

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.36-008.6-002-092:612.014.464

ХОДОСОВСКИЙ
Михаил Николаевич

**ГАЗОТРАНСМИТТЕРЫ NO, H₂S И CO
В КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук
по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Минск, 2020

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный консультант:

Зинчук Виктор Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты:

Нечипуренко Наталия Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической патофизиологии нервной системы государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»

Чумак Анатолий Георгиевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных Белорусского государственного университета

Величко Магдалена Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры зоологии и физиологии человека и животных учреждения образования «Гродненский университет имени Янки Купалы»

Оппонирующая организация:

учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 19 февраля 2021 года в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел.: (017) 277 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Автореферат разослан «__» января 2021 года

Ученый секретарь совета Д 03.18.02
кандидат медицинских наук, доцент



И.Л.Котович

ВВЕДЕНИЕ

Выяснение механизмов компенсаторно-приспособительных реакций организма как на клеточно-тканевом, так и на молекулярном уровнях при ишемии и последующей реперфузии – актуальная проблема современной медицинской науки. Решение этой проблемы направлено на выявление эндогенных мишеней, воздействие на которые будет способствовать повышению устойчивости организма в целом, а также органов, подвергшихся ишемическому воздействию. Восстановление кровотока в ишемизированной ткани сопровождается развитием комплекса защитно-приспособительных и патологических реакций, результатом взаимодействия которых может быть гибель отдельных клеточных элементов и тяжелая функциональная недостаточность (синдром ишемии-реперфузии) [Sinning C. et al., 2017; Нечипуренко Н. И. и др., 2018; Del Re D. P. et al., 2019]. Синдром ишемии-реперфузии печени (ИРП) является ведущим механизмом дисфункции органа после трансплантации, резекций, а также геморрагического шока [Boteon Y. L. et al., 2017; Baker M. A. et al., 2018]. В развитии синдрома ИРП участвуют свободнорадикальные процессы, провоспалительные цитокины, индукторы апоптоза, регуляторы сосудистого тонуса и молекулы межклеточной адгезии [Jawad R. et al., 2017; Dar W. A. et al., 2019]. Повышенная генерация активных форм кислорода (АФК) в процессе ишемии-реперфузии способствует активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), ведущих в конечном счете к дезинтеграции клеточных и субклеточных мембранных структур [Tak E. et al., 2016; Kwon J. H. et al., 2019].

К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значении газотрансмиттеров монооксида азота (NO), сероводорода (H₂S) и монооксида углерода (CO) в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии [Zhang, Y. Q. et al., 2017; Misak A. et al., 2019; Wang Y. Z. et al., 2019]. Однако роль данных газотрансмиттеров при синдроме ИРП остается малоизученной, а имеющаяся информация – противоречивой. С одной стороны, показано, что NO может потенцировать окислительный стресс, образовывать мощные окислители (такие как пероксинитрит), что приводит гепатоциты к гибели при ИРП [Gao L. Et al., 2016]. С другой стороны, установлено, что NO способен улучшать процессы микроциркуляции, снижать миграцию лейкоцитов и вызываемые ими реперфузионные повреждения органа [Guan L. Y. et al., 2014]. Высокие уровни H₂S в плазме крови увеличивают риск гибели пациентов при септическом шоке, который сопровождается тяжелым окислительным стрессом и дисфункцией органов [Kořir M., Podbregar M., 2017]. Вместе с тем показано, что сероводород легко вступает в реакции гашения АФК, восстанавливая

активность ферментов благодаря сульфгидратации белков, влияет на сосудистый тонус [Misak A. et al., 2019]. Установлен защитный эффект H_2S при ИРП у мышей, который связывают со снижением интенсивности апоптоза и экспрессии провоспалительных цитокинов [Shimada S. et al., 2015]. Показано, что у пациентов с жировой дистрофией печени при ИРП доноры CO могут снижать активность каспаз, провоспалительных цитокинов и молекул межклеточной адгезии [Li S. et al., 2019]. В то же время остаются неизученными эффекты газотрансмиттеров на кислородсвязывающие свойства крови при ИРП, хотя известно, что NO, H_2S и CO легко взаимодействуют с гемоглобином и образуют разные его формы (нитрозогемоглобин, нитрозилгемоглобин, сульфгемоглобин, метгемоглобин, карбоксигемоглобин), каждая из которых обладает разным сродством к кислороду [Зинчук В. В., Глуткина Н. В., 2013; Wu D. et al., 2015].

Учитывая важную роль гемоглобина в обеспечении кислородсвязывающих свойств крови, а газотрансмиттеров – в регуляции кровотока и метаболизма клеток [Postnikova G. B., Shekhovtsova E. A., 2016; Wang Y. Z. et al., 2019], были основания полагать, что изучение влияния доноров NO, H_2S и CO на показатели кислородтранспортной функции (КТФ) крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния при ИРП позволит выяснить значимость данных газотрансмиттеров в патогенезе метаболических нарушений при ишемии-реперфузии органа и обосновать возможность их использования для коррекции возникающих нарушений. Выяснение значимости изучаемых газовых мессенджеров в метаболических нарушениях при ИРП позволило бы наметить новые пути их коррекции с применением веществ, регулирующих уровни данных соединений в организме. Однако изучение эффективности газотрансмиттеров NO, CO и H_2S в коррекции метаболических нарушений при ИРП ранее не было предметом специального исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований по темам: «Возможности использования L-аргинина и донаторов оксида азота для коррекции постишемических повреждений печени» (в рамках гранта БРФФИ, договор Б04М-180 от 03.05.2004 г., № государственной регистрации 20041811 от 15.07.2004 г.); «Изучение механизма протективного действия 1-метилникотинамида на печень при ишемии-реперфузии» (в рамках гранта БРФФИ, договор Б07М-232 от 01.04.2007 г., № государственной регистрации 20071541 от 26.06.2007 г.); «Возможности использования газотрансмиттеров для коррекции повреждений печени при синдроме ишемии-реперфузии» (в рамках гранта БРФФИ, договор М13-130 от 16.04.2013 г., № государственной регистрации 20131685 от 30.07.2013 г.); «Течение ишемических повреждений головного мозга, печени в условиях дисфункции эндотелия и их корригирование» (№ государственной регистрации 20130880 от 10.06.2013 г.).

Тема диссертации соответствует перечню Приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011-2015 гг., утвержденных Указом Президента Республики Беларусь от 22 июля 2010 г., № 378 (п. 33 «Медицинские биотехнологии»), и на 2016-2020 гг., утвержденных Указом Президента Республики Беларусь от 22 апреля 2015 г. № 166 (п. 4 «Медицина, фармацевтика, медицинская техника»), а также приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований в Республике Беларусь на 2016-2020 гг., утвержденным постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. № 190 по разделам «Биологические системы и технологии», «Медицина и фармацевтика».

Цель и задачи исследования

Цель исследования – выяснить основные закономерности и механизмы изменения кислородсвязывающих свойств крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния, обусловленные монооксидом азота, сероводородом и монооксидом углерода при ишемии-реперфузии печени; экспериментально проверить возможность использования этих газотрансмиттеров для коррекции возникающих метаболических нарушений, вызванных данной патологией.

Для достижения поставленной цели определены следующие основные задачи:

1. Исследовать влияние доноров монооксида азота (нитроглицерина и нитропруссиды натрия) на кислородсвязывающие свойства крови, уровень продуктов перекисного окисления липидов, факторов антиоксидантной защиты при ишемии-реперфузии печени у экспериментальных животных.

2. Выяснить эффект мелатонина и ишемического preconditionирования на показатели кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния при ишемии-реперфузии печени и вклад газотрансмиттера NO в его реализацию.

3. Проверить возможность коррекции кислородсвязывающих свойств крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния с помощью гидросульфида натрия в условиях моделирования ишемии-реперфузии печени.

4. Выяснить влияние N₁-метилникотинамида на развитие нарушений кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния печени в остром реперфузионном периоде, а также определить вклад газотрансмиттеров NO и сероводорода в механизм его реализации.

5. Исследовать влияние однократного введения эритропоэтина на кислородсвязывающие свойства крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние при ишемии-реперфузии печени, а также выяснить значимость газотрансмиттеров сероводорода и монооксида азота в механизме его возможного защитного действия.

6. Выяснить эффект донора монооксида углерода – трикарбонилхлоро(глицинат)рутения(II) – на показатели кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния печени при ее ишемии-реперфузии.

7. Определить вклад газотрансмиттера CO в механизм влияния гипоксического preconditionирования на выраженность нарушений кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного баланса при ишемии-реперфузии органа.

Объект исследования

Взрослые кролики (самцы), белые крысы (самцы), печень, печёночная венозная и смешанная венозная кровь.

Предмет исследования

Кислородтранспортная функция крови, перекисное окисление липидов, факторы антиоксидантной защиты, монооксид азота, монооксид углерода, сероводород, морфофункциональное состояние печени, ишемия-реперфузия печени.

Научная новизна

В работе впервые установлено, что применение нитроглицерина при ишемии-реперфузии печени приводит к снижению активности процессов перекисного окисления липидов, улучшению антиоксидантной защиты, сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина влево и уменьшению активности трансаминаз крови в реперфузионном периоде. Впервые показано, что применение нитропруссиды натрия при реперфузии печени ведет к повышению сродства гемоглобина к кислороду в крови, снижению содержания продуктов

ПОЛ и активности трансаминаз крови, улучшению параметров антиоксидантной системы. Впервые выявлено участие NO-зависимых механизмов в коррекции кислородтранспортной функции крови и метаболических нарушений с помощью ишемического preconditionирования и мелатонина при ишемии-реперфузии печени.

Впервые показано, что донор сероводорода – гидросульфид натрия – корригирует кислородсвязывающие свойства крови и препятствует развитию нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса печени в остром реперфузионном периоде. Получены новые данные, свидетельствующие о том, что системное действие N₁-метилникотинамида препятствует развитию изменений прооксидантно-антиоксидантного состояния при ишемии-реперфузии печени. Определен механизм реализации защитного действия N₁-метилникотинамида, который опосредован газотрансмиттером H₂S. Впервые показано, что эритропоэтин опосредует свой защитный эффект на печень при ишемии-реперфузии через газотрансмиттеры NO и H₂S.

Установлено, что применение донора монооксида углерода – трикарбонилхлоро(глицинат)рутения(II) – в конце ишемического периода оказывает протективное действие при реперфузии печени, повышая сродство гемоглобина к кислороду крови, снижая содержание продуктов ПОЛ и нормализуя ряд параметров антиоксидантной системы печени в конце реперфузионного периода. Впервые выявлено, что гипоксическое preconditionирование реализует свое протективное действие при ишемии-реперфузии печени за счет активации эндогенной выработки газотрансмиттера CO.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение доноров монооксида азота (нитроглицерина или нитропруссиды натрия) при ишемии-реперфузии печени в реперфузионном периоде приводит к увеличению сродства гемоглобина к кислороду крови, снижению активности процессов перекисного окисления липидов, повышению уровня факторов антиоксидантной защиты и к снижению активности маркеров повреждения печени.

2. Ишемическое preconditionирование печени, как и применение мелатонина, корригирует показатели кислородтранспортной функции крови, процессы перекисного окисления липидов, параметры антиоксидантной системы в конце реперфузионного периода за счет активации NO-зависимых механизмов, что проявляется менее выраженным нарушением прооксидантно-антиоксидантного баланса и снижением активности биохимических маркеров повреждения гепатоцитов в крови.

3. Инфузия донора сероводорода (гидросульфида натрия) перед началом реперфузионного периода препятствует развитию нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса, приводит к коррекции кислородсвязывающих

свойств крови и снижению активности маркерных ферментов цитолиза гепатоцитов.

4. Применение N₁-метилникотинамида перед ишемией печени приводит при реперфузии к развитию менее выраженных нарушений кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния, снижает активность трансаминаз крови. Механизм протективного действия N₁-метилникотинамида опосредован газотрансмиттером H₂S.

5. Использование эритропоэтина до ишемии печени ведет к увеличению сродства гемоглобина к кислороду, повышению антиоксидантной защиты, снижению активности процессов перекисного окисления липидов и трансаминаз крови в реперфузионном периоде. Данные изменения обусловлены влиянием газотрансмиттеров NO и сероводорода.

6. Введение в кровоток донора монооксида углерода перед началом реперфузионного периода в условиях ишемии-реперфузии печени приводит к коррекции нарушений кислородтранспортной функции крови, прооксидантно-антиоксидантного состояния печени и снижению активности маркеров повреждения мембран гепатоцитов в крови.

7. Гипоксическое прекондиционирование перед ишемией печени, повышая кислородсвязывающие свойства крови и восстанавливая прооксидантно-антиоксидантный баланс, является эффективным способом коррекции метаболических нарушений при ишемии-реперфузии печени, эффект которого опосредуется активацией эндогенной продукции CO.

Личный вклад соискателя ученой степени

Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, установлены направления научных исследований. Совместно с научным консультантом определены цель и задачи исследования, а также методологический подход к планируемой работе. Автором самостоятельно выполнены эксперименты по моделированию ишемии-реперфузии печени у животных, оценка содержания продуктов ПОЛ, факторов антиоксидантной защиты в крови и тканях печени, определение активности биохимических маркеров повреждения гепатоцитов и суммарного содержания нитрат/нитритов в крови, статистическая обработка полученных данных, их обобщение и трактовка.

Результаты исследований по изучению значимости монооксида азота и NO-зависимых механизмов в процессах коррекции метаболических нарушений с помощью мелатонина и ишемического прекондиционирования изложены в журнальных статьях [2, 3, 8, 10, 17, 21, 24], материалах конференций и тезисах докладов [26, 27, 30, 51] – вклад диссертанта 85%, а также в монографии [1], статьях [4, 14, 15, 24], материалах конференций и тезисах докладов [38, 45, 47, 50, 54], написанных без соавторов.

Данные исследований о значимости газотрансммиттера H_2S в коррекции метаболических нарушений при ишемии-реперфузии печени изложены в статьях [5, 6, 7, 9, 16, 17, 19, 22], материалах конференций и тезисах докладов [28, 31, 32, 34, 40, 41, 44, 48, 52, 53] – вклад диссертанта 85%, а также в монографии [1], статьях [13, 15, 24] и материалах конференций [42, 46], написанных без соавторов. Результаты исследований участия газотрансммиттера CO и гипоксического прекондиционирования в коррекции метаболических нарушений при ишемии-реперфузии печени изложены в статьях [11, 12, 17] и материалах конференций [29, 33, 35, 36, 37, 39, 49] – вклад диссертанта 85%, а также в монографии [1] и статьях [15, 18, 20, 23, 25], материалах конференций [43] написанных без соавторов.

На основе результатов исследований получены 4 патента на изобретение [55-58], личный вклад диссертанта – 75%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследований, включенные в диссертационную работу, доложены и обсуждены на международных научно-практических конференциях «Дисфункция эндотелия» (Витебск, 2006, 2014, 2016, 2018); 16-th Symposium of Jagiellonian Medical Research Centre (Krakow, 2008); Международной научной конференции «Проблемы регуляции висцеральных функций», посвященной 80-летию НАН Беларуси (Минск, 2008); ежегодных итоговых научных конференциях Гродненского государственного медицинского университета (Гродно, 2010, 2013, 2015, 2016, 2017, 2018); IX международной научной конференции «Микроциркуляция и гемореология» (Ярославль, 2013); X международном симпозиуме гепатологов Беларуси (Гродно, 2013); международных научно-практических конференциях «Кислород и свободные радикалы» (Гродно, 2012, 2014, 2016, 2018); Всероссийской с международным участием школе-конференции «Физиология кровообращения» (Москва, 2012, 2016); 11, 13 и 14 съездах Белорусского общества физиологов (Минск, 2006, 2012, 2017); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2016).

Результаты диссертации внедрены в учебный процесс и научную деятельность учреждений образования «Белорусский государственный медицинский университет», «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы», «Гродненский государственный медицинский университет», Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси».

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 58 работ, в том числе 1 монография (10 авторских листов), 24 статьи (14 авторских листов) в рецензируемых научных журналах (из них 11 – в зарубежных рецензируемых журналах), соответствующих пункту 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь» ВАК Республики Беларусь, 21 статья в сборниках материалов конференций, 8 тезисов докладов на конференциях, 4 патента на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование включает введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, главу анализа и обобщения результатов исследования, заключение, библиографический список, включающий 467 источников (91 – на русском и 376 – на иностранном языке), список публикаций соискателя – 58 работ, приложения.

Объем исследования – 297 страниц. Диссертационная работа содержит 63 рисунка и 55 таблиц.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на белых беспородных крысах-самцах массой 280-440 г (n=231) и взрослых беспородных кроликах-самцах массой 3,5-4,5 кг (n=91). Животных содержали в стандартных условиях вивария при температуре от 18 до 24°C, влажности 40-60% и 12-часовом световом режиме (8-20°). Они получали стандартный гранулированный корм и воду *ad libitum*, но за 12 часов до эксперимента их переводили в режим голодания при свободном доступе к воде.

Ишемию печени у экспериментальных животных моделировали путем наложения сосудистого зажима на афферентные сосуды органа [Kurokawa T. et al., 1995; Dixon E. et al., 2005] в течение 30 минут, реперфузионный период после снятия зажима длился 120 минут. Забор крови осуществляли до и после ишемии, а также в конце реперфузии. В образцах смешанной и печеночной венозной крови оценивали параметры кислородтранспортной функции (КТФ) крови, прооксидантно-антиоксидантного состояния, активность аланин- и аспартатаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), суммарное содержание нитрат/нитритов (NO_x), концентрацию сероводорода. В образцах печени, взятых в конце экспериментов, изучали показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния, проводили морфометрические и гистохимические исследования. Все оперативные вмешательства осуществляли в условиях адекватной аналгезии в соответствии с нормами, принятыми этической

комиссией по гуманному обращению с животными Гродненского государственного медицинского университета (приказ ректора от 27.12.2006 № 125) и разрешения Комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета (протокол № 6 от 28.05.2009).

На микрогазоанализаторе Synthesis-15 (Instrumentation Laboratory Company) оценивали насыщение крови кислородом (SO_2), парциальное напряжение кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2), концентрацию водородных ионов (pH), бикарбонат плазмы (HCO_3^-), общий CO_2 плазмы (TCO_2), действительный избыток/недостаток оснований (ABE), стандартный избыток/недостаток оснований (SBE), стандартный бикарбонат плазмы (SBC). Сродство гемоглобина к кислороду (СГК) определяли по показателю p50 (pO_2 крови, соответствующее 50% насыщению ее кислородом): $\text{p50}_{\text{станд}}$ рассчитывали для стандартных условий ($\text{pH}=7,4$; $\text{pCO}_2=40$ мм рт. ст. и $T=37^\circ\text{C}$), $\text{p50}_{\text{реал}}$ рассчитывали для реальных значений этих факторов. На основании полученных значений p50 высчитывали положение кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) по уравнению Хилла.

Диеновые конъюгаты (ДК) определяли методом ультрафиолетовой спектрофотометрии при длине волны 233 нм, типичной для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов [Гаврилов В. Б. и др., 1988]. Содержание малонового диальдегида (МДА) оценивали по реакции с 2'-тиобарбитуровой кислотой, которая при нагревании в кислой среде приводит к образованию триметинового комплекса розового цвета [Камышников В. С., 2009]. Основания Шиффа (ОШ) определяли по интенсивности флюоресценции хлороформного экстракта при длинах волн возбуждения и эмиссии 344 нм и 440 нм, соответственно [Fletcher B. L. et al., 1973]. Содержание α -токоферола и ретинола оценивали по интенсивности флюоресценции гексанового экстракта [Черняускене Р. Ч. и др., 1984]. Восстановленный глутатион (GSH) изучали по методу J. Sedlak и R. Lindsay [1968], в основе которого лежит реакция взаимодействия SH-групп глутатиона с 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислотой), способной поглощать свет при длине волны 412 нм. Каталазная активность в биологическом материале оценивалась спектрофотометрическим методом, основанным на способности перекиси водорода (H_2O_2) образовывать с солями молибдена стойко окрашенный комплекс [Королюк М. А., 1988].

Для изучения газотрансмиссивных функций монооксида азота при ИПП экспериментальным животным внутривенно (в/в) вводили его доноры – нитроглицерин (1,5 мкг/кг) и нитропруссид натрия (Sigma, USA, 2,5 мг/кг), однократно, за 5 минут до начала реперфузионного периода. Участие NO-зависимых механизмов в коррекции метаболических нарушений с помощью однократного внутрибрюшинного (в/б) введения мелатонина (Sigma, USA, 10 мг/кг, за 10 минут до ИПП), N_1 -метилникотинамида (100 мг/кг, в/б, за

10 минут до ИПП), эритропоэтина (INTAS, 1000 МЕ/кг, в/б, за 30 минут до ИПП), ишемического preconditionирования (ИП, 10/10 минут) печени оценивали после введения неселективного ингибитора NO-синтазы – метилового эфира N_ω-нитро-L-аргинина (L-NAME, Sigma, USA) [Liu P. et al., 2000; Zhang G. X. et al., 2007]. Определение суммарного содержания нитрат/нитритов (NO_x) в плазме крови для оценки NO-эргических процессов в организме животных проводили спектрофотометрическим методом с помощью реактива Грисса [Bryan N. S. et al., 2007].

Для оценки эффектов сероводорода при ИПП крысам вводили водный раствор гидросульфида натрия (NaHS, Sigma, USA) в дозе 0,784 мг/кг из расчета 1 мл/кг, последний предварительно растворяли в физиологическом растворе хлорида натрия и начинали вводить за 5 минут до реперфузии. Значимость эндогенной продукции сероводорода в процессах коррекции метаболических нарушений в остром реперфузионном периоде печени у крыс с помощью N₁-метилникотинамида (100 мг/кг, в/б, за 10 минут до ИПП) и эритропоэтина (INTAS, 1000 МЕ/кг, в/б, за 10 минут до ИПП) изучали путем введения данных препаратов в комбинации с ингибитором цистатионин-γ-лиазы – D1-пропаргилглицином (ПАГ, Sigma, USA, 50 мг/кг, в/б, за 60 минут до ИПП) [Tan G. et al., 2011]. Содержание сероводорода в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом, основанным на реакции между сульфид-анионом и раствором N,N-диметил-р-фенилендиамином в присутствии хлорида железа (III) [Norris E. J., 2011].

Возможность коррекции метаболических нарушений при ишемии-реперфузии печени с помощью монооксида углерода изучали путем введения донора CO – трикарбонилхлоро(глицинат)рутения(II) – CORM-3 (*CO releasing molecule-3*, 20 мкмоль/кг, в/в, за 5 минут до реперфузии) [Iacono L. L. et al., 2011]. Синтез донора монооксида углерода (CORM-3) осуществляли по методике Clark J. E. et al. [2003]. Для оценки участия эндогенного синтеза CO в защитном действии гипоксического preconditionирования (ГП) при ИПП использовали ингибитор гемоксигеназы-1 – цинк-протопорфирин-IX (ZnPP, Sigma, USA, 0,5 мг/кг, в/в, за 60 минут до ИПП) [Isikay I. et al., 2011]. ГП моделировали путем 3-кратного «подъема» опытных животных на высоту 3500 м в гипобарической камере со скоростью 2-3 м/с, где они находились в течение 1 часа [Тиньков А. Н. и др., 2005].

Для оценки общей морфологической картины ткани печени применяли окраску гематоксилином и эозином. Печень, фиксированную в жидкости Карнуа, промывали в воде, обезвоживали в растворах этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле, заключали в парафин для уплотнения [Меркулов Г. А., 1961]. Изготавливали парафиновые срезы печени толщиной 7-10 мкм с помощью микротомы (Leica RM2125, Germany). Из срезов, монтированных на предметное

стекло, удаляли парафин с помощью ксилола и гидратировали ткань растворами этанола снижающейся концентрации. Далее срезы окрашивали гематоксилином и эозином, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в полистирол. Полученные препараты использовали для описания структуры и проведения морфометрических исследований печени, включающих ширину синусоидных капилляров (мкм), количество клеток Купфера на $0,1 \text{ мм}^2$, количество двуядерных гепатоцитов на $0,1 \text{ мм}^2$, площадь ядер гепатоцитов (мкм^2), диаметр ядер гепатоцитов (мкм), периметр ядер гепатоцитов (мкм) у контрольных и опытных животных.

Гистохимическое исследование проводили в образцах печени, замороженных в жидком азоте. В криостате Leica CM 1850 (Leica Microsystems GmbH, Germany) готовили срезы толщиной 10 и 14 мкм. Для изучения особенностей метаболизма гепатоцитов криостатные срезы толщиной 10 мкм окрашивали на выявление активности оксидоредуктаз, связанных с циклом Кребса – сукцинатдегидрогеназы (СДГ, сукцинат: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.3.99.1; по Нахласу и др., 1957); с гликолизом – лактатдегидрогеназы (ЛДГ, L-лактат: НАД-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.27; по Гессу, Скарпелли, Пирсу, 1958); с транспортом электронов – НАДН-дегидрогеназы (НАДН-ДГ, НАДН: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.6.99.3; по Нахласу, Уокеру и Зелигману, 1958) [Пирс Э., 1962]. Срезы толщиной 14 мкм использовали для окраски на выявление кислой фосфатазы – маркерного фермента лизосом (фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты; КФ 3.1.3.2; по Гомори, 1950) [Пирс Э., 1962]. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрия, цитофотометрия и денсиметрия осадка хромогена проводились с помощью микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (Leica DFC 320, Germany), а также программы компьютерного анализа изображения Image Warp (Bit Flow, USA).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента, T-критерия Вилкоксона, H-теста Краскела-Уоллиса или U-теста Манна-Уитни, в зависимости от нормальности распределения выборок. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Полученные результаты, их анализ и обсуждение

Монооксид азота в коррекции метаболических нарушений при ишемии-реперфузии печени. Результаты исследований показали, что доноры газотрансмиттера NO (нитроглицерин и нитропруссид натрия) обладают мощным протективным эффектом при ИРП. Установлено, что на 120-й минуте реперфузии значение $p50_{\text{реал}}$ в печёночной венозной крови у кроликов, получавших нитроглицерин, снижается на 15,6% ($p < 0,05$), уровни ДК, МДА и ОШ в печени понижаются на 44,6% ($p < 0,001$), 42,0% ($p < 0,01$) и 64,0% ($p < 0,001$) по сравнению с животными, не получавшими препарат, соответственно, а

показатели антиоксидантной системы (α -токоферол, ретинол, активность каталазы) печени не отличаются от контроля. Данные изменения СГК крови (рисунок 1) и прооксидантно-антиоксидантного баланса сопровождаются снижением активности АлАТ и АсАТ смешанной венозной крови на 42,0% ($p < 0,001$) и 27,1% ($p < 0,05$) в условиях введения нитроглицерина.

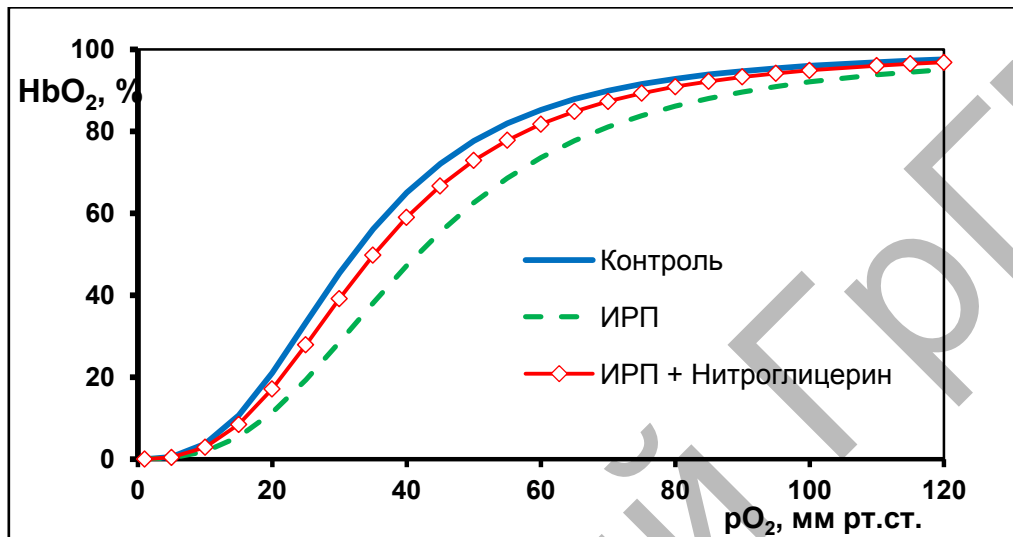


Рисунок 1. – Изменение положения кривой диссоциации оксигемоглобина в печёночной венозной крови у кроликов на 120-й минуте реперфузии после внутривенного введения нитроглицерина

Установлено, что под влиянием нитропруссид натрия в конце реперфузии понижается активность АлАТ и АсАТ смешанной венозной крови на 42,0% ($p < 0,001$) и 26,6% ($p < 0,05$), соответственно, в печени уменьшается содержание ДК на 48,0% ($p < 0,001$), МДА – на 27,2% ($p < 0,05$), ОШ – на 62,4% ($p < 0,01$). После введения нитропруссид натрия при ИРП в печени нормализуются параметры антиоксидантной защиты. Улучшение прооксидантно-антиоксидантного состояния печени и снижение активности биохимических маркеров повреждения мембран гепатоцитов в крови при инфузии нитропруссид натрия происходит на фоне повышения СГК крови (уменьшение показателя $p50_{\text{станд}}$ на 11,8% ($p < 0,05$)) в реперфузионном периоде.

Установлено, что введение мелатонина крысам перед ИРП приводит к снижению активности АлАТ на 75,8% ($p < 0,001$), АсАТ – на 75,4% ($p < 0,001$), уровня ДК – на 52,9% ($p < 0,001$), ОШ – на 53,7% ($p < 0,001$) и к повышению α -токоферола на 12,0% ($p < 0,01$), ретинола – на 30,0% ($p < 0,001$), а также к увеличению суммарного содержания нитрат/нитритов на 111,4% ($p < 0,001$) в смешанной венозной крови в конце реперфузионного периода.

Положительные изменения со стороны прооксидантно-антиоксидантного состояния сопровождаются увеличением СГК крови (показатель $p50_{\text{реал}}$ снижался на 18,4% ($p < 0,001$)) под влиянием мелатонина. Применение ингибитора NO-синтазы L-NAME в условиях использования данного гормона при ИРП у крыс способствует снижению СГК крови, повышению содержания продуктов ПОЛ, истощению факторов антиоксидантной системы и увеличению активности трансаминаз крови.

Показано, что применение ИП у кроликов оказывает протективное действие при ИРП, которое включает NO-зависимый механизм. Так, использование ИП перед ишемией печени улучшает прооксидантно-антиоксидантное состояние печени, снижая уровень ДК на 64,3% ($p < 0,001$), ОШ – на 23,3% ($p < 0,01$) и повышая содержание α -токоферола на 10,5% ($p < 0,01$), ретинола – на 31,4% ($p < 0,001$) в конце реперфузии (рисунок 2).

Одновременно ИП снижает активность АлАТ на 52,3% ($p < 0,001$), АсАТ – на 51,9% ($p < 0,001$), повышает суммарное содержание NOx на 100,5% ($p < 0,001$) и уменьшает значение показателя $p50_{\text{реал}}$ на 14,7% ($p < 0,01$) в смешанной венозной крови в конце реперфузионного периода. Улучшение КТФ крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния печени под влиянием ИП блокируется введением неселективного ингибитора NO-синтазы – L-NAME (рисунок 2), что свидетельствует об участии газотрансмиттера NO в механизме протективного действия при данном подходе к коррекции метаболических нарушений при ИРП.

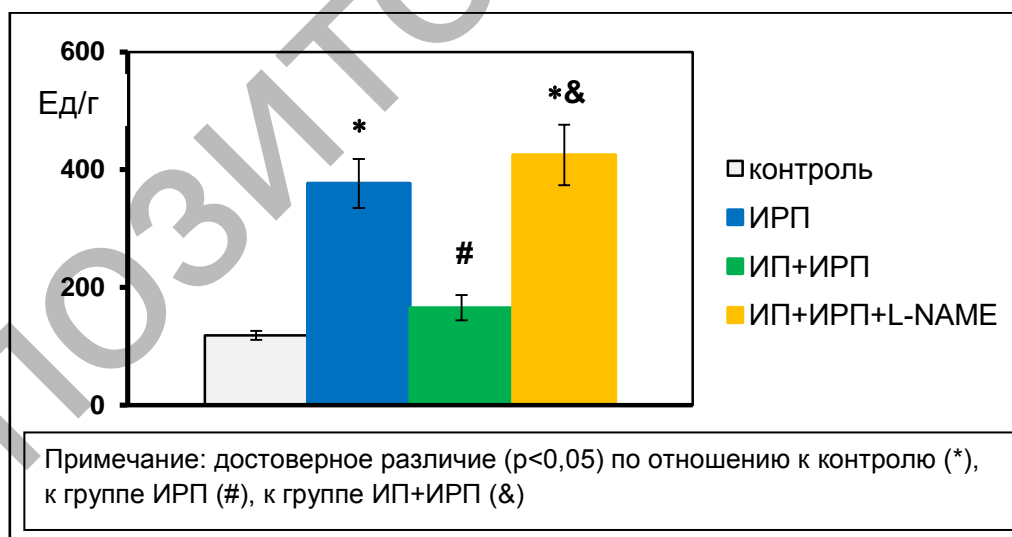


Рисунок 2. – Изменение содержания оснований Шиффа в печени на 120-й минуте реперфузии у кроликов в условиях предварительного ишемического preconditionирования и действия метилового эфира N_{ω} -нитро-L-аргинина

Участие сероводорода в коррекции метаболических нарушений при ишемии-реперфузии печени. Применение донора H_2S – гидросульфида натрия (NaHS) – при ИРП у крыс приводит к снижению в смешанной венозной крови активности АлАТ на 47,0% ($p < 0,001$), АсАТ – на 53,0% ($p < 0,001$), $p50_{реал}$ – на 13,9% ($p < 0,05$), уровня ДК – на 68,6% ($p < 0,001$), МДА – на 71,4% ($p < 0,001$), ОШ – на 66,6% ($p < 0,001$), а также к повышению концентрации α -токоферола на 11,2% ($p < 0,001$), ретинола – на 25,8% ($p < 0,001$), что указывает на уменьшение активности процессов ПОЛ, повышение факторов антиоксидантной защиты, коррекцию параметров КТФ крови (рисунок 3).

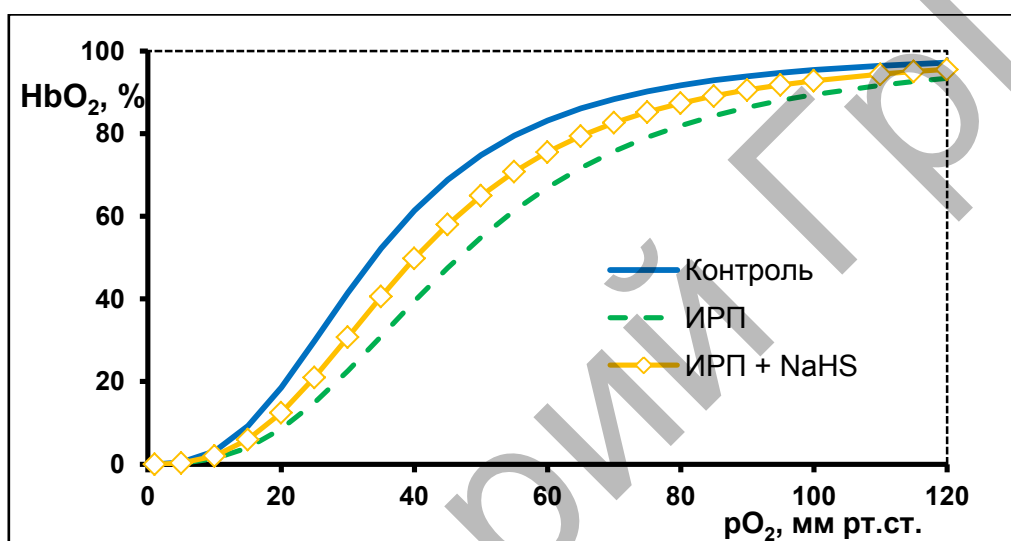


Рисунок 3. – Изменение положения кривой диссоциации оксигемоглобина в смешанной венозной крови у крыс в конце реперфузии печени под влиянием NaHS

Выявленное повышение СГК крови у экспериментальных животных, получавших NaHS, по-видимому, является важным механизмом улучшения прооксидантно-антиоксидантного состояния печени в постишемическом периоде.

Установлено, что газотрансмиттер H_2S участвует в реализации защитного действия N_1 -метилникотинамида (МНА) при ИРП. Так, введение крысам N_1 -метилникотинамида до ишемии печени приводит к снижению в смешанной венозной крови активности АлАТ на 49,6% ($p < 0,001$), АсАТ – на 45,1% ($p < 0,001$), уровня ДК – на 59,9% ($p < 0,001$), ОШ – на 72,1% ($p < 0,001$), повышению содержания α -токоферола на 9,6% ($p < 0,01$), ретинола – на 16,1% ($p < 0,01$) в конце реперфузии по сравнению с животными, не получавшими препарат. Уменьшение выраженности окислительного стресса, улучшение параметров антиоксидантной защиты печени сопровождается повышением СГК крови в постишемическом периоде (показатель $p50_{реал}$ снижается на 15,3% ($p < 0,05$)). Протективный эффект N_1 -метилникотинамида при реперфузии

печени сохраняется в условиях ингибирования NO-синтазной функции с помощью L-NAME и снижается при введении ПАГ, что указывает на участие газотрансмиттера H₂S в механизме его реализации (рисунок 4).

Показано, что в коррекции метаболических нарушений при ИРП в условиях предварительного введения эритропоэтина принимают участие газотрансмиттеры NO и H₂S. Так, инфузия эритропоэтина до ишемии печени приводит к снижению в смешанной венозной крови активности АлАТ на 65,7% (p<0,001), АсАТ – на 66,3% (p<0,001), показателя p50_{реал} – на 15,8% (p<0,01), уровня диеновых конъюгатов – на 52,8% (p<0,001), оснований Шиффа – на 56,8% (p<0,001), повышению содержания α-токоферола на 12,4% (p<0,01), ретинола – на 33,1% (p<0,001), NO_x – на 188,1% (p<0,001) в конце реперфузии по отношению к животным, не получавшим препарат при ИРП. Снижение активности процессов ПОЛ, улучшение КТФ крови, механизмов антиоксидантной защиты, NO-синтазной функции под влиянием эритропоэтина при ИРП у крыс частично блокируется предварительным введением L-NAME и полностью исчезает при инфузии ПАГ, что свидетельствует о роли газотрансмиттеров NO и H₂S в реализации защитных эффектов данного гликопротеида.

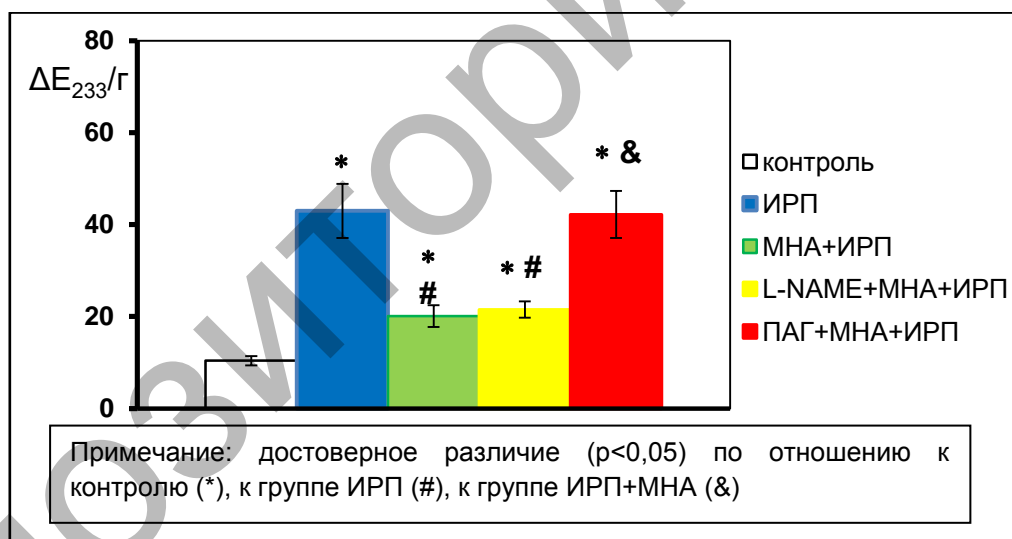


Рисунок 4. – Изменение содержания диеновых конъюгатов в печени в конце реперфузии после введения N₁-метилникотинамида, метилового эфира N_ω-нитро-L-аргинина и DL-пропаргилглицина

Вклад монооксида углерода в коррекцию метаболических нарушений при ишемии-реперфузии печени. Установлено, что введение донора монооксида углерода (CORM-3) крысам при ИРП снижает в смешанной венозной крови активность АлАТ на 45,3% (p<0,01), АсАТ – на 45,2% (p<0,001), значение показателя p50_{реал} – на 14,2% (p<0,05), уровень ДК – на

55,3% ($p < 0,001$), ОШ – на 58,9% ($p < 0,001$) и повышает содержание α -токоферола на 9,0% ($p < 0,01$), ретинола – на 20,1% ($p < 0,001$) в конце реперфузии по отношению к животным, у которых ИРП моделировали без CORM-3 (рисунок 5).

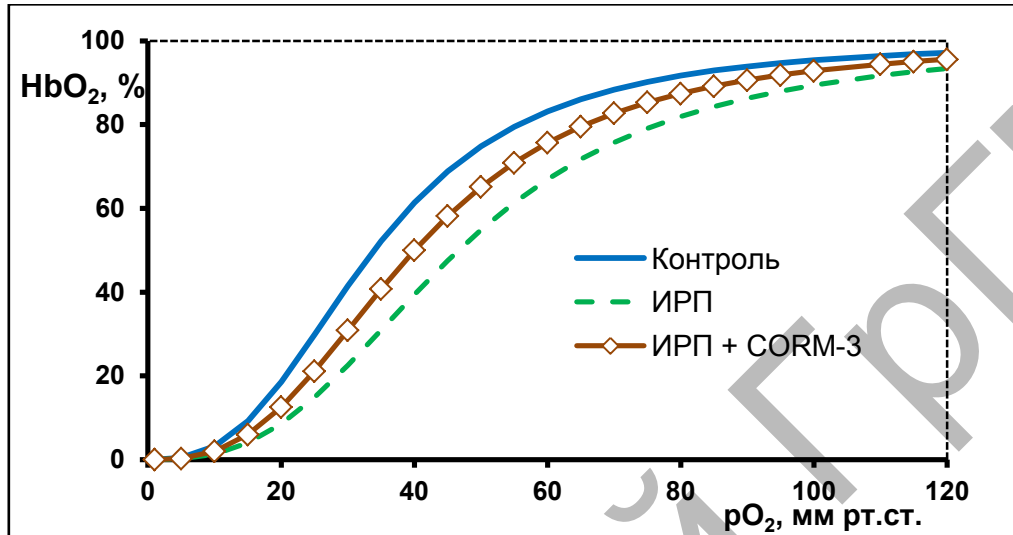


Рисунок 5. – Изменение положения кривой диссоциации оксигемоглобина смешанной венозной крови у крыс в конце реперфузии печени под влиянием донора монооксида углерода (CORM-3)

Увеличение СГК крови и улучшение прооксидантно-антиоксидантного состояния под влиянием донора CO сопровождается снижением застойных явлений в синусоидах печени, а также нормализацией в ней активности СДГ и НАДН-ДГ в конце реперфузионного периода. Кроме того, под влиянием CORM-3 в печени наблюдается нормализация уровня GSH и активности каталазы, что дает основание судить о значимом вкладе газотрансмиттера CO в снижение метаболических нарушений при ИРП.

Выявлено, что ГП у кроликов приводит к снижению активности процессов ПОЛ в печени при ее ишемии-реперфузии, уменьшая содержание ДК на 68,7% ($p < 0,001$), ОШ – на 25,7% ($p < 0,01$), активность АлАТ – на 71,2% ($p < 0,001$), АсАТ – на 68,7% ($p < 0,001$) в крови в конце реперфузии по отношению к животным, у которых моделировали только ИРП. Применение ГП при ИРП у кроликов приводит к улучшению КТФ крови, смещению КДО влево, что сопровождается повышением в печени содержания α -токоферола на 24,6% ($p < 0,001$) и ретинола на 30,7% ($p < 0,001$) в конце реперфузионного периода. Ингибирование гемоксигеназы-1 при коррекции реперфузионных повреждений печени у кроликов с помощью ГП приводит к ухудшению параметров КТФ крови и усилению метаболических нарушений. Применение донора

СО – CORM-3 – на фоне ингибирования гемоксигеназы-1 восстанавливает защитный эффект ГП при ИРП у кроликов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Доноры монооксида азота – нитроглицерин и нитропруссид натрия – в организме животных снижают выраженность метаболических нарушений и оказывают протективное действие на печень в условиях ее ишемии-реперфузии. Защитный эффект выражается в снижении активности АлАТ и АсАТ смешанной венозной крови на 42,0% ($p < 0,001$) и 27,1% ($p < 0,05$) под влиянием нитроглицерина; на 42,0% ($p < 0,001$) и 26,6% ($p < 0,05$) при инфузии нитропруссиде натрия, соответственно. Применение нитроглицерина (1,5 мкг/кг) и нитропруссиде натрия (2,5 мг/кг) перед началом реперфузии приводит к снижению в печени в конце реперфузионного периода уровня диеновых конъюгатов на 44,6% ($p < 0,001$) и 48,0% ($p < 0,001$), малонового диальдегида – на 42,0% ($p < 0,01$) и 27,2% ($p < 0,05$), оснований Шиффа – на 64,1% ($p < 0,001$) и 62,4% ($p < 0,01$), соответственно, что указывает на уменьшение активности процессов перекисного окисления липидов. Под влиянием доноров NO в конце реперфузии в печени нормализуется уровень α -токоферола, ретинола и активность каталазы. Данный защитный эффект сопровождается модулирующим действием нитроглицерина и нитропруссиде натрия на кислородсвязывающие свойства крови, проявляющимся в увеличении сродства гемоглобина к кислороду крови при ишемии-реперфузии печени [1; 2; 3; 4; 8; 15; 17; 24; 26; 27; 47; 55; 57].

2. Протективный эффект мелатонина на кислородтранспортную функцию крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние печени при ее ишемии-реперфузии реализуется при участии газотрансммиттера NO. Применение мелатонина (10 мг/кг) перед началом ишемии у крыс приводит к снижению в смешанной венозной крови активности АлАТ на 75,8% ($p < 0,001$), АсАТ – на 75,4% ($p < 0,001$), уровня диеновых конъюгатов – на 52,9% ($p < 0,001$), оснований Шиффа – на 53,7% ($p < 0,001$) и к повышению содержания α -токоферола на 12,0% ($p < 0,01$), ретинола – на 30,0% ($p < 0,001$), а также к увеличению суммарного содержания нитрат/нитритов на 111,4% ($p < 0,001$) в конце реперфузионного периода. Данные изменения сопровождаются увеличением сродства гемоглобина к кислороду крови (показатель $p50_{\text{реал}}$ снижался на 18,4% ($p < 0,001$)). Системное действие ингибитора NO-синтазы L-NAME в условиях ишемии-реперфузии печени ослабляет защитный эффект мелатонина на показатели кислородтранспортной функции крови, прооксидантно-антиоксидантного состояния печени, уменьшает

кислородсвязывающие свойства крови и сопровождается повышением активности маркеров повреждения мембран гепатоцитов (АлАТ, АсАТ) в крови [1; 10; 15; 17; 24; 45; 51].

3. Газотрансмиттер NO участвует в механизме защитного действия ишемического прекондиционирования печени при ее ишемии-реперфузии. Применение ишемического прекондиционирования приводит к увеличению сродства гемоглобина к кислороду, снижению активности процессов ПОЛ (понижение уровня диеновых конъюгатов на 64,3% ($p < 0,001$), оснований Шиффа на 23,3% ($p < 0,01$)), уменьшению активности АлАТ на 52,3% ($p < 0,001$), АсАТ – на 51,9% ($p < 0,001$) в смешанной венозной крови и повышению в ней суммарного содержания нитрат/нитритов на 100,5% ($p < 0,001$) в конце реперфузионного периода. Улучшение NO-синтазной функции и увеличение кислородсвязывающих свойств крови при применении ишемического прекондиционирования сопровождается коррекцией факторов антиоксидантной защиты (повышение содержания α -токоферола на 10,5% ($p < 0,01$), ретинола – на 31,4% ($p < 0,001$)) в конце реперфузии. Улучшение кислородсвязывающих свойств крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния печени, вызванное ишемическим прекондиционированием, устраняется введением ингибитора NO-синтазы L-NAME [14; 15; 21; 24; 30; 38; 50; 54; 58].

4. Повышение сродства гемоглобина к кислороду, обусловленное уменьшением показателя $p50_{\text{реал}}$ на 13,9% ($p < 0,05$) крови у животных, получавших гидросульфид натрия, – важный механизм улучшения прооксидантно-антиоксидантного состояния печени в постишемическом периоде. Инфузия донора сероводорода – гидросульфида натрия – перед реперфузией в дозе 0,784 мг/кг в организме животных приводит в конце реперфузионного периода к снижению уровня диеновых конъюгатов на 68,6% ($p < 0,001$), малонового диальдегида – на 71,4% ($p < 0,001$), оснований Шиффа – на 66,6% ($p < 0,001$), повышению концентрации α -токоферола на 11,2% ($p < 0,001$), ретинола – на 25,8% ($p < 0,001$), а также к понижению активности АлАТ на 47,0% ($p < 0,001$), АсАТ – на 53,0% ($p < 0,001$) в смешанной венозной крови, что указывает на снижение активности процессов ПОЛ, повышение содержания факторов антиоксидантной защиты, снижение активности биохимических маркеров повреждения мембран гепатоцитов в крови [1; 13; 15; 17; 19; 24; 40; 41; 44].

5. Газотрансмиттер сероводород участвует в реализации защитного эффекта N_1 -метилникотинамида на печень при ее ишемии-реперфузии. Инфузия N_1 -метилникотинамида в дозе 100 мг/кг перед ишемией приводит в конце реперфузионного периода к снижению в смешанной венозной крови активности АлАТ на 49,6% ($p < 0,001$), АсАТ – на 45,1% ($p < 0,001$), уровня диеновых конъюгатов – на 59,9% ($p < 0,001$), оснований Шиффа – на 72,1%

($p < 0,001$), повышению содержания α -токоферола на 9,6% ($p < 0,01$), ретинола – на 16,1% ($p < 0,01$) в конце реперфузии, что свидетельствует о снижении уровня окислительного стресса, об улучшении антиоксидантной защиты и функционального состояния печени. Важным механизмом реализации данного эффекта является повышение сродства гемоглобина к кислороду крови в постишемическом периоде (показатель $p50_{\text{реал}}$ снизился на 15,3% ($p < 0,05$)). Протективное влияние N_1 -метилникотинамида при ишемии-реперфузии печени сохраняется в условиях действия L-NAME в организме, однако снижается при ингибировании цистатионин- γ -лиазы, что свидетельствует об участии сероводорода в реализации данного защитного эффекта [1; 5; 6; 7; 15; 17; 22; 24; 28; 31; 34; 42; 48; 56].

6. Газотрансмиттеры монооксид азота и сероводород принимают участие в реализации протективного действия эритропоэтина на печень при ее ишемии-реперфузии. Инфузия эритропоэтина в дозе 1000 МЕ/кг до ишемии приводит к снижению в смешанной венозной крови $p50_{\text{реал}}$ на 15,8% ($p < 0,01$), уровня диеновых конъюгатов – на 52,8% ($p < 0,001$), оснований Шиффа – на 56,8% ($p < 0,001$), активности АлАТ – на 65,7% ($p < 0,001$), АсАТ – на 66,3% ($p < 0,001$), к повышению содержания α -токоферола на 12,4% ($p < 0,01$), ретинола – на 33,1% ($p < 0,001$), NO_x – на 188,1% ($p < 0,001$) в конце реперфузии, что указывает на улучшение кислородтранспортной функции крови, антиоксидантной защиты, NO-синтазной функции, снижение активности процессов ПОЛ и биохимических маркеров повреждения мембран гепатоцитов при ишемии-реперфузии печени у крыс. Протективное действие эритропоэтина при ишемии-реперфузии печени ослабляется в условиях действия в организме L-NAME и полностью устраняется при инфузии перед ишемией ингибитора цистатионин- γ -лиазы, что свидетельствует об участии газотрансмиттеров NO и сероводорода в реализации защитных эффектов данного гликопротеида [1; 9; 16; 17; 24; 32; 46; 52; 53].

7. Донор монооксида углерода CORM-3 снижает выраженность нарушений кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния при ишемии-реперфузии печени. Введение CORM-3 в дозе 20 мкмоль/кг перед реперфузией печени приводит в конце реперфузионного периода к снижению в смешанной венозной крови значения $p50_{\text{реал}}$ на 14,2% ($p < 0,05$), уровня диеновых конъюгатов – на 55,3% ($p < 0,001$), оснований Шиффа – на 58,9% ($p < 0,001$), активности АлАТ – на 45,3% ($p < 0,01$), АсАТ – на 45,2% ($p < 0,001$) и к повышению содержания α -токоферола на 9,0% ($p < 0,01$), ретинола – на 20,1% ($p < 0,001$), что свидетельствует об увеличении сродства гемоглобина к кислороду крови, улучшении прооксидантно-антиоксидантного баланса и снижении активности биохимических маркеров

повреждения мембран гепатоцитов при ишемии-реперфузии печени у крыс [1; 11; 12; 15; 17; 23; 25; 33; 35; 36; 37; 43].

8. Протективный эффект гипоксического прекондиционирования при ишемии-реперфузии печени реализуется при участии газотрансмиттера СО. Гипоксическое прекондиционирование при ишемии-реперфузии печени приводит к улучшению кислородсвязывающих свойств крови, смещению кривой диссоциации оксигемоглобина влево, уменьшению метаболических нарушений, а также к снижению содержания диеновых конъюгатов на 68,7% ($p < 0,001$), оснований Шиффа – на 25,7% ($p < 0,01$), активности АлАТ – на 71,2% ($p < 0,001$), АсАТ – на 68,7% ($p < 0,001$) в плазме смешанной венозной крови в конце реперфузионного периода. Системное действие ингибитора гемоксигеназы-1 в условиях коррекции метаболических нарушений методом гипоксического прекондиционирования сопровождается ухудшением кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния в органе. Применение донора СО на фоне ингибирования гемоксигеназы-1 восстанавливает защитный эффект гипоксического прекондиционирования [1; 18; 20; 25; 29; 39; 49].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Результаты проведенных исследований вносят существенный вклад в развитие фундаментальных представлений о роли газотрансмиттеров в патогенезе синдрома ишемии-реперфузии печени и служат теоретическим обоснованием для разработки новых эффективных методов коррекции постишемических метаболических нарушений и окислительных повреждений органа.

2. Эффективность коррекции метаболических нарушений и окислительных повреждений печени при ее ишемии-реперфузии целесообразно оценивать не только по показателям прооксидантно-антиоксидантного состояния, активности трансаминаз крови, но и с помощью параметров кислородтранспортной функции крови в реперфузионном периоде.

3. На основе результатов диссертационного исследования разработаны новые методы коррекции реперфузионных повреждений печени, на которые получено 4 патента на изобретение: «Средство, нормализующее прооксидантно-антиоксидантный баланс и функциональное состояние печени при ишемии-реперфузии» (пат. 11175 Респ. Беларусь : МПК А61К31/21 (2006) / : 30.10.2008); «Средство для коррекции прооксидантно-антиоксидантного баланса и функционального состояния печени при ишемии-реперфузии» (пат. 12584 Респ. Беларусь МПК А61К31/455 (2006) / : 30.10.2009.); «Средство, увеличивающее сродство гемоглобина к кислороду при ишемии-реперфузии

печени» (пат. 14188 Респ. Беларусь : МПК А61К33/00 (2009) / : 30.04.2011), «Применение ишемического прекондиционирования для улучшения кислородтранспортной функции крови при ишемии-реперфузии печени» (пат. 18417 Респ. Беларусь : МПК (2011) / : 28.02.2015).

4. Результаты исследований и выводы, сделанные на их основе, внедрены и используются в учебном процессе учреждений образования «Белорусский государственный медицинский университет», «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы», «Гродненский государственный медицинский университет», а также в научную деятельность РНИУП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси» и ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси».

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Монография:

1. Ходосовский, М. Н. Участие газотрансммиттеров в коррекции реперфузионных повреждений печени / М. Н. Ходосовский. – Гродно: Гродн. гос. мед. ун-т, 2017. – 212 с.

Статьи в научных журналах:

2. Ходосовский, М. Н. Влияние нитроглицерина на прооксидантно-антиоксидантный баланс и функциональное состояние печени при ишемии-реперфузии / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Т.149, № 12. – С. 631-634.

переведена:

Khodosovskii, M. N. Effect of nitroglycerine on some parameters of the prooxidant-antioxidant balance and functional state of the liver during ischemia/reperfusion / M. N. Khodosovskii, V. V. Zinchuk // Bull. Exp. Biol. Med. – 2006. – Vol. 142, № 6. – P. 675-678.

3. Ходосовский, М. Н. Влияние нитроглицерина на показатели кислородтранспортной функции крови при ишемии-реперфузии печени у кроликов / М. Н. Ходосовский, Н. В. Зинчук // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2007. – № 2. – С. 20-22.

4. Ходосовский, М. Н. Влияние нитропруссиды натрия на прооксидантно-антиоксидантную систему печени при ее ишемии-реперфузии у кроликов / М. Н. Ходосовский // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2008. – № 3. С. 23-27.

5. Ходосовский, М. Н. Изменение параметров кислородтранспортной функции крови при ишемии-реперфузии печени у крыс в условиях введения 1-метилникотинамида / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2009. – № 2. – С. 52-54.

6. Ходосовский, М. Н. Влияние 1-метилникотинамида на параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса у крыс при ишемии-реперфузии печени / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук, С. Хлопицкий // Экспер. и клин. фармакол. – 2010. – № 4. – С. 11-13.

7. Ходосовский, М. Н. Использование 1-метилникотинамида для снижения проявлений окислительного стресса / М. Н. Ходосовский, Е. В. Шульга, В. В. Зинчук // Новости медико-биологических наук. – 2012. – № 1. – С. 56-62.

8. Ходосовский, М. Н. Влияние нитропруссиды натрия на кислородсвязывающие свойства крови при ишемии-реперфузии печени у

кроликов / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2012. – Т. 98, № 5. – С. 610-617.

9. Ходосовский М. Н. Влияние эритропоэтина на кислородтранспортную функцию крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние при ишемии-реперфузии печени / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2014. – Т. 100, № 5. – С. 592-601.

10. Ходосовский, М. Н. Роль NO-зависимых механизмов в реализации антиоксидантных эффектов мелатонина при ишемии-реперфузии печени / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Экспер. и клин. фармакол. – 2014. – Т. 77, № 6. – С. 33-38.

11. Ходосовский, М. Н. Влияние монооксида углерода на параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса при ишемии-реперфузии печени у крыс / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй // Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 10. – С. 1150-1157.

12. Ходосовский, М. Н. Роль кислородтранспортной функции крови в реализации защитных эффектов монооксида углерода при синдроме ишемии-реперфузии печени / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Патогенез. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 57-61.

13. Ходосовский, М. Н. Влияние гидросульфида натрия на параметры кислородтранспортной функции крови при ишемии-реперфузии печени у крыс / М. Н. Ходосовский // Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 6. – С. 698-704.

14. Ходосовский, М. Н. Роль кислородтранспортной функции крови в механизме протективного действия ишемического прекондиционирования на печень / М. Н. Ходосовский // Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 8. – С. 940-951.

15. Ходосовский, М. Н. Коррекция окислительных повреждений при синдроме ишемии-реперфузии печени / М. Н. Ходосовский // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2016. – № 4. – С. 20-25.

16. Ходосовский, М. Н. Участие сероводорода в механизме защитного действия эритропоэтина на печень при синдроме ишемии-реперфузии / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2017. – № 1. – С. 57-61.

17. Ходосовский, М. Н. Участие газотрансмиттеров в кислородзависимых процессах при синдроме ишемии-реперфузии печени / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Новости медико-биологических наук. – 2017. – № 2. – С. 97-105.

18. Ходосовский, М. Н. Влияние гипоксического прекондиционирования на механизмы транспорта кислорода и окислительные повреждения при синдроме ишемии-реперфузии печени у кроликов / М. Н. Ходосовский // Фізіол. журн. – 2016. – Т. 62, № 3. – С. 39-47.

переведена:

Khodosovsky, M. N. Effects of hypoxic preconditioning on the mechanisms of oxygen transport and oxidative damage during hepatic ischemia-reperfusion syndrome in rabbits / M. N. Khodosovsky // *International Journal of Physiology and Pathophysiology*. – 2017. – Vol. 8, N 2. – P. 165-175.

19. Ходосовский, М. Н. Влияние донора сероводорода на параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса при ишемии-реперфузии печени у крыс / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй // *Экспер. и клин. фармакол.* – 2017. – Т. 80, № 5. – С. 22-26.

20. Ходосовский, М. Н. Вклад монооксида углерода в коррекцию реперфузионных повреждений печени методом гипоксического прекодиционирования / М. Н. Ходосовский // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та.* – 2017. – Т.15, № 3. – С. 324-328.

21. Ходосовский, М. Н. Роль кислородтранспортной функции крови в реализации NO-зависимых эффектов ишемического прекодиционирования при реперфузии печени / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // *Новости медико-биологических наук.* – 2017. – № 3. – С. 131-136.

22. Ходосовский, М. Н. Участие сероводорода в механизме протективного действия N₁-метилникотинамида на печень при ишемии-реперфузии / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй // *Новости медико-биологических наук.* – 2017. – № 4. – С. 42-48.

23. Ходосовский, М. Н. Влияние монооксида углерода на морфологические и цитохимические изменения в печени крыс при синдроме ишемии-реперфузии / М. Н. Ходосовский // *Новости медико-биологических наук.* – 2018. – № 4. – С. 64-68.

24. Ходосовский, М. Н. Роль газотрансмиттеров (NO и H₂S) в механизмах защиты от постишемических нарушений печени / М. Н. Ходосовский // *Гепатология и гастроэнтерология.* – 2019. – Т. 3, № 1. – С. 14-21.

25. Ходосовский, М. Н. Участие монооксид углерода в коррекции реперфузионных повреждений печени / М. Н. Ходосовский // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та.* – 2019. – Т.17, № 2. – С. 127-132.

Статьи в сборниках и материалах конференций:

26. Ходосовский, М. Н. Влияние нитроглицерина на активность процессов перекисного окисления липидов при ишемии-реперфузии печени у кроликов / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // *Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Труды IV-й междунар. науч.-практич. конф.- Витебск: ВГМУ, 2006. – С.109-111.*

27. Ходосовский, М. Н. Влияние нитропруссиды натрия на активность свободнорадикальных процессов при ишемии-реперфузии печени /

М. Н. Ходосовский, А. В. Лелевич, А. В. Ярмущик // Активные формы кислорода, азота и хлора в регуляции клеточных функций в норме и при патологии. Материалы Международного симпозиума в 2-х частях. Часть 2 / под ред. Степура И. И., Заводника И. Б. – Гродно: 28-29 сентября 2006 г. – С. 172-175.

28. Ходосовский, М. Н. Регуляция прооксидантно-антиоксидантного состояния печени в остром постишемическом периоде / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Проблемы регуляции висцеральных функций: сб. науч ст.: в 2 кн./ редкол.: В. С. Улащик [и др.]. – Минск: РИВШ, 2008. – Кн. 1. – С. 247-250.

29. Ходосовский, М. Н. Влияние периодической барокамерной гипоксии на активность трансаминаз крови при ишемии-реперфузии печени у кроликов / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научной конференции / отв. ред. В. М. Шейбак. – Гродно: ГрГМУ, 2010 – С. 51-54.

30. Ходосовский, М. Н. Роль системных механизмов транспорта кислорода в коррекции реперфузионных повреждений печени / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Кислород и свободные радикалы: материалы Республиканской научно-практической конференции / В. В. Зинчук (отв. ред.). – Гродно: ГрГМУ, 2012. – С. 163-166.

31. Ходосовский, М. Н. Коррекция реперфузионных повреждений печени с помощью никотинамида и его производных / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Актуальные проблемы медицины. В 2-х частях. Часть 2 : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции (22 января 2013 г.) / Отв. редактор В. А. Снежицкий – Гродно: ГрГМУ, 2013. – Ч. 2. – С. 261-263.

32. Ходосовский, М. Н. Влияние эритропоэтина на активность процессов перекисного окисления липидов при ишемии-реперфузии печени / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Актуальные вопросы гепатологии: экспериментальная гепатология, терапевтическая гепатология, хирургическая гепатология: материалы 10-го междунар. симп. гепатологов Беларуси, Гродно, 26-27 сентября 2013 г. – Гродно: ГрГМУ, 2013. – С. 142-143.

33. Ходосовский, М. Н. NO-синтазная функция и функциональное состояние печени при ишемии-реперфузии в условиях введения донатора монооксид углерода / М. Н. Ходосовский [и др.] // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии: сборник научных трудов, посвященный 100-летию со дня рождения Аринчина Николая Ивановича / отв. ред. В. В. Зинчук. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – С. 315-318.

34. Ходосовский, М. Н. Изучение механизма протективного действия 1-метилникотинамида на печень при ишемии-реперфузии у крыс / М. Н. Ходосовский, И. Э. Гуляй, Вл. В. Зинчук // Кислород и свободные

радикалы: материалы Республиканской научно-практической конференции / под ред. В. В. Зинчука. – Гродно, 2014. – С. 203-206.

35. Ходосовский, М. Н. Влияние монооксида углерода на отдельные параметры антиоксидантной системы печени при ее ишемии-реперфузии / М. Н. Ходосовский, И. Э. Гуляй, Вл. В. Зинчук // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Материалы VIII международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора А. П. Солодкова. – Витебск, 2014. – С. 26-29.

36. Ходосовский, М. Н. Влияние монооксида углерода на сродство гемоглобина к кислороду при ишемии-реперфузии печени у крыс / М. Н. Ходосовский [и др.] // Актуальные проблемы медицины. В двух частях. Часть 2: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции (27 января 2015 г.) / отв. редактор В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – Ч. 2. – С. 275-278.

37. Ходосовский, М. Н. Влияние донатора монооксида углерода на активность процессов перекисного окисления липидов при ишемии-реперфузии печени у крыс / М. Н. Ходосовский [и др.] // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции (28-29 января 2016 г.) / отв. редактор В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С.611-614.

38. Ходосовский, М. Н. Ишемическое прекондиционирование печени и окислительный стресс / М. Н. Ходосовский // Кислород и свободные радикалы: сборник материалов Международной научно-практической конференции / отв. ред. В. В. Зинчук. – Гродно: ГрГМУ, 2016. – С. 181-183.

39. Ходосовский, М. Н. Влияние гипоксического прекондиционирования на антиоксидантный статус при ишемии-реперфузии печени у кроликов / М. Н. Ходосовский, Вл. В. Зинчук // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Материалы IX международной научно-практической конференции. – Витебск, 2016. – С. 232-235.

40. Ходосовский, М. Н. Коррекция механизмов антиоксидантной защиты при синдроме ишемии-реперфузии печени у крыс с помощью донатора сероводорода / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй // Актуальные проблемы медицины: сб. научных статей Республиканской научно-практич. конф. (Гомель, 3-4 ноября 2016 г.). – Гомель: ГомГМУ, 2017. – С. 822-824.

41. Ходосовский, М. Н. Влияние сероводорода на активность свободнорадикальных процессов при синдроме ишемии-реперфузии у крыс / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции (26-27 января 2017 г.) / отв. редактор В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – С.945-948.

42. Ходосовский, М. Н. Биологические эффекты N₁-метилникотинамида / М. Н. Ходосовский // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции (25-26 января 2018 г.) / отв. редактор В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – С.772-777.

43. Ходосовский, М. Н. Влияние монооксида углерода на метаболизм гепатоцитов при синдроме ишемии-реперфузии печени / М. Н. Ходосовский // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: материалы X Международной научно-практической конференции, Витебск, 1 июня 2018 г. / Вит. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. С. Лазуко (гл. ред.) [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2018. – С. 73-75.

44. Ходосовский, М. Н. Особенности метаболизма гепатоцитов при ишемии-реперфузии печени у крыс в условиях введения гидросульфида натрия / М. Н. Ходосовский, С. М. Зиматкин // Кислород и свободные радикалы : сборник материалов Международной научно-практической конференции, 15-16 мая 2018 года / под ред. проф. В. В. Зинчука. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – С.190-192.

45. Ходосовский, М. Н. Взаимосвязь процессов пероксидации эритроцитов и сродства гемоглобина к кислороду у крыс при ишемии-реперфузии печени в условиях введения мелатонина / М. Н. Ходосовский // Материалы республиканской с международным участием научно-практической конференции, посвященной 60-летию Гродненского государственного медицинского университета (28 сентября 2018 г.) / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – С. 792-795.

46. Ходосовский, М. Н. Влияние ингибирования NO-синтазной функции на эффект эритропоэтина при ишемии-реперфузии печени / М. Н. Ходосовский // Актуальные вопросы физиологии: сборник материалов научно-практической конференции (23 мая 2019 г.) / отв. ред. В. В. Зинчук. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – С. 263-266.

Тезисы докладов:

47. Ходосовский, М. Н. Возможности использования донаторов оксида азота для коррекции постишемических повреждений печени / М. Н. Ходосовский // XI съезд Белорусского общества физиологов (Минск, 21-22 сентября 2006 г.): Тез. докл. – Мн., 2006. – С. – 158.

48. Jakubowski, A. N-methylnicotinamide shows protective effects in ischemic and inflammatory liver injury models via prostacyclin-dependent mechanism / A. Jakubowski [et al.] // New Frontiers in Cardiovascular research. 16th JMRC Symposium. – Krakow, 2008. – P. 44-45.

49. Ходосовский, М. Н. Роль механизмов транспорта кислорода кровью в коррекции реперфузионных повреждений печени при применении

периодической гипоксии / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Физиология кровообращения: 5 Всероссийская с международным участием школа-конференция. Москва, 31 января – 3 февраля 2012 г.: Сборник тезисов. – М.: МАКС Пресс, 2012. – С. 176-177.

50. Ходосовский, М. Н. Роль кислородсвязывающих свойств крови в реализации протективных эффектов ишемического прекондиционирования / М. Н. Ходосовский // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций: тезисы докладов 13-го съезда Белорусского общества физиологов. – Минск: БГУ, 2012. – С. 149.

51. Ходосовский, М. Н. Влияние малых доз мелатонина на параметры антиоксидантной системы у крыс при ишемии-реперфузии печени / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Микроциркуляция и гемореология (от ангиогенеза до центрального кровообращения): материалы Международной научной конференции. – Ярославль : Изд. ЯГПУ им К. Д. Ушинского, 2013. – С. 23.

52. Ходосовский, М. Н. Модуляция кислородсвязывающих свойств крови при синдроме ишемии-реперфузии печени с помощью эритропоэтина / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции (23 января 2014 г.) / отв. ред. – В. А. Снежицкий – Гродно: ГрГМУ, 2014. – С. 245-246.

53. Ходосовский, М. Н. Вклад сероводорода в механизм протективного действия эритропоэтина при синдроме ишемии-реперфузии печени / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // В книге: «Физиология кровообращения» VI Всероссийская с международным участием школа-конференция. – Сборник тезисов – М.: МАКС Пресс, 2016. – С. 176-178.

54. Ходосовский, М. Н. Роль NO-синтазной функции в механизме защитного действия ишемического прекондиционирования на печень / М. Н. Ходосовский // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций: тез. докл. XIV Съезда Белорусского общества физиологов. – Минск: БГУ, 2017. – С. 124.

Патенты:

55. Средство, нормализующее прооксидантно-антиоксидантный баланс и функциональное состояние печени при ишемии-реперфузии : пат. ВУ 11175 / М. Н. Ходосовский. – Оpubл. 30.10.2008.

56. Средство для коррекции прооксидантно-антиоксидантного баланса и функционального состояния печени при ишемии-реперфузии : пат. ВУ 12584 / М. Н. Ходосовский. – Оpubл. 30.10.2009.

57. Средство, увеличивающее сродство гемоглобина к кислороду при ишемии-реперфузии печени : пат. ВУ 14188 / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук. – Оpubл. 30.04.2011.

58. Применение ишемического прекодиционирования для улучшения кислородтранспортной функции крови при ишемии-реперфузии печени : пат. ВУ 18417 / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук. – Оpubл. 28.02.2015.



Репозиторий ГРГМУ

РЭЗІЮМЭ

Хадасоўскі Міхаіл Мікалаевіч Газатрансмітэры NO, H₂S і CO у карэкцыі метабалічных парушэнняў пры ішэміі-рэперфузіі печані

Ключавыя словы: печань, ішэмія-рэперфузія, монааксід азоту, серавадарод, монааксід вугляроду, перакіснае акісленне ліпідаў, кіслародзлучальныя ўласцівасці крыві.

Мэта даследавання: высветліць асноўныя заканамернасці і механізмы змены кіслародзлучальных уласцівасцяў крыві і прааксідантна-антыаксідантнага стану, абумоўленыя монааксідам азоту, серавадародам і монааксідам вугляроду пры ішэміі-рэперфузіі печані; эксперыментальна праверыць магчымасць выкарыстання гэтых газатрансмітэраў для карэкцыі ўзнікаючых метабалічных парушэнняў, выкліканых дадзенай паталогіяй.

Метады даследавання: патафізіялагічныя, фізіялагічныя, біяхімічныя, фармакалагічныя, марфалагічныя, цытахімічныя, цытафотаметрычныя і статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна. Упершыню праведзена комплекснае даследаванне ўплыву донараў монааксіду азоту, серавадароду і монааксіду вугляроду на развіццё метабалічных парушэнняў і акісляльных пашкоджанняў печані пры ішэміі-рэперфузіі. Упершыню атрыманы даныя пра ўплыў газатрансмітэраў на кіслародзлучальныя ўласцівасці крыві і змяненне працэсаў пераксідацыі ў печані ў вострым рэперфузійным перыядзе. Высветлена, што пратэктыйны эффект мелатаніну і ішэмічнага прэкандыцыянавання пры ішэміі-рэперфузіі апасродкуецца монааксідам азоту, N₁-метылнікацінамідом – серавадародам, эрытрапаэтыну – камбінацыяй ефектаў серавадароду і монааксіду азоту, а ахоўнае дзеянне гіпаксічнага прэкандыцыявання абумоўлена індукцыяй эндагеннага сінтэзу монааксіду вугляроду.

Рэкамендацыі па выкарыстанні. Вынікі праведзеных даследаванняў служаць тэарэтычным абгрунтаваннем для распрацоўкі новых эфектыўных метадаў карэкцыі постішэмічных метабалічных парушэнняў і акісляльных пашкоджанняў печані. Атрыманыя даныя, якія пашыраюць існуючыя ўяўленні аб магчымасцях карэкцыі метабалічных парушэнняў печані пры яе ішэміі-рэперфузіі, укаранёны ў навучальны працэс медыцынскіх вуну Беларусі.

Галіна прымянення: патафізіялогія, фізіялогія, фармакалогія, гепаталогія, біяхімія, клеткавая біялогія.

РЕЗЮМЕ

Ходосовский Михаил Николаевич Газотрансммиттеры NO, H₂S и CO в коррекции метаболических нарушений при ишемии-реперфузии печени

Ключевые слова: печень, ишемия-реперфузия, монооксид азота, сероводород, монооксид углерода, перекисное окисление липидов, кислородсвязывающие свойства крови.

Цель работы: выяснить основные закономерности и механизмы изменения кислородсвязывающих свойств крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния, обусловленные монооксидом азота, сероводородом и монооксидом углерода при ишемии-реперфузии печени; экспериментально проверить возможность использования этих газотрансммиттеров для коррекции возникающих метаболических нарушений, вызванных данной патологией.

Методы исследования: патофизиологические, физиологические, биохимические, фармакологические, морфологические, цитохимические, цитофотометрические и статистические.

Полученные результаты и их научная новизна. Впервые проведено комплексное исследование влияния доноров монооксида азота, сероводорода и монооксида углерода на развитие метаболических нарушений и окислительных повреждений печени при ее ишемии-реперфузии. Впервые получены данные о влиянии газотрансммиттеров на кислородсвязывающие свойства крови и изменение процессов пероксидации в печени в остром реперфузионном периоде. Установлено, что протективный эффект мелатонина и ишемического прекондиционирования при ишемии-реперфузии печени опосредуется монооксидом азота, N₁-метилникотинамида – сероводородом, эритропоэтина – комбинацией эффектов сероводорода и монооксида азота, а защитное действие гипоксического прекондиционирования обусловлено индукцией эндогенного синтеза монооксида углерода.

Рекомендации по использованию. Результаты проведенных исследований служат теоретическим обоснованием для разработки новых эффективных методов коррекции постишемических метаболических нарушений и окислительных повреждений печени. Полученные данные, расширяющие существующие представления о возможностях коррекции метаболических нарушений печени при ее ишемии-реперфузии, внедрены в учебный процесс медицинских вузов Беларуси.

Область применения: патофизиология, физиология, фармакология, гепатология, биохимия, клеточная биология.

SUMMARY

Khodosovsky Mikhail Nikolayevich **Gasotransmitters NO, H₂S and CO in correction of metabolic disorders during hepatic ischemia-reperfusion**

Key words: liver, ischemia-reperfusion, nitrogen monoxide, hydrogen sulfide, carbon monoxide, blood oxygen-binding properties.

The aim of the research: to determine the main regularities and mechanisms of the change in the blood oxygen-binding properties and prooxidant-antioxidant state, caused by nitrogen monoxide, hydrogen sulfide and carbon monoxide during hepatic ischemia-reperfusion; experimentally verify the possibility of the using of these gasotransmitters for correction of emerging metabolic disorders caused by this pathology.

Methods of research: pathophysiological, physiological, biochemical, pharmacological, morphological, cytochemical, cytophotometric and statistical.

The results obtained and their scientific novelty. The comprehensive study of the influence of nitrogen monoxide, hydrogen sulfide and carbon monoxide donors on the metabolic disorders and oxidative damages during hepatic ischemia-reperfusion was carried out for the first time. The effects of gasotransmitters on the blood oxygen-binding properties and lipid peroxidation in the liver during acute reperfusion period were obtained for the first time. It is determined, that the protective effect of melatonin and ischemic preconditioning is mediated by nitrogen monoxide, N₁-methylnicotinamide - by hydrogen sulfide, erythropoietin – by a combination of hydrogen sulfide and nitrogen monoxide effects, and the protective mechanism of hypoxic preconditioning is due to the induction of endogenous synthesis of carbon monoxide.

Extent of use. The results of the performed studies serve as a theoretical basis for the development of new effective methods for correction of postischemic metabolic disorders and oxidative liver damages. The obtained data expand the existing knowledge about the possibilities of metabolic disorders correction during hepatic ischemia-reperfusion and have been introduced in the educational process of medical universities in Belarus.

The sphere of application: pathophysiology, physiology, pharmacology, hepatology, biochemistry, histology, cell biology.