2014.070.
43. Sodium Hydrosulphide alleviates remote lung injury following limb traumatic injury in rats / Ning J., Mo L., Zhao H. et al. // *PLoS One.* — 2013. — 8(3). — e59100.
44. Exogenous hydrogen sulfide restores cardiac function after trauma-hemorrhagic shock by inhibiting mitochondrial apoptosis / Lu Yang, Jiayan Lin, Xiaoyong Zhao et al. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2016. — 9(3). — P. 5563-5573. ISSN: 1940-5901/ IJCEM0019352.
45. Role of oxidative stress in age-related reduction of NO-cGMP-mediated vascular relaxation in SHR / Payne J.A., Reckelhoff J.F., Khalil R.A. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2003. — 285. — P. 542-551.
46. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? / I. Bernatova // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — PubMed: 598271.
47. Vascular aging: chronic oxidative stress and impairment of redox signaling—consequences for vascular homeostasis and disease / Bachschmid M.M., Schildknecht S., Matsui R. et al. // *Ann. Med.* — 2013. — 45. — P. 17-36. doi: 10.3109/07853890.2011.645498. Epub 2012 Mar 1.
48. Enhanced nitric oxide generation from nitric oxide synthases as the cause of increased peroxynitrite formation during acute restraint stress: Effects on carotid responsiveness to angiotensinergic stimuli in type-1 diabetic rats / Moreira J.D., Pernomía N.L., Gomes M.S. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2016. — V. 783. — P. 11-22. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.04.050. Epub 2016 Apr 23.
49. Said M.A. Effect of noise stress on cardiovascular system in adult male albino rat: implication of stress hormones, endothelial dysfunction and oxidative stress / Said M.A., El-Gohary O.A. // *Gen. Physiol. Biophys.* — 2016. — 35. — P. 371-377. doi: 10.4149/gpb_2016003. Epub 2016 May 13.

Отримано 12.01.2018 ■

Матолинець Н.В.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Роль газотрансмиттеров в патогенезе органной дисфункции при политравме

Резюме. В статье приведен обзор современных данных о роли газовых трансмисмиттеров в патогенезе органной дисфункции при политравме в свете теории стресса. Известно, что система образования нитрооксида (NO) является стресслимитирующей системой. Механизмы, вовлеченные в развитие стрессиндуцированных реакций, включают увеличение активности симпатической нервной системы, перегрузку глюкокортикоидами и изменение эндотелиальной функции включительно с уменьшением биодоступности NO. Все это коррелирует с выраженностью клинического симптомокомплекса в течение травматической болезни. Окислительный стресс является важной детерминантой в развитии эндотелиальной дисфункции. Реактивные формы кислорода меняют и гидросульфидопосредствованные механизмы, которые влияют на сигнальные пути эндотелия. Сероводород (H_2S) имеет уникальный механизм действия на сосуды, играет роль защитника нейронов от окислительного стресса. В физиологических концентрациях NO также выступает как антиоксидант, который тормозит развитие свободнорадикальных реакций. Существуют сообщения о перекрестных взаимодействиях между H_2S и NO, которые формируют нитрозотиоловый комплекс, представляющий собой

новый путь передачи сигналов и являющийся важным фактором формирования защитных и патологических реакций организма на действие острых стрессовых факторов. В настоящее время ведется активный поиск эффективных средств прогноза течения тяжелых травм и коррекции факторов вторичного повреждения органов (головного мозга, легких, почек), которое приводит к развитию полиорганной недостаточности. Зависимость продукции нитрооксида от тяжести травмы, а также его мультимодальное влияние на разные звенья патогенеза осложнений, связанных со стрессовой реакцией организма, позволяют утверждать, что уровень NO и его метаболитов представляет собой вспомогательный маркер прогноза течения политравмы. Возможность использования предшественников активных газовых трансмисмиттеров в комплексе терапии (L-аргинина как донатора нитрооксида, натрия гидросульфида как донатора H_2S) позволяет разработать новые методы лечения критических состояний при политравме, однако механизмы их действия и взаимодействия нуждаются в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: политравма; полиорганная недостаточность; газовые трансмисмиттеры; нитрооксид; гидроген сульфид; обзор

N.V. Matolinets

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Role of gaseous transmitters in the pathogenesis of organ dysfunction in multiple trauma

Abstract. The review of modern data about the role of gaseous transmitters in multiple trauma patients with regard to the theory of stress and pathogenesis of major complications is presented. It is known that the system of nitric oxide (NO) production is the stress-limiting system. Mechanisms responsible for the development of stress-induced reactions include both the increase of sympathetic nervous system activity, glucocorticoid overload that correlates with severity of clinical symptoms, and the change of endothelial function, including the reduction of NO bioavailability. Oxidative stress is an important determinant of endothelial dysfunction development. The reactive oxygen species also change hydrogen sulfide-related mechanisms, which influence the signaling pathways of endothelium. The hydrogen sulfide (H₂S) has a unique mechanism of action on vessels, protects neurons from oxidative stress. NO also acts as an antioxidant that inhibits free-radical reactions in physiological conditions. There are reports about cross reactions between H₂S and

NO that form a nitrosothiol complex, which acts as a new way of signal transmission and is an important factor of forming protective and pathological reactions to the action of acute stress factors. Currently, an active search is being conducted for effective prognosticators of multiple trauma outcomes and means to correct secondary organ damage (cerebrum, lungs, kidneys) that can result in multiple organ failure. The dependence of NO production on trauma severity, as well as its multimodal impact on complications pathogenesis in relation to the stress reaction allows considering it as prognostic marker of multiple trauma outcome. The use of active gaseous transmitter precursors (L-arginine as NO donator, sodium hydrosulfide as H₂S donator) allows elaborating new treatment modalities for critically ill patients with multiple injuries, although the mechanisms of their action and interactions need further research.

Keywords: multiple trauma; multiple organ failure; gaseous transmitters; nitric oxide; hydrogen sulfide; review