

5. Сирота Т.В. Использование нитросинего тетразолия в реакции автоокисления адреналина для определения активности супероксиддисмутазы // Биомед. химия. – 2013. – Т. 59, № 4. – С. 399–410.
6. Hakim S.M., Ammar M.A., Reyad M.S. Effect of therapeutic hypothermia on survival and neurological outcome in adults suffering cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis // Minerva Anesthesiol. – 2018. – Vol. 84, № 6. – P. 720–730.
7. Sun Y.J., Zhang Z.Y., Fan B., Li G.Y. Neuroprotection by Therapeutic Hypothermia. Front. Neurosci. – 2019. – Vol. 13. – P. 586.
8. Khalilov R.A., Dzhafarova A.M., Khizrieva S.I., Abdullaev V. R. Intensity of free-radical processes in rat liver mitochondria at moderate hypothermia of various duration // Tsitologiya. – 2019. – Vol. 91, № 7. – P. 536–547.
9. Mannervik B. Measurement of glutathione reductase activity // Current protocols in toxicology. – 1999. – № 1. – P. 721–724.

ГАЗОТРАНСМИТТЕРЫ В РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ ИШЕМИИ- РЕПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ

Ходосовский М. Н.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Монооксид азота (NO), CO и H₂S объединены под понятием «газотрансмиттеры» [1]. Термин «газотрансмиттер» был введен для характеристики газов, которые действуют как высвобождаемые нейронами трансммиттеры. Все они являются небольшими молекулами, свободно проходят через мембраны клеток и не взаимодействуют со специфическими мембранными рецепторами, синтезируется эндогенно с помощью ферментов и их синтез может регулироваться организмом, имеют определенные специфические функции при физиологических концентрациях и их эффекты имеют свое специфическое клеточное и молекулярное предназначение. В настоящее время роль NO при синдроме ишемии-реперфузии печени (ИРП) является недостаточно ясной. С одной стороны, как вазодилататор NO может улучшать процессы микроциркуляции, снижать миграцию и адгезию лейкоцитов и вызываемые ими повреждения органа при реперфузии [2]. С другой же стороны, как свободнорадикальная молекула NO способен потенцировать окислительный стресс, образовывать мощные окислители (пероксинитрит), что может усугублять развитие реперфузионных повреждений [3]. Учитывая способность NO взаимодействовать с гемоглобином, представляется важным рассмотреть данный вопрос подробнее.

Показано, что использование ингибиторов NO-синтазы приводит к снижению тяжести реперфузионных повреждений печени [4]. Вместе с тем, имеются данные об отрицательном эффекте ингибиторов синтеза NO при ИРП,

тогда как введение L-аргинина – субстрата для эндогенного синтеза NO, способствовало коррекции данной патологии [5]. Поскольку эффекты NO на кислородсвязывающие свойства крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние сильно зависят от условий среды и уровня окислительного стресса, изучили изменение данных параметров на модели ИРП у экспериментальных животных в условиях инфузии доноров NO. Установлено, что на 120-й минуте реперфузии значение $p50_{\text{реал}}$ в печеночной венозной крови у кроликов, получавших нитроглицерин, снижается на 15,6% ($p<0,05$), уровень диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и оснований Шиффа (ОШ) в печени понижается на 44,6% ($p<0,001$), 42,0% ($p<0,01$) и 64,0% ($p<0,001$) по сравнению с животными без препарата, соответственно, а показатели антиоксидантной системы (α -токоферол, ретинол, активность каталазы) печени не отличаются от контроля [6]. Данные изменения сродства гемоглобина к кислороду (СГК) крови 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.

Выявлено, что под влиянием нитропруссиды 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 нитропруссиды 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 нитропруссиды натрия происходит на фоне повышения СГК крови (уменьшение показатели $p50_{\text{станд}}$ на 11,8% ($p<0,05$)) в реперфузионном периоде [7].

Вторым соединением, отнесенным к газотрансммиттерам, является монооксид углерода – CO (угарный газ). В 60-х годах 20 века было показано, что CO образуется в организме человека в результате распада гемоглобина под воздействием фермента гемоксигеназы, который способствует ферментативному распаду гема на биливердин, железо и CO. Вплоть до 90-х годов CO считался побочным продуктом распада гема в гемоксигеназной реакции, однако затем были установлены его нейротрансммиттерные свойства [8]. Так, CO, как и NO, реализует свои эффекты через гуанилатциклазу, поддерживая уровень цГМФ в клетках даже в условиях ингибирования NO-синтазы, усиливает синаптическую передачу и проводимость импульсов в нервных волокнах, однако, в отличие от NO, реализует свой эффект через метаботропные рецепторы. Учитывая гуанилатциклазный механизм действия CO, вскоре были установлены его вазоактивные свойства [9]. Важно, что активация гемоксигеназы-1 может происходить под влиянием пероксинитрита, что является важным сигнальным механизмом защиты от окислительного стресса [10]. Как и NO, монооксид углерода, синтезируемый в эндотелии гемоксигеназой-2, проявил себя как вазодилататор, после чего начался период интенсивного изучения роли монооксида углерода в развитии сердечно-сосудистой патологии.

Вместе с тем эндогенная продукция СО сопровождается образованием эквимоллярных концентраций свободного железа (II), что в условиях окислительного стресса является мощным прооксидантным фактором. Активация гемоксигеназы при ИРП не является исключительно цитопротективным или цитотоксическим механизмом для тканей, что оставляет множество вопросов о роли СО при ИРП [11]. Нами 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 $p50_{\text{реал}}$ 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 [12]. Увеличение СГК крови и улучшение прооксидантно-антиоксидантного состояния под влиянием донора СО сопровождается снижением застойных явлений в синусоидах печени, а также нормализацией уровня восстановленного глутатиона (GSH) и активности каталазы, что дает основание полагать о значимом вкладе газотрансммиттера СО в снижении метаболических нарушений при ИРП.

Третьей молекулой, отнесенной к классу газотрансммиттеров, является сероводород – безцветный токсический газ [1]. Установлено, что H_2S синтезируется практически во всех тканях, а наибольшие его концентрации обнаруживаются в мозге, сердце, сосудах, печени и почках. Биологическая активность сероводорода впервые была показана в мозге, где установили его способность усиливать ответы с NMDA-рецепторов и долговременную потенцию в нейронах гиппокампа [13]. В печени H_2S синтезируется из L-цистеина в основном под влиянием фермента цистатионин- γ -лиазы. У нокаутированных по данному ферменту мышей наблюдали развитие стойкой гипертензии, что позволило авторам подтвердить ранее дискутировавшуюся вазодилатационную функцию этого газа [14].

Установлено, что при ишемии-реперфузии печени H_2S подавляет апоптоз, повышает активность внутриклеточных антиоксидантов, индуцирует продукцию белков теплового шока (hsp-90), ингибирует провоспалительные факторы, что способствует уменьшению реперфузионных повреждений органа [15]. Вместе с тем известно, что, взаимодействуя с гемоглобином, H_2S образует сульфгемоглобин и метгемоглобин. Метгемоглобин не может присоединять кислород и повышает сродство нормального гемоглобина к кислороду. Снижение кислородной емкости в условиях нарушенной микроциркуляции может уменьшить и без того низкое поступление O_2 в ткани и усугублять метаболические расстройства при ишемии-реперфузии.

Нами показано, что 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% ($p < 0,001$), $p50_{\text{реал}}$ 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 SGK крови. Выявленное повышение SGK крови у экспериментальных животных, получавших NaHS, по-видимому, является важным механизмом улучшения прооксидантно-антиоксидантного состояния печени в постишемическом периоде.

Таким образом, доноры газотрансмиттеров NO, CO и H₂S при экспериментальном синдроме ишемии-реперфузии печени оказывают модулирующее влияние на кислородсвязывающие свойства крови, которое способствует снижению окислительных повреждений органа при данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сукманский О.И., Реутов В.П. Газотрансмиттеры: физиологическая роль и участие в патогенезе заболеваний // Успехи физиол. наук. – 2016. – Т. 47, № 3. – С. 30–58.
2. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide / L. Y. Guan [et al.] // World J. Gastrointest. Surg. – 2014. – Vol. 6, № 7. – P. 122–128.
3. Hines I.N., Grisham M.B. Divergent roles of superoxide and nitric oxide in liver ischemia and reperfusion injury // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2011. – Vol. 48, № 1. – P.50–56.
4. Chen T.H. et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthesis ameliorates liver ischemia and reperfusion injury induced transient increase in arterial stiffness // Transplant. Proc. – 2014. – Vol. 46, № 4. – P. 1112–1116.
5. Lucas M.L. et al. Effects of L-arginine and L-NAME on ischemia-reperfusion in rat liver // Acta Cir. Bras. – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 345–352.
6. Ходосовский М.Н., Зинчук В.В. Влияние нитроглицерина на прооксидантно-антиоксидантный баланс и функциональное состояние печени при ишемии-реперфузии // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Т. 149, № 12. – С. 631–634.
7. Ходосовский М.Н. Влияние нитропрусида натрия на прооксидантно-антиоксидантную систему печени при ее ишемии-реперфузии у кроликов // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2008. – № 3. – С. 23–27.
8. Dawson T.M., Snyder S.H. Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain // J. Neurosci. – 1994. – Vol. 14, № 9. – P. 5147–5159.
9. Zakhary R. et al. Heme oxygenase 2: endothelial and neuronal localization and role in endothelium-dependent relaxation // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 1996. – Vol. 93, № 2. – P. 795–798.
10. Ayer A. et al. Heme Oxygenases in Cardiovascular Health and Disease // Physiol. Rev. – 2016. – Vol. 96, № 4. – P. 1449–1508.
11. Bauer M., Bauer I. Heme oxygenase-1: redox regulation and role in the hepatic response to oxidative stress // Antiox. Redox Signal. – 2002. – № 5. – P. 749–758.
12. Ходосовский М.Н. Участие монооксид углерода в коррекции реперфузионных повреждений печени // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2019. – Т.17, № 2. – С. 127–132.
13. Abe K., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator // J. Neurosci. – 1996. – Vol. 16, № 3. – P. 1066–1071.
14. Yang G. et al. H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase // Science. – 2008. – Vol. 322, № 5901. – P. 587–590.
15. Shimada S. et al. Hydrogen sulfide augments survival signals in warm ischemia and reperfusion of the mouse liver // Surg. Today. – 2015. – Vol. 45, № 7. – P. 892–903.