

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА – СВИДЕТЕЛЬСТВО СНИЖЕННОЙ ДЕЕСПОСОБНОСТИ НИТРОКСИДА?

В.И. Петухов ^{1*}, Л.Х. Баумане ²

¹ Владимирский государственный университет, г. Владимир, Россия

² Латвийский институт органического синтеза, г. Рига, Латвия

РЕЗЮМЕ. Представлена гипотеза, с помощью которой авторы пытаются объяснить происхождение сидеропенических симптомов у пациентов с различными формами железодефицитных состояний (ЖДС).

Под наблюдением находилось 116 здоровых лиц (32 мужчины и 84 женщины в возрасте от 17 до 78 лет), у которых была обнаружена корреляция (Pearson) между интенсивностью сигнала NO-радикала на ЭПР-спектрограмме и уровнем ферритина в сыворотке крови (критерий обеспеченности железом): $r = 0,57$ ($p < 0,05$). Спектрометрические исследования сделаны методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с использованием диэтилтиокарбамата (ДЭТК) *in vitro* (в качестве ловушки).

Проблема надежной диагностики ЖДС приобретает ещё большее значение в связи с вероятной зависимостью биодоступности оксида азота (NO) от уровня железа в организме. Существование такой зависимости можно допустить, если принять во внимание современную концепцию о трехкомпонентной системе (NO, свободные тиолы, негемовое железо). Эта биосистема существует в клетке как постоянный источник монооксида азота, точнее, его наиболее реактогенных форм: нитрозония (NO⁺) и нитроксила (NO⁻ или HNO).

Известно, что слабость скелетных мышц является патогномичным симптомом железодефицитной анемии. Кроме того, при ЖДС можно наблюдать ухудшение коронарного кровотока (в результате нарушения перистальтики коронарных сосудов) и снижение сократительной способности миокарда, а также ослабление тонуса и перистальтических сокращений полых мышечных органов.

Согласно гипотезе авторов, все типичные проявления ЖДС (регенеративные нарушения, мышечная слабость, когнитивные расстройства, *pica chlorotica* и др.) могут объясняться функциональной недостаточностью нитроксида. В основе предложенной гипотезы лежит идея синхронизации (критичности) процессов, обеспечивающих посредническую функцию монооксида азота.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксид азота (NO), железодефицитные состояния (ЖДС), ЭПР-спектроскопия.

ВВЕДЕНИЕ

Клиническую картину железодефицитных состояний (ЖДС) отличает не только многообразие и «экзотичность» симптомов (например, *pica chlorotica*), но и отсутствие бесспорных толкований возможного происхождения этих симптомов. Например, для объяснения мышечной слабости – одного из наиболее характерных признаков ЖДС, обычно ссылаются на многочисленное семейство Fe-содержащих ферментов, активность которых, якобы, напрямую зависит от уровня железа в организме. Однако, несмотря на «живучесть» этой гипотезы, существующей уже не один десяток лет, так и не удалось получить её бесспорное подтверждение.

Следуя этой концепции, трудно понять, почему даже при умеренном Fe-дефиците, когда уровень гемоглобина ещё в пределах нормы (а на его поддержание расходуется не менее 70–75% от общего количества железа), Fe-содержащие ферменты, потребность которых в этом металле менее 1%, уже испытывают (если судить по появлению мышечной слабости) недостаток железа?

Почему не все Fe-зависимые ферменты одинаково чувствительны к дефициту железа, например, каталаза, содержание которой может оставаться неизменным даже при выраженном недостатке железа?

Немало противоречий можно обнаружить и в объяснении причин когнитивных и регенера-

* Адрес для переписки:

Петухов Валерий Иванович

E-mail: vip-val@yandex.ru

торных нарушений, присущих ЖДС, которые нередко связывают с «тканевой гипоксией», определяемой зачастую «на глаз» (без всяких дополнительных уточнений).

Поэтому поиск новых подходов в объяснении генеза клинических признаков ЖДС вполне оправдан.

Ц е л ь р а б о т ы – представить один из таких подходов (в качестве гипотезы).

Железодефицитные состояния условно делят на явный – железодефицитная анемия (ЖДА), и скрытый (латентный) дефицит железа (ЛДЖ). Последний диагностируют при нормальных показателях гемоглобина (Hb) и эритроцитов в крови, но сниженном уровне сывороточного ферритина ($< 15\text{--}30$ нг/мл) и увеличенном содержании в крови растворимого рецептора к трансферрину (sTfR) $> 8,5$ мг/л. Клиническая манифестация ЖДС может быть представлена в виде следующих основных групп сидеропенических симптомов.

1. Снижение сократительной способности мышечной ткани (независимо от вида мускулатуры). Признак характерен для ЖДА и не встречается при других анемиях.

2. Нарушение регенерации покровных тканей (кожа и её придатки, слизистая желудочно-кишечного тракта и др.), когда убыль клеток (апоптоз) в количественном отношении превосходит клеточную репродукцию.

3. Когнитивные расстройства (патогномичны для ЖДС).

4. Извращение вкуса и обоняния (pica chlorotica). Тесная связь этих симптомов с ЖДА используется в дифференциальной диагностике анемий.

Признаки гемодинамических нарушений (тахикардия даже при незначительной физической нагрузке, головокружение, головная боль, обмороки и др.), присущие не только ЖДС, но и всем без исключения анемическим синдромам, не включены в этот перечень, так как имеют общую и понятную причину – гемодилюцию.

Представленные четыре группы патогномичных сидеропенических симптомов выглядят разнородными только на первый взгляд. Все они (по крайней мере, предположительно) могут иметь единое происхождение (общий патогенез), в основе которого, возможно, лежит недостаточная дееспособность монооксида азота, причинно связанная с ЖДС. Аргументы в пользу такого предположения для каждой из групп приводятся ниже, как и один из возможных ответов на во-

прос, как функциональная активность оксида азота зависит от уровня железа в организме.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 116 человек (32 мужчины и 84 женщины), в возрасте 17–78 лет (медиана 20 лет), большинство из них (93 чел.) – студенты университета (г. Владимир).

Получение образца эпидермальных клеток для ЭПР-спектроскопии, которое происходило с обязательного добровольного согласия исследуемых, сводилось к следующему. В затылочной области непосредственно у кожи волосистой части головы отрезали пучок волос (длиной 2 см и толщиной 0,5 см) и помещали его в инсулиновый шприц с раствором диэтилтиокарбамата (ДЭТК) (40 мг ДЭТК на 0,4 мл физиологического раствора), присутствие которого способствует образованию парамагнитных монокислотных комплексов железа (МНКЖ). Образец инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем замораживали в жидком азоте при $t = -196$ °С. После замораживания столбики с биосубстратом извлекали из шприца и помещали в кварцевый сосуд Дьюара с жидким азотом в резонаторе ЭПР-спектрометра (Radiopan, Польша). Типичный сигнал МНКЖ-ДЭТК, который регистрируется при $t = -196$ °С, характеризуется значениями $g_{\parallel} = 2,02$ и $g_{\perp} = 2,035$ с триплетной сверхтонкой структурой. По интенсивности третьей (высокопольной) компоненты определяли в образце количество NO-радикалов. Результат выражали в условных единицах (u) в расчёте на 1 г субстрата (Vanin et al., 2004). У всех испытуемых исследовали кровь (общий анализ) и уровень ферритина в сыворотке.

Для измерения сывороточного ферритина использовали стандартный метод (ELISA).

Статистический анализ проводили с помощью стандартных пакетов компьютерных статистических программ Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень гемоглобина (Hb) в общей группе колебался от 93 до 178 г/л (в среднем 133,8 г/л), содержание ферритина в сыворотке – от 0,6 до 231 нг/мл (в среднем 33,5 нг/мл).

Другие показатели гемограммы (число эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) были в пределах нормы. У 80 человек (69%) были выявлены железодефицитные состояния. В том числе: у 12 человек (10,3%) – ЖДА, у 68 (58,7%) – ЛДЖ, у 36

испытуемых (31%) отклонений от нормы не обнаружено.

Для того чтобы выяснить, как связаны между собой интенсивность ЭПР-сигнала нитроксида и обеспеченность организма железом (которую оценивали наряду с другими клиническими

Уровень ферритина в сыворотке крови, нг/мл ($M \pm m$)	20,5 \pm 1,2
Средняя высота NO-пика, u ($M \pm m$)	33,5 \pm 3,7
Корреляция (Pearson) между NO и уровнем ферритина r ($n=116$)	0,57 ($p < 0,05$)

Как свидетельствуют полученные данные, величина NO-пика на ЭПР-грамме имеет линейную позитивную зависимость от обеспеченности организма железом (критерий Fe-обеспеченности – уровень сывороточного ферритина). Этот факт был обнаружен авторами ранее при меньшем количестве наблюдений ($n = 50$) и несколько меньшем значении коэффициента r ($r = 0,49$; $p < 0,05$) (Petukhov et al., 2012). Показательно, что увеличение размера выборки в данном случае привело к возрастанию r , что может служить дополнительным подтверждением достоверности этой линейной связи.

Известно, что NO является короткоживущей молекулой, срок жизни которой измеряется миллисекундами. Зная это, трудно объяснить способность NO выполнять колоссальный объём работы в качестве универсального менеджера. Поэтому резонно допустить существование биологического механизма, придающего посреднической деятельности нитроксида долговременный характер.

На роль такого «механизма», по мнению А.Ф. Ванина и соавт. (Vanin et al., 2004), может претендовать постоянно действующая в клетке трёхкомпонентная химическая система, состоящая из NO, негемового Fe²⁺ и низкомолекулярных тиолов. В этой системе в режиме автокатализа (по типу реакции Белоусова–Жаботинского) происходит взаимотрансформация образующихся в ней S-нитрозотиолов (RS-NO) и динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) с тиолсодержащими лигандами в мононуклеарной [(RS)₂Fe(NO)₂] – М-ДНКЖ и бинуклеарной [(RS)₂Fe₂(NO)₄] – Б-ДНКЖ формах.

При достаточном поступлении необходимых компонентов (NO, тиолы, Fe²⁺) система становится долговременным и дистантным (если речь идёт о циркулирующих клетках) источником оксида азота, точнее его ионизированных и более реактогенных форм – нитрозония (NO⁺) и нитроксила (NO⁻), которые способны активиро-

признаками по уровню сывороточного ферритина), был сделан анализ возможных линейных корреляций (Pearson) между этими параметрами.

Исследуемая группа – здоровые + ЖДС ($n=116$).

Результаты анализа представлены ниже.

вать мембранные АТФазы за счёт S-нитрозирирования тиоловых групп в их белковых молекулах и вызывать сдвиги в металлолигандом гомеостазе (МЛГ), например, кальция (Ca) (Tocchetti et al., 2007; Lancel et al., 2009).

Вместе с тем автоколебательный режим функционирования указанных систем, если он происходит в нормальных условиях (т.е. при достаточной плотности их распределения в цитозоле), должен неизменно приводить к синхронизации колебаний или, используя терминологию теории самоорганизованной критичности (Вак, 1996), – к критическому состоянию системы осцилляторов. Одним из критериев, по которому судят о нахождении осцилляторной системы в *критическом* состоянии, является параметр ветвления σ (branching parameter). Значения σ демонстрируют характер распространения возбуждения (энергии) в сети осцилляторов. В критическом (синхронизированном) состоянии $\sigma = 1$ (т.е. возбуждение передаётся в среднем одному соседнему осциллятору). Наряду с *критическим* существуют *докритическое* ($\sigma < 1$) и *надкритическое* ($\sigma > 1$) состояния, в которых может находиться система, функционируя при этом в режиме десинхронизации.

Можно допустить, что дефицит железа в организме, способный приводить к уменьшению числа RS-NO \leftrightarrow ДНКЖ-осцилляторов, станет причиной перехода системы в докритическое состояние ($\sigma < 1$) с закономерным снижением дееспособности NO.

На реальность таких событий указывают результаты наших наблюдений, в которых было установлено, что уровень NO (по данным ЭПР-спектроскопии) в эпидермальных клетках (волосы) при ЖДС достоверно снижен (Petukhov et al., 2012). В пользу этого предположения свидетельствует и обнаруженная заметная положительная корреляция: $r = 0,57$ ($p < 0,05$) между уровнем ферритина в сыворотке (основного показателя

обеспеченности железом) и величиной NO-сигнала на ЭПР-спектрограмме.

Клиническим аналогом надкритического состояния ($\sigma > 1$) следует, по-видимому, считать передозировку нитратов и связанное с этим резкое снижение сосудистого тонуса, а также коллапс при всех видах шока, вызванный гиперпродукцией NO индуцибельной NO-синтазой (iNOS). Интересно, что применение раствора метиленового синего для купирования шока, который связывает излишек нитроксида, помогает восстановить тонус и нормальную перистальтику сосудов, возможно за счёт реставрации критического или близкого к нему состояния системы RS-NO \leftrightarrow ДНКЖ-осцилляторов.

Весьма вероятно, что функционирование системы (RS-NO \leftrightarrow ДНКЖ)-осцилляторов вблизи критического уровня ($\sigma = 1$) обеспечивает нормальное мышечное сокращение и расслабление не только миоцитов кровеносных сосудов, но и кардиомиоцитов. Это предположение нуждается в пояснении.

Известно, что для реализации мышечного сокращения необходимы не только АТФ, но и ионы Ca^{2+} , трансмембранный трафик которых обеспечивают сразу несколько мембранных насосов: Са-АТФазы плазматической мембраны и (эндо)саркоплазматического ретикулума (SERCA), риадиноновый рецептор (RyR), Na/Ca-обменник, зависимый от Na/K-АТФазы, и др. При этом нормальную (синхронную) работу этих насосов может в значительной степени определять достаточная продукция (NO $^+$ /NO $^-$)-ионов.

Современное представление о природе сердечного автоматизма допускает существование двух синхронно работающих осцилляторов, генерирующих электрический потенциал (ЭП) в клетках пейсмейкерах и кардиомиоцитах. Это так называемые «мембранные часы» в наружной мембране клетки и «кальциевые часы» в мембране саркоплазматического ретикулума (СР). Генерацию ЭП обеспечивают активные трансмембранные перемещения ионов Ca^{2+} с участием уже упомянутых кальциевых помп, работающих, по мнению исследователей, в автоматическом режиме (Lakatta et al., 2003; Maltsev, Lakatta; 2007). Роль пейсмейкера в этом процессе отводится «кальциевым часам», взаимоотношения которых с «мембранными» часами строятся по принципу подчинения. Нельзя исключить, однако, что функция водителя ритма (параметра порядка) может принадлежать (NO $^+$ /NO $^-$)-

генерирующей системе (RS-NO \leftrightarrow ДНКЖ)-осцилляторов. Цепь возможных событий при этом представляется следующей.

Образование в режиме автоколебаний NO $^+$ /NO $^-$ ионов вызывает синхронное и попеременное S-нитрозирование тиолов в молекулах Са-АТФазы и RyR2 с последующей индукцией трансмембранного трафика Ca^{2+} . Это приводит к появлению потенциала действия (ПД) и чередованию мышечного сокращения (активация RyR2 и выход Ca^{2+} из СР в цитозоль) и миорелаксации (активация SERCA и обратное закачивание Ca^{2+} из цитозоля в СР).

В этом случае рабочий ритм «кальциевых» и «мембранных» часов будет зависеть от синхронного («залпового») появления в клетке достаточного количества NO $^+$ /NO $^-$ для S-нитрозирования белков в структуре мембранных насосов и полноценного трансмембранного трафика Ca^{2+} . Необходимым условием для реализации этих событий является синхронизация автоколебаний (или критическое состояние) системы (RS-NO \leftrightarrow ДНКЖ)-осцилляторов.

Представление о критическом состоянии системы (NO $^+$ /NO $^-$)-генерирующих осцилляторов помогает более глубокому пониманию лечебного эффекта нитратов (в частности, нитроглицерина). Не секрет, что антиангинальное действие последнего как донатора NO практически всегда связывают с вазодилатацией, не упоминая при этом известный инотропный эффект нитроглицерина, который вряд ли ограничивается только кардиомиоцитами и, возможно, проявляет себя в сосудистых миоцитах.

Понятно, что дополнительное поступление молекул монооксида азота с нитратами приводит к увеличению концентрации (NO $^+$ /NO $^-$)-генерирующих осцилляторов в цитозоле, способствуя тем самым спонтанному переходу системы в критическое состояние («подстройка» системы или синхронизация), и, следовательно, к нормальному (синхронному) трафику Ca^{2+} ионов в миоцитах сосудов. При этом не только восстанавливается полноценное расслабление, но и (что не менее важно) сокращение мышечных клеток (нормализация сосудистой перистальтики как необходимого условия для эффективной перфузии ишемизированного участка миокарда).

Появление докритического состояния ($\sigma < 1$) в работе системы (RS-NO \leftrightarrow ДНКЖ)-осцилляторов при атеросклерозе вполне ожидаемо в наиболее поражённых участках сосудистой сети.

Именно для этих участков добавление внешнего NO (нитроглицерин) наиболее актуально, так как помогает изменить состояние системы, делая его критическим.

Известно, что с появлением ЖДА у больных стенокардией заметно возрастает число приступов загрудинных болей (как и суточная доза нитроглицерина). Но уже через несколько дней после начала приёма Fe-содержащих препаратов эти приступы появляются реже, хотя уровень Hb ещё остаётся ниже нормы. Железо, будучи важнейшим компонентом (RS-NO \leftrightarrow ДНКЖ)-автоколебательной системы, способно, по-видимому, оказавшись в дефиците, стать причиной десинхронизации (докритического состояния) в работе этой системы. Поэтому ангиангинальный (синхронизирующий) эффект препаратов железа, опережает восстановление нормального уровня Hb.

Косвенным подтверждением волновой (автоколебательной) природы событий, происходящих в матриксе кардиомиоцита, могут служить клинические наблюдения, в которых ангиангинальный синдром у больных ИБС удавалось купировать без дополнительного введения NO (за счёт нитратов). Это оказалось возможным при использовании в клинике (уже более 10 лет) электромагнитных колебаний терагерцевого диапазона (от 100 ГГц до 10 ТГц) на частотах молекулярного спектра NO (Parshina et al., 2013). По мнению авторов, купирование болевого синдрома, скорее всего, связано с повышением дееспособности нитроксида за счёт удлинения его активной посреднической деятельности. Нельзя исключить, что терагерцевые волны способствуют синхронизации (NO⁺/NO⁻)-генерирующих осцилляторов, т.е. переходу системы из докритического в критическое состояние.

В сокращении/расслаблении скелетной мускулатуры критические процессы играют, по-видимому, не меньшую роль, чем в гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах. Отсутствие заданного ритма сокращений/расслаблений не исключает синхронизацию автоколебаний как необходимого условия для нормального Ca²⁺-трафика в скелетных миоцитах. Поэтому дефицит железа в организме может стать причиной перехода системы в докритическое состояние с неизбежным снижением контрактильной функции скелетной мускулатуры.

Характерные для ЖДС нарушения регенерации покровных тканей, вероятнее всего, связаны с двумя факторами.

1. Проапоптотический эффект пероксинитрита (ONOO⁻), повышенное содержание которого (по уровню нитротирозина) было обнаружено при дефиците железа (Dong et al., 2005).

2. Уменьшение антиапоптотической активности ионов нитрозония (NO⁺) из-за вызванной Fe-дефицитом недостаточной продукции NO⁺ в докритическом состоянии системы.

Антиапоптотический эффект NO⁺ объясняют его способностью S-нитрозировать цистеин в каталитическом центре каспаз (участников апоптоза), что приводит к инактивации указанных энзимов. Было показано, что NO⁺ способен ингибировать семь видов рекомбинантных каспаз (Li et al., 1997). Об активации апоптоза при ЖДС может свидетельствовать повышенный выход цитохрома-С из митохондрий кардиомиоцитов, а также увеличенное содержание у Fe-дефицитных крыс в этих клетках кавеолина-1 (маркера апоптоза) (Dong et al., 2005). Все эти наблюдения могут указывать на возможную связь докритического состояния системы осцилляторов при ЖДС с нарушенной регенерацией покровных тканей.

Появление когнитивных расстройств на фоне недостаточной продукции NO хорошо известно. По мнению авторов обзора, (Шупик и др., 2011) (цит.) «NO обеспечивает выделение нейротрансмиттеров в ЦНС, участвующих в синаптической передаче и в формировании долговременных операционных связей между нейронами, – синаптическое потенцирование, лежащее в основе обучения и памяти». В экспериментах на крысах было показано, что нитроксид способен предотвращать появление когнитивных расстройств при нейродегенеративных повреждениях головного мозга (Манухина и др., 2008).

Таким образом, нельзя исключить, что снижение NO-эффективности (докритическое состояние) на фоне Fe-дефицита играет существенную роль в возникновении когнитивных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Связь между оксидом азота и функцией обонятельного мозга изучена недостаточно и нуждается в дальнейшем исследовании.

Однако имеющиеся данные о значительном содержании NO в обонятельной луковице (Varner et al., 1995) и участии оксида азота в образовании обонятельной памяти позволяют сделать следующее предположение. Дефицит железа, способствуя переходу системы осцилляторов

в докритическое состояние, вызывает функциональную недостаточность NO, которая лежит в основе обонятельных и вкусовых расстройств.

Итак, идея синхронизации (критичности) процессов, обеспечивающих посредническую функцию монооксида азота, допускает (в качестве гипотезы) новую интерпретацию сидеропенических симптомов у пациентов с ЖДС.

ЛИТЕРАТУРА

Манухина Е.Б., Пшеничкова М.Г., Горячева А.В., Хоменко И.П., Машина С.Ю., Покидышев Д.А., Мальшев И.Ю. Роль оксида азота в предупреждении когнитивных нарушений при нейродегенеративном повреждении мозга у крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008, 10: 371–375.

Шупик М.А., Ванин А.Ф., Алесенко А.В. Взаимодействие сигнальной системы оксида азота со сфингомиелиновым циклом и пероксидным окислением при проведении токсического сигнала фактора некроза опухоли α в условиях ишемии-реперфузии. Биохимия. 2011, 76(11):1489–1504.

Bak P. How Nature Works. The science of self-organized criticality. Copernicus, New York, 1996.

Dong F., Zhang X., Culver B., Chew H.G., Kelley R.O., Ren J. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome *c* release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. Clinical Science. 2005; 109: 277–286.

Lakatta E.G., Maltsev V.A., Bogdanov K.Y., Stern M.D.,

and Vinogradova T.M. A Critical factor for cardiac pacemaker cell dominance. Circ. Res. 2003; 92: e45–e50.

Lancel S., Zhang J., Evangelista A., Trucillo M.P., Tong X., Siwik D.A., et al. Nitroxyl activates SERCA in cardiac myocytes via glutathiolation of cysteine 674. Circ Res. 2009, 104:720–723.

Li J., Billiar T.R., Talanian R.V., and Kim Y.M. Nitric oxide reversibly inhibits seven members of the caspases family via S-nitrosylation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997, 240 (2): 419–424.

Maltsev V.A., and Lakatta E.G. Normal heart rhythm is initiated and regulated by an intracellular calcium clock within pacemaker cells. Heart Lung Circ. 2007, 16:335–348.

Parshina S.S., Afanasjeva T.N., Tupikin V.D., Kirichuk V.F., Ostrovsky N.V., Vodolagin A.V. Nitric oxide and terahertz radiation: perspectives of clinical use. In book: New Information Technology in Medicine, Pharmacology, Biology and Ecology, IT+M&E Press, Yalta-Gurzuf. 2013, 112–115.

Petukhov V.I., Bauman L.K., Reste E.D., Zvagule T., Romanova M.A., Shushkevich N.I., et al. Diagnosis of nitrosative stress by quantitative EPR-spectroscopy of epidermal cells. Bull. Exp. Biol. and Med. 2012, 154(12):698–700.

Tocchetti C.G., Wang W., Froehlich J.P., Huke S., Aon M.A., Wilson G.M., et al. Nitroxyl Improves Cellular Heart Function by Directly Enhancing Cardiac Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} Cycling. Circ. Res. 2007, 100:96–104.

Vanin A.F., Papina A.A., Serezhenkov V.A., Koppenol W.H. The mechanism of S-nitrosothiol decomposition catalyzed by iron. Nitric Oxide Biol Chem. 2004, 10:60–73.

Varner P.D., Beckman J.S. Nitric Oxide in the Nervous System. Ed. S.Vincent. London. 1995. 191–206.

CLINICAL SYMPTOMS OF IRON DEFICIENCY – EVIDENCE OF INCREASED DISABILITY NITROXIDE?

V.I. Petukhov¹, L.Kh. Bauman²

¹ Vladimir State University, Gorky str., 87, Vladimir, 600000, Russia

² Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles str., 21, Riga LV 1006, Latvia

ABSTRACT. The article presents a hypothesis, with the help of which the authors tries to explain the origin of sideropenic symptoms in patients with various forms of iron deficiency (ID).

For 116 subjects (32 males and 84 females aged 17 to 78), authors analyzed the correlation (Pearson) between the NO-radical signal intensity on the spectrogram and the serum ferritin level (as a body iron level criterion) correlation coefficient $r = 0,57$ ($p < 0,05$). Spectrometric measurements were made by the Electron Paramagnetic Resonance (EPR) method using diethylthiocarbamate (DETC) *in vitro* (as a «trap»).

The problem of reliable diagnosis of iron deficiency (ID) is becoming relevant in connection with the likely dependence of the bioavailability of nitric oxide (NO) on the body's level of iron. The existence of such a dependence is indicated by the modern concept about a three-component system (NO⁺ free thiols + non-heme Fe). This biosystem is in the cell as the permanent source of nitrogen monoxide, more precisely, its` of the most reactogenic forms: nitrosonium (NO⁺) and nitroxyl (NO⁻ or HNO).

It is known that the weakness of skeletal muscles is a pathognomonic symptom of Fe-deficient anemia. Besides one can be observed the deterioration of not only coronary blood flow (as a result of impaired peristalsis of coronary vessels) in these patients, but and the reduction contractile ability of the myocardium, as well as weakening of tonus and peristaltic contractions of the hollow muscular organs.

According to authors` hypothesis, all typical manifestations of ID (regenerative disorders, muscle weakness, cognitive disorders, pica chlorotica, etc.) should be explained by the functional insufficiency of nitroxide. At the heart of the hypothesis proposed by the authors is the idea of synchronization (criticality) of the processes providing the mediating function of nitrogen monoxide.

KEYWORDS: nitric oxide (NO), iron deficiency (ID), EPR spectroscopy.

REFERENCES

- Manuhina E.B., Pshennikova M.G., Goryacheva A.V., Homenko I.P., Mashina S.YU., Pokidyshev D.A., Malyshev I.YU. Rol' oksida azota v preduprezhdenii kognitivnyh narushenij pri nejrodegenerativnom povrezhdenii mozga u krys. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. 2008, 10: 371–375.
- SHupik M.A., Vanin A.F., Alesenko A.V. Vzaimodejstvie signal'noj sistemy oksida azota so sfingomielinovyim ciklom i peroksidnym okisleniem pri provedenii toksicheskogo signala faktora nekroza opuholi α v usloviyah ishemii-reperfuzii. *Biohimiya*. 2011, 76(11):1489–1504.
- Bak P. *How Nature Works. The science of self-organized criticality*. Copernicus, New York, 1996.
- Dong F., Zhang X., Culver B., Chew H.G., Kelley R.O., Ren J. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome *c* release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clinical Science*. 2005; 109: 277–286.
- Lakatta E.G., Maltsev V.A., Bogdanov K.Y., Stern M.D., and Vinogradova T.M. A Critical factor for cardiac pacemaker cell dominance. *Circ. Res.* 2003; 92: e45–e50.
- Lancel S., Zhang J., Evangelista A., Trucillo M.P., Tong X., Siwik D.A., et al. Nitroxyl activates SERCA in cardiac myocytes via glutathiolation of cysteine 674. *Circ Res.* 2009, 104:720–723.
- Li J., Billiar T.R., Talanian R.V., and Kim Y.M. Nitric oxide reversibly inhibits seven members of the caspases family via S-nitrosylation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 240 (2): 419–424.
- Maltsev V.A., and Lakatta E.G. Normal heart rhythm is initiated and regulated by an intracellular calcium clock within pacemaker cells. *Heart Lung Circ.* 2007, 16:335–348.
- Parshina S.S., Afanasjeva T.N., Tupikin V.D., Kirichuk V.F., Ostrovsky N.V., Vodolagin A.V. Nitric oxide and terahertz radiation: perspectives of clinical use. In book: *New Information Technology in Medicine, Pharmacology, Biology and Ecology*, IT+M&E Press, Yalta-Gurzuf. 2013, 112–115.
- Petukhov V.I., Baumane L.K., Reste E.D., Zvagule T., Romanova M.A., Shushkevich N.I., et al. Diagnosis of nitrosative stress by quantitative EPR-spectroscopy of epidermal cells. *Bull. Exp. Biol. and Med.* 2012, 154(12):698–700.
- Tocchetti C.G., Wang W., Froehlich J.P., Huke S., Aon M.A., Wilson G.M., et al. Nitroxyl Improves Cellular Heart Function by Directly Enhancing Cardiac Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} Cycling. *Circ. Res.* 2007, 100:96–104.
- Vanin A.F., Papina A.A., Serezhenkov V.A., Koppenol W.H. The mechanism of S-nitrosothiol decomposition catalyzed by iron. *Nitric Oxide Biol Chem.* 2004, 10:60–73.
- Varner P.D., Beckman J.S. *Nitric Oxide in the Nervous System*. Ed. S.Vincent. London. 1995. 191–206.