

РАЗВИТИЕ ИДЕИ М. В. БОРИСЮКА О КИСЛОРОДНОМ ПАРОДОКСЕ В ПЕЧЕНИ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ

Ходосовский М. Н.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

Изучение синдрома ишемии-реперфузии печени в нашем вузе и в Республике Беларусь началось по инициативе М. В. Борисюка в 1997 г. В основе идеи исследования лежали данные, полученные Д. А. Маслаковым и М. В. Борисюком (1970) о снижении парциального напряжения O_2 (pO_2) в ткани печени на фоне перевязки печеночной артерии у собак в условиях дыхания чистым кислородом. При этом наблюдалось повышение насыщения печеночной венозной крови кислородом (SvO_2), что позволило сделать вывод об участии сродства гемоглобина к кислороду (СГК) при развитии данного феномена [2]. Вместе с тем прямых исследований СГК крови при перевязке печеночной артерии не проводилось, а с годами в зарубежной литературе накапливались данные о развитии кислородного парадокса при реоксигенации органов [13]. В связи с чем было решено провести исследование состояния кислородтранспортной функции (КТФ) крови при временной окклюзии собственной печеночной артерии у кроликов. При этом требовалось особое внимание уделить прооксидантно-антиоксидантному состоянию органа как после ишемии, так и в остром реперфузионном периоде.

К сожалению, безвременная кончина М. В. Борисюка не позволила ему увидеть первые результаты инициированных им исследований. Однако вскоре были получены данные о снижении СГК печеночной венозной крови после временной окклюзии собственной печеночной артерии у кроликов, причем уменьшение кислородсвязывающих свойств крови сохранялось и в реперфузионном периоде [5]. Результаты проведенных экспериментов противоречили предположению об увеличении СГК крови как причине повышения SvO_2 печеночной венозной крови на фоне перевязки печеночной артерии у собак в условиях дыхания чистым кислородом. В условиях реоксигенации печени снижение СГК крови, несомненно, способствовало повышению отдачи O_2 в ткани, что должно было увеличивать тканевое pO_2 печени. Разгадка данного парадокса случилась после анализа изменений прооксидантно-антиоксидантного баланса в печени. Было установлено, что окклюзия собственной печеночной артерии и последующий реперфузионный период сопровождаются резким усилением кислородзависимых свободнорадикальных процессов в органе, что выражалось в увеличении содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгатов (ДК), оснований Шиффа (ОШ), истощением факторов антиоксидантной защиты (α -токоферол, ретинол, каталаза) и,

коррекции синдрома ишемии-реперфузии печени (ИРП). На начальном этапе было решено использовать для этого вдыхание газовых смесей с разным содержанием кислорода (гипоксической ($14.8\% \text{O}_2 + 85.2\% \text{N}_2$), гипероксической ($78\% \text{O}_2 + 20.2\% \text{N}_2 + 1.8\% \text{CO}_2$) и гиперкапнической ($5\% \text{CO}_2$ в воздухе)). Во всех группах, за исключением гипоксической, снижение СГК крови сопровождалось увеличением в крови и гомогенате печени продуктов ПОЛ, активности трансаминаз крови с одновременным снижением концентрации α -токоферола и ретинола. В конце реперфузии наблюдалось повышение активности каталазы при нормоксии, падение активности фермента в гипероксической и гиперкапнической группах, и сохранении нормальной активности при гипоксии [14]. Создание умеренной гипоксии в реперфузионном периоде сопровождается более сбалансированным состоянием механизмов продукции и инактивации активных форм кислорода, что сопровождалось оптимальным изменением СГК крови и способствовало минимизации повреждений печени при данной патологии.

Отдельный интерес в развитии кислородного парадокса при ИРП представляют нарушения микроциркуляции. Развитие феномена *no-reflow* могло быть еще одной причиной снижения pO_2 в печени и повышения SvO_2 печеночной венозной крови у собак на фоне перевязки печеночной артерии и дыхания чистым кислородом. Поэтому на следующем этапе исследований изучили роль L-аргинин-NO системы в развитии реперфузионных повреждений печени. Проводили коррекцию L-аргинин-NO системы при ИРП у кроликов путем инфузии ингибитора NO-синтазы (N^G -нитро-L-аргинина, 15 мг/кг) и L-аргинина (300 мг/кг). Установлено, что инфузия L-аргинина перед началом реперфузионного периода способствует уменьшению нарушений прооксидантно-антиоксидантного состояния и нормализации активности аланин- и аспаратаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) в крови, тогда как ингибирование NO синтазы перед началом ишемии таким эффектом не обладает [9].

Поскольку L-аргинин в организме является субстратом для синтеза монооксида азота (NO), было сделано предположение о возможном протективном влиянии доноров NO (нитроглицерин и нитропруссид натрия) при ИРП. Результаты исследований показали, что нитроглицерин и нитропруссид натрия обладают мощным протективным эффектом при ИРП. Установлено, что на 120-й минуте реперфузии значение $\text{p50}_{\text{реал}}$ в печеночной венозной крови у кроликов, получавших нитроглицерин, снижается на 15,6% ($p < 0,05$), уровень продуктов ПОЛ: ДК, малонового диальдегида (МДА) и ОШ в печени понижается на 44,6% ($p < 0,001$), 42,0% ($p <$

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 [4]. 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 в реперфузионном периоде [7].

В последнее время NO относят к классу газотрансмиттеров – сигнальных молекул эндогенно продуцируемых газов с широким спектром биологических эффектов. К этому классу относятся, помимо монооксида азота, сероводород и монооксид углерода (CO). Все они обладают вазоактивными свойствами, поэтому эффекты их доноров (гидросульфида натрия и CORM-3) были изучены на модели ИРП у крыс. 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 параметров КТФ крови (увеличение СГК крови) [3, 10]. 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 [8, 11]. Введение CORM-3 при ИРП снижает выраженность нарушений КТФ крови и повышает СГК крови.

3. Ходосовский М. Н. Влияние гидросульфида натрия на параметры кислородтранспортной функции крови при ишемии-реперфузии печени у крыс // Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 6. – С. 698–704.
4. 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.
5. Ходосовский М. Н. Сродство гемоглобина к кислороду у кроликов при ишемии реперфузии печени // Актуальные проблемы современной медицины – 99. Тез. докл. науч. конф. студентов и мол. ученых. – Минск, 1999. – С. 74.
6. Ходосовский М. Н., Зинчук В. В. Влияние нитроглицерина на показатели кислородтранспортной функции крови при ишемии-реперфузии печени у кроликов // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2007. – № 2. – С. 20–22.
7. Ходосовский М. Н., Зинчук В. В. Влияние нитропрусида натрия на кислородсвязывающие свойства крови при ишемии-реперфузии печени у кроликов // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2012. – Т. 98, № 5. – С. 610–617.
8. Ходосовский М. Н., Зинчук В. В. Роль кислородтранспортной функции крови в реализации защитных эффектов монооксида углерода при синдроме ишемии-реперфузии печени // Патогенез. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 57–61.
9. Ходосовский М. Н., Зинчук В. В. Участие L-аргинин-NO системы в развитии реперфузионных повреждений печени // Эксперим. и клин. фармакол. – 2003. – Т. 66, № 3. – С. 39–43.
10. Ходосовский М. Н., Зинчук В. В., Гуляй И. Э. Влияние донора сероводорода на параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса при ишемии-реперфузии печени у крыс // Экспер. и клин. фармакол. – 2017. – Т. 80, № 5. – С. 22–26.
11. Ходосовский М. Н., Зинчук В. В., Гуляй И. Э. Влияние монооксида углерода на параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса при ишемии-реперфузии печени у крыс // Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 10. – С. 1150–1157.
12. Khodosovskii M. N., Zinchuk V. V. Effect of nitroglycerine on some parameters of the prooxidant-antioxidant balance and functional state of the liver during ischemia/reperfusion // Bull. Exp. Biol. Med. – 2006. – Vol. 142, № 6. – P. 675–678.
13. McCord J. M. Superoxide radical: controversies, contradictions, and paradoxes // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1995. – Vol. 209, № 2. – P. 112–117.
14. Zinchuk V. V., Khodosovsky M. N., Maslakov D. A. Influence of Different Oxygen Modes on the Blood Oxygen Transport and Pro