

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 18417

(13) С8

(48) 2015.02.28

(51) МПК

A 61B 17/00 (2006.01)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ
ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ
КРОВИ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ**

(15) код ИНИД (54)

(45) 2014.08.30

(21) Номер заявки: а 20110982

(22) 2011.07.14

(43) 2013.02.28

(46) 2014.08.30

(71) Заявители: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Ходосовский Михаил Николаевич; Зинчук Виктор Владимирович (ВУ)

(73) Патентообладатели: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(56) RU 2394574 C1, 2010.

ХОДОСОВСКИЙ М.Н. и др. Актуальные вопросы гепатологии. 5-й международный симпозиум гепатологов Беларуси. - Гродно, 2002. - С. 32-33.

ЗИНЧУК В.В. и др. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2002. - № 4. - С. 8-11.

ХОДОСОВСКИЙ М.Н. Медицина на рубеже веков. Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 40-летию ЦНИЛ БГМУ, в 2-х частях. Ч. 2. - Минск, 2003. - С. 405-409.

CLAVIEN P.A. et al. Ann.Surg. - 2000. - V. 232. - No. 2. - P. 155-162.

HEIZMANN O. et al. World J. Gastroenterol. - 2010. - V. 16, Is. 15. - P. 1871-1878.

CUTRN J.C. et al. Free Radic. Biol. Med. - 2002. - V. 33. - No. 9. - P. 1200-1208.

ALCHERA E. et al. World J. Gastroenterol. - 2010. - V. 16, Is. 48. - P. 6058-6067.

(57)

Применение ишемического прекондиционирования для улучшения кислородтранспортной функции крови при ишемии-реперфузии печени.

Изобретение относится к области медицины, а именно к применению известных способов по новому назначению.

Синдром ишемии-реперфузии печени часто встречается в клинической практике при резекциях, трансплантации органа и после шоковых состояний [1, 2]. В развитии данного синдрома важную роль играют нарушения кислородтранспортной функции (КТФ) крови [3, 4]. Ишемия и последующая реперфузия печени сопровождаются снижением сродства гемоглобина к кислороду (СГК), метаболическим ацидозом, а также снижением рО₂ крови, отекающей от печени [3]. Данные нарушения приводят к активации свободнорадикаль-

ных процессов, развитию окислительных повреждений органа и способствуют его функциональной недостаточности в постишемическом периоде [3, 4]. Вместе с тем известно, что коррекция КТФ крови может влиять на степень окислительных повреждений органов при ишемии-реперфузии [4, 5].

Известны способы коррекции КТФ крови при ишемии-реперфузии мозга и печени с помощью модификации СГК препаратом RSR13 и нитропруссидом натрия [5, 6]. Так, способ направленного снижения СГК с помощью RSR13 способствует уменьшению развивающихся повреждений нейронов при неполной ишемии головного мозга [5].

Недостатком данного способа является то, что при более глубокой, "глобальной" ишемии этот защитный эффект отсутствует, возможно, в связи с изменением соотношения доноров и акцепторов электронов при ишемических состояниях различной степени тяжести.

Другой способ, основанный на применении нитропруссиды натрия в качестве средства, увеличивающего СГК при ишемии-реперфузии печени, действительно способствует уменьшению нарушений прооксидантно-антиоксидантного и функционального состояния органа при данной патологии [6, 7].

К недостаткам этого способа следует отнести его слабое влияние на параметры кислотно-основного состояния крови после ишемии, а также необходимость постоянного контроля артериального давления, так как нитропруссид натрия обладает мощным гипотензивным действием.

Задача изобретения - расширение арсенала способов, улучшающих КТФ крови при ишемии-реперфузии печени.

Поставленная задача решается применением ишемического прекондиционирования для улучшения кислородтранспортной функции крови при ишемии-реперфузии печени.

Известно применение ишемического прекондиционирования (ИП) для повышения устойчивости печени к продолжительным периодам ишемии и последующей реперфузии [1, 2]. Показано, что ИП способствует уменьшению воспалительной реакции и генерации активных форм кислорода, снижению активности проапоптотических ферментов (каспаз), улучшению функции митохондрий, снижению активности трансаминаз крови [1, 2, 8, 9]. Все эти данные свидетельствуют о том, что ИП оказывает определенный протективный эффект на печень при ишемии-реперфузии.

Однако из известного не вытекает с очевидностью, что ИП можно применять для коррекции КТО крови при ишемии-реперфузии печени.

Способ осуществляют следующим образом. Перед началом основного периода ишемии осуществляют ишемическое прекондиционирование путем наложения сосудистого зажима на печеночно-двенадцатиперстную связку, короткий 10-минутный период ишемии с последующим 10-минутным интервалом реперфузии, после чего выполняют ишемию-реперфузию печени.

Способ воспроизведения ишемии печени путем наложения сосудистого зажима на печеночно-двенадцатиперстную связку (маневр Прингла) широко используется в клинике и при моделировании ишемии-реперфузии печени у экспериментальных животных [1, 2, 10]. Продолжительность периодов прекондиционирования (10 мин ишемии/10 мин реперфузии) обусловлена данными о наибольшем протективном эффекте такого сочетания на печень при ишемии-реперфузии [10].

Для доказательства возможности использования изобретения исследовали влияние ИП на КТО крови при ишемии-реперфузии печени у кроликов. Ишемию печени в течение 30 мин вызывали наложением сосудистого зажима на печеночно-двенадцатиперстную связку (Pringle maneuver). Исследовали показатели КТФ (СГК, pO_2 , pCO_2 , pH, АВЕ и др.) печеночной и смешанной венозной крови на протяжении ишемии-реперфузии печени. Установлено, что реперфузия печени сопровождается развитием глубокого смешанного ацидоза с выраженным метаболическим компонентом, снижением pO_2 крови, оттекающей от печени, гиперкапнией и сдвигом КДО вправо. Применение ИП при ишемии-реперфузии

печени у кроликов способствует улучшению кислотно-основного состояния и устранению гиперкапнии и гипоксемии в обоих образцах венозной крови, сдвигу КДО влево.

Работа выполнена на взрослых кроликах-самцах весом 3,5-4,5 кг, предварительно выдержанных в стандартных условиях. Под комбинированным внутривенным наркозом (гексенал 30 мг/кг; калипсол 1,5 мг/кг/мин) вводили катетеры: один - в v. hepatica для забора печеночной венозной крови, а другой - в правое предсердие для получения смешанной венозной крови. Ишемию печени в течение 30 мин вызывали маневром Прингла - наложением сосудистого зажима на печеночно-двенадцатиперстную связку (Pringle maneuver) [1]. После снятия зажима реперфузионный период длился 120 мин. Забор образцов крови для оценки КТФ осуществляли до и в конце ишемии, а также на 120 мин реперфузионного периода.

Животных разделили на две группы: в 1-й группе (n = 10) моделировали ишемию-реперфузию печени, а во 2-й группе (n = 7) перед началом основного 30-минутного периода ишемии таким же способом выполняли короткий 10-минутный период ишемии с 10-минутным интервалом последующей реперфузии [10], затем моделировали ишемию-реперфузию печени, как в 1-й группе.

На микрогазоанализаторе Synthesis-15 (США) оценивали показатели КТФ крови: $p50_{\text{реальн}}$, pO_2 , pCO_2 , pH, бикарбонат плазмы (HCO_3^-), общий CO_2 плазмы (TCO_2), действительный избыток оснований (ABE). СГК определяли по показателю $p50$ (pO_2 крови, соответствующее 50 % насыщению ее кислородом). $p50_{\text{станд}}$ рассчитывали для стандартных условий (pH = 7,4; pCO_2 = 40 мм рт. ст. и T = 37 °C). На основании полученных значений $p50$ по уравнению Хилла высчитывали положение кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО).

Все полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента или U-теста в зависимости от нормальности распределения выборок. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

В 1-й группе ишемия печени приводила к уменьшению pO_2 на 46,3 % ($p < 0,001$) по отношению к исходному уровню в крови, оттекающей от печени. Одновременно наблюдалось уменьшение показателей pH, HCO_3^- , TCO_2 , ABE, SBE, SBC и увеличение показателя pCO_2 на 41,3 % ($p < 0,05$) в оттекающей от печени крови, отражая развитие смешанного ацидоза, с выраженным метаболическим компонентом. В смешанной венозной крови на 30-й минуте ишемии у животных 1-й группы показатель pO_2 не изменялся, хотя другие параметры кислотно-основного состояния проявляли схожую динамику изменений, как в печеночной венозной крови. В конце ишемического периода у кроликов 1-й экспериментальной группы наблюдалось увеличение $p50_{\text{реальн}}$ на 14,8 ($p < 0,05$) и 20,1 % ($p < 0,05$) в печеночной и смешанной венозной крови, соответственно свидетельствуя о сдвиге КДО вправо.

В конце реперфузионного периода у животных 1-й группы pO_2 печеночной венозной крови оставалось меньше исходного на 33,6 % ($p < 0,05$), усугублялись нарушения кислотно-основного состояния. Так, на 120-й минуте реперфузии более выражено снижались pH, HCO_3^- , TCO_2 , ABE, SBE, SBC и сохранялся повышенным показатель pCO_2 в оттекающей от печени крови. В смешанной венозной крови те же показатели кислотно-основного состояния продолжали снижаться, тогда как pO_2 не отличался от исходных значений. В конце реперфузионного периода наблюдалось дальнейшее увеличение показателя $p50_{\text{реальн}}$, который был выше исходных в печеночной и смешанной венозной крови на 23,1 ($p < 0,001$) и 33,1 % ($p < 0,001$) соответственно.

Применение ИП у животных 2-й группы приводило к снижению в образцах исходной крови показателя pCO_2 , а также связанных с последним параметром кислотно-основного состояния HCO_3^- и TCO_2 в смешанной венозной крови. Как и в 1-й группе, у кроликов 2-й группы в конце ишемии наблюдалось уменьшение показателей pH, ABE, SBE, SBC и увеличение показателя pCO_2 в обоих образцах исследуемой крови. На 30-й минуте ише-

мии в печеночной венозной крови снижался показатель pO_2 по отношению к исходному на 37,7 % ($p < 0,05$), а pCO_2 увеличивался на 88,6 % ($p < 0,01$). В смешанной венозной крови в этот период показатель pO_2 по отношению к исходному не изменялся, а pCO_2 увеличивался на 25,6 % ($p < 0,05$). Следует отметить, что у животных 2-й группы в конце ишемии показатели HCO_3^- и TCO_2 в печеночной венозной крови по отношению к исходным уровням не изменялись, тогда как в смешанной венозной крови были ниже на 23,0 ($p < 0,01$) и 21,1 % ($p < 0,01$) соответственно. В конце ишемического периода у кроликов 2-й экспериментальной группы наблюдалось увеличение $p50_{реальн}$ на 23,4 ($p < 0,05$) и 28,0 % ($p < 0,01$) в печеночной и смешанной венозной крови соответственно.

Таблица 1

Показатели кислородтранспортной функции печеночной венозной крови у экспериментальных животных ($M \pm m$)

Показатель	Ишемия-реперфузия печени (1-я группа, n = 10)			Прекодиционирование + ишемия-реперфузия печени (2-я группа, n = 7)		
	Исходная	30 мин ишемии	120 мин реперфу- зии	Исходная	30 мин ишемии	120 мин реперфу- зии
$p50_{реал.}$ мм рт. ст.	$31,8 \pm 0,6$	$36,5 \pm 1,6^*$	$39,2 \pm 2,0^*$	$30,9 \pm 0,9$	$38,1 \pm 2,5^*$	$33,5 \pm 0,8^*\#$
$p50_{станд.}$ мм рт. ст.	$30,6 \pm 0,6$	$26,1 \pm 1,5^*$	$27,8 \pm 1,7$	$32,5 \pm 0,9$	$27,9 \pm 2,7$	$31,6 \pm 0,7\#$
Hb, г/л	$113,1 \pm 3,4$	$109,0 \pm 14,9$	$112,0 \pm 6,0$	$103,0 \pm 7,9$	$112,0 \pm 9,0$	$104,6 \pm 7,9$
pO_2 , мм рт. ст.	$42,6 \pm 3,2$	$22,9 \pm 3,9^*$	$28,3 \pm 4,0^*$	$40,1 \pm 2,8$	$25,0 \pm 5,6^*$	$42,0 \pm 3,9\#$
pH, ед.	$7,401 \pm 0,017$	$7,133 \pm 0,057^*$	$7,078 \pm 0,085^*$	$7,436 \pm 0,031$	$7,117 \pm 0,053^*$	$7,353 \pm 0,050\#$
pCO_2 , мм рт. ст.	$46,4 \pm 2,0$	$65,6 \pm 6,4^*$	$68,5 \pm 8,3^*$	$40,2 \pm 1,9\#$	$75,8 \pm 9,1^*$	$41,7 \pm 2,4\#$
HCO_3^- , ммоль/л	$28,7 \pm 0,9$	$22,4 \pm 2,3^*$	$20,3 \pm 2,1^*$	$27,4 \pm 1,2$	$24,4 \pm 1,3$	$23,5 \pm 1,5$
TCO_2 , ммоль/л	$30,1 \pm 0,9$	$24,4 \pm 2,4^*$	$22,3 \pm 2,0^*$	$28,6 \pm 1,2$	$26,8 \pm 1,3$	$24,8 \pm 1,6$
ABE, ммоль/л	$3,84 \pm 0,9$	$-6,6 \pm 2,9^*$	$-9,7 \pm 3,4^*$	$3,6 \pm 1,5$	$-5,3 \pm 1,9^*$	$-1,3 \pm 1,7^*\#$
SBE, ммоль/л	$3,6 \pm 1,0$	$-6,9 \pm 3,0^*$	$-10,0 \pm 3,3^*$	$3,0 \pm 1,6$	$-4,5 \pm 2,2^*$	$-2,2 \pm 1,9^*$
SBC, ммоль/л	$27,3 \pm 0,8$	$18,1 \pm 2,4^*$	$15,9 \pm 2,9^*$	$27,1 \pm 1,2$	$19,2 \pm 1,6^*$	$23,2 \pm 1,3^*\#$

Примечание: * - достоверное отличие от исходного уровня в соответствующей группе ($p < 0,05$); # - достоверное отличие от животных 1-й группы в соответствующий период времени ($p < 0,05$).

На 120-й минуте реперфузии у животных 2-й группы наблюдалось улучшение параметров КТО крови. Так, в конце реперфузии показатели pO_2 , pCO_2 , HCO_3^- и TCO_2 не отличались от исходных в обоих образцах венозной крови. Показатель pH на 120-й минуте реперфузии в смешанной венозной крови оставался ниже исходного уровня, тогда как в печеночной венозной крови данный показатель улучшался, не отличаясь от доишемических значений. В обоих образцах показатель pH был выше, чем у кроликов 1-й группы в конце реперфузии. Следует отметить улучшение показателя pO_2 в печеночной венозной крови в конце реперфузионного периода, который был существенно выше, чем у животных 1-й группы. Показатели ABE, SBE и SBC на 120-й минуте реперфузии в обоих образцах венозной крови были ниже исходных значений. Так, показатель SBC в печеночной и смешанной венозной крови в конце реперфузии был ниже исходных значений на 14,2 ($p < 0,05$) и 13,1 % ($p < 0,05$) соответственно. Однако показатель ABE печеночной венозной крови в данный период был выше, чем у животных 1-й группы. В конце реперфузионного периода у кроликов 2-й группы в печеночной и смешанной венозной крови увеличение показателя $p50_{реальн}$ по отношению к исходным составило только 8,5 ($p < 0,05$)

ВУ 18417 С8 2015.02.28

и 13,1 % ($p < 0,05$) соответственно. Данный сдвиг КДО вправо у животных с ИП был меньшим, чем у кроликов 1-й группы в конце реперфузии.

Таблица 2

Показатели кислородтранспортной функции смешанной венозной крови у экспериментальных животных ($M \pm m$)

Показатель	Ишемия-реперфузия (1-я группа, n = 10) печени			Прекодиционирование + ишемия-реперфузия печени (2-я группа, n = 7)		
	Исходная	30 мин ишемии	120 мин реперфузии	Исходная	30 мин ишемии	120 мин реперфузии
$p50_{\text{реал.}}$, мм рт.ст.	31,0 ± 1,2	37,3 ± 2,8*	41,3 ± 2,5*	30,0 ± 0,9	38,4 ± 2,1*	33,9 ± 0,7*#
$p50_{\text{станд.}}$, мм рт.ст.	30,1 ± 0,9	27,1 ± 1,2	27,2 ± 1,5	31,8 ± 0,7	31,1 ± 0,6#	31,8 ± 1,4#
НЬ, г/л	116,1 ± 3,7	108,2 ± 4,3	106,0 ± 5,1	104,3 ± 7,5	101,3 ± 7,3	101,7 ± 7,7
pO_2 , мм рт.ст.	40,8 ± 4,7	30,9 ± 4,8	30,3 ± 3,1	44,3 ± 3,0	39,4 ± 4,4	37,5 ± 3,4
pH, ед.	7,409 ± 0,014	7,164 ± 0,090*	7,079 ± 0,097*	7,444 ± 0,027	7,231 ± 0,041*	7,358 ± 0,033*#
pCO_2 , мм рт.ст.	47,8 ± 2,7	66,1 ± 8,2*	68,3 ± 6,5*	39,5 ± 1,7#	49,6 ± 3,7*	43,0 ± 3,8#
HCO_3^- , ммоль/л	30,5 ± 1,0	23,6 ± 2,5*	20,9 ± 2,9*	27,3 ± 0,9#	21,0 ± 1,6*	24,3 ± 1,5
TCO_2 , ммоль/л	31,9 ± 1,0	25,7 ± 2,4*	23,0 ± 2,7*	28,6 ± 0,8#	22,5 ± 1,6*	25,7 ± 1,6
ABE, ммоль/л	5,6 ± 0,8	-5,0 ± 3,8*	-8,9 ± 4,3*	3,7 ± 1,2	-5,7 ± 2,0*	-0,5 ± 1,7*
SBE, ммоль/л	5,6 ± 0,9	-5,0 ± 3,7*	-9,3 ± 4,4*	3,1 ± 1,2	-6,7 ± 2,1*	-1,14 ± 1,8*
SBC, ммоль/л	28,6 ± 0,7	196 ± 3,1*	16,6 ± 3,6*	27,3 ± 1,0	19,5 ± 1,6*	23,8 ± 1,3*

Примечание: * - достоверное отличие от исходного уровня в соответствующей группе ($p < 0,05$); # - достоверное отличие от животных 1-й группы в соответствующий период времени ($p < 0,05$).

На фигуре показано положение КДО смешанной венозной крови у кроликов на 120-й минуте реперфузии.

Полученные данные свидетельствуют, что моделирование ишемии-реперфузии печени с помощью маневра Прингла приводило к глубоким нарушениям кислотно-основного состояния у кроликов 1-й экспериментальной группы. Развитие метаболического компонента смешанного ацидоза (судя по снижению показателей pH, HCO_3^- , TCO_2 , ABE, SBE и SBC) в реперфузионном периоде здесь сопровождалось отсутствием восстановления pO_2 печеночной венозной крови. Последнее могло быть следствием микроциркуляторных расстройств в печени из-за преобладания вазоконстрикторов над вазодилататорами после тяжелой ишемии [8]. Высокие значения показателя pCO_2 после ишемии и в реперфузионном периоде у животных 1-й экспериментальной группы указывают на наличие респираторного компонента ацидоза. Данные изменения могли быть следствием реперфузионного повреждения легких, что часто наблюдается при ишемии-реперфузии печени [9]. Суммарно снижение pH и повышение pCO_2 существенно изменили SGK крови в сторону уменьшения (судя по показателям $p50_{\text{реал.}}$) в реперфузионном периоде. Данные изменения SGK, по-видимому, способствуют увеличению отдачи кислорода в ткани печени после ишемии,

что может быть фактором усиления дисбаланса между донорами и акцепторами электронов в дыхательной цепи и активации свободнорадикальных процессов перекисного окисления липидов, т.е. "кислородного парадокса" [4, 9].

Применение ИП улучшало показатели КТФ крови у животных 2-й группы, что было особенно выражено в конце реперфузионного периода. Так, показатель pO_2 печеночной венозной крови на 120-й минуте реперфузии был существенно выше, чем у животных 1-й группы в соответствующий период. Кроме того, данный показатель не отличался от его исходных значений во 2-й группе, что могло быть следствием улучшения процессов микроциркуляции в печени в реперфузионном периоде под влиянием ИП [8]. Несмотря на небольшой рост показателя pCO_2 в смешанной венозной крови в конце ишемии, его значения оставались в пределах физиологической нормы, указывая на удовлетворительную функцию легких у кроликов 2-й группы. Более того, в конце реперфузионного периода этот показатель не отличался от исходных значений в обоих образцах исследуемой крови и был ниже, чем у животных 1-й группы и кроликов, получавших нитропруссид натрия [6]. В конце реперфузионного периода у кроликов с ИП улучшались показатели pH, ABE, SBC печеночной венозной крови, свидетельствуя об улучшении метаболизма в печени по сравнению с животными 1-й группы, а также с кроликами, получавшими нитропруссид натрия при ишемии-реперфузии печени [6]. На 120-й минуте реперфузии у кроликов 2-й группы КДО смещалась влево по сравнению с ее положением у животных 1-й группы, что было подобно тому, как СГК изменялось у экспериментальных животных при использовании нитропруссида натрия [6].

Данные изменения СГК в крови у животных с ИП могли благотворно сказаться на условиях доставки кислорода тканям в реперфузионном периоде, улучшая его утилизацию и редокс-состояние митохондрий [4, 11]. Сдвиг КДО влево в данных условиях возможно является положительным фактором для тканей, поскольку последние не могут полноценно утилизировать O_2 в постишемическом периоде, из-за чего усиливаются процессы радикалообразования и реперфузионные повреждения [4, 12]. Учитывая то, что ИП увеличивает долю артериального кровотока в печени после ишемии, повышение СГК данной крови имеет еще большее значение для баланса доноров и акцепторов электронов в дыхательной цепи митохондрий [1, 11]. Установлено, что применение ИП улучшает функцию митохондрий и их биоэнергетику при ишемии-реперфузии печени [11, 12]. Вторичными мессенджерами данного эффекта считают аденозин, оксида азота, индуцированный гипоксией фактор-1 и др. [12]. Примечательно, что индуцированный гипоксией фактор-1 под влиянием аденозина способствует экспрессии в гепатоцитах трансмембранной карбоангидразы, которая участвует в компенсации ацидоза, вызванного ишемией [12]. Показано, что ИП приводит к активации в печени индуцибельной синтазы оксида азота [13]. Взаимодействие гемоглобина с оксидом азота может вести к образованию S-нитрозогемоглобина, что увеличивает СГК крови [14]. Данный механизм изменения СГК мог играть определенную роль у животных 2-й группы в конце реперфузионного периода.

В целом, реперфузия печени сопровождается развитием глубокого смешанного ацидоза с выраженным метаболическим компонентом, отсутствием восстановления pO_2 крови, оттекающей от печени, гиперкапнией и сдвигом КДО вправо. Применение ИП при ишемии-реперфузии печени у кроликов способствует улучшению кислотно-основного состояния и устранению гиперкапнии и гипоксемии в обоих образцах венозной крови, сдвигу КДО влево.

Таким образом, ИП действительно улучшает кислородтранспортную функцию крови при ишемии-реперфузии печени.

Источники информации:

1. Heizmann O., Meimarakis G., Volk A., et al. // World J. Gastroenterol. - 2010. - Vol. 16. - No. 15. - P. 1871-1878.
2. Izuishi K., Tsung A., Hossain M.A., et al. Hepatology. - 2006. - Vol. 44. - No. 3. - P. 573-580.
3. Зинчук В.В., Ходосовский М.Н., Дремза И.К. // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 2002. - № 4. - С. 8-11.
4. Зинчук В.В., Ходосовский М.Н. Успехи физиол. наук. - 2006. - № 4. - С. 45-56.
5. Grocott H.P., Bart R.D., Sheng H. et al. // Stroke. - 1998. - Vol. 29. - No. 8. - P. 1650-1655.
6. Патент BY 14188 C1, 2011.
7. Ходосовский М.Н. Весті НАН Беларусь Сер. мед. навук. - 2008. - № 3. - С. 23-27.
8. Cutrn J.C., Perrelli M.G., Cavalieri B., et al. Free Radic. Biol. Med. - 2002. - Vol. 33. - No. 9. - P.1200-1208.
9. Fernandez L., Heredia N., Grande L., et al. Hepatology. - 2002. - Vol. 36. - No. 3. - P. 562- 572.
10. Clavien P.A., Yadav S., Sindram D. et al. Ann. Surg. - 2000. - Vol. 232. - No. 2. - P. 155-162
11. Glanemann M., Vollmar B., Nussler A.K., et al. J. Hepatol. - 2003. - Vol. 38. - No. 1. - P. 59- 66.
12. Alchera E., Dal Ponte C., Imarisio C., et al. World J. Gastroenterol. - 2010. - Vol. 16. - No. 48. - P. 6058-6067.
13. Barrier A., Olaya N., Chiappini F. et al. FASEB J. - 2005. - Vol.19. - No. 12. - P. 1617-1626.
14. Clementi M.E., Orsini F., Schinina M.E. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2003. - Vol. 302. - No. 3. - P. 515-519.

