

УДК 612.23

Роль кислородтранспортной функции крови в реализации защитных эффектов монооксида углерода при синдроме ишемии-реперфузии печени*

Ходосовский М.Н.², Зинчук В.В.¹

Кафедры нормальной¹ и патологической² физиологии Гродненского государственного медицинского университета, 230009, Гродно, ул. Горького, 80, Беларусь, тел. (+375) 152 74 24 94, факс (+375) 152 43 53 41, e-mail: hodosowsky@grsmu.by; zinchuk@grsmu.by

Для корреспонденции: Ходосовский Михаил Николаевич, hodosowsky@grsmu.by

Изучали влияние донатора монооксида углерода на показатели кислородтранспортной функции (КТФ) крови и NO-синтазой активности при ишемии-реперфузии печени у крыс. Животных разделили на 3 группы по 10 особей: 1-я — контрольная, во 2-й группе моделировали ишемию (маневр Прингла, 30 мин) и реперфузию (120 мин) печени, в 3-й группе опыты выполняли как во 2-й группе, но за 5 мин до реперфузии осуществляли инфузию донатора монооксида углерода — CORM-3 (50 мкмоль/кг). Выявлено, что донатор CO восстанавливает показатели кислотно-основного состояния крови, увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, а также активирует функцию NO-системы в конце реперфузии по сравнению с контролем. Описанные эффекты донатора монооксида углерода при ишемии-реперфузии печени являются одним из механизмов защитного действия CO при данной патологии.

Ключевые слова: монооксид углерода, кислородтранспортная функция крови, реперфузия, печень, крысы

Введение

Синдром ишемии-реперфузии печени (ИРП) часто встречается в клинической практике при резекциях и трансплантации органа [1]. Восстановление кислородного снабжения ишемизированной ткани может сопровождаться рядом патологических реакций, включающих нарушение процессов микроциркуляции и ацидоз, усиление генерации активных форм кислорода и окислительный стресс, миграцию лейкоцитов и воспаление, повреждение митохондрий и апоптоз [1, 2]. Состояние кислородтранспортной функции (КТФ) крови при ИРП может существенно влиять на тяжесть реперфузионных повреждений печени и, в частности, на развитие окислительных повреждений [3]. Установлено, что увеличение кислородсвязывающих свойств крови способствует снижению окислительного стресса в печени при реперфузии, тогда как правосторонний сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) усугубляет данные нарушения [3]. Состояние механизмов транспорта кислорода, в свою очередь, зависит от уровня метаболических нарушений в печени после ишемии, а также изменений NO-синтазной функции организма. Показано, что донаторы NO (нитроглицерин, нитропруссид натрия), а также L-аргинин, оказывают выраженный протективный эффект на КТФ крови и прооксидантно-антиоксидантный баланс при моделировании синдрома ИРП [4, 5, 6]. При этом NO является эндогенно синтезируемым газом, который свободно проходит через мембраны клеток без взаимодействия со специфическими мембранными рецепторами, обладая широким спектром биологических эффектов, что позволило сформулировать понятие «газотрансмиттер» [7].

В настоящее время наряду с NO к группе газотрансмиттеров относят и монооксид углерода (CO). Как и NO, CO эндогенно синтезируется, в частности, при распаде гемоглобина под действием гемоксигеназы-1 (EC 1.14.99.3), которая катализирует распад гемма до биливердина, CO и двухвалентного железа [7]. Долгое время эндогенный CO считался побочным продуктом данной реакции. Однако в 1999 г. Wang R., сообщил о вазодилатирующих свойствах эндогенного CO [8]. Затем было установлено, что CO способен оказывать противовоспалительное и антиапоптотическое действие, препятствуя развитию реперфузионных повреждений различных органов [7]. Ранее нами показано, что донатор CO — CORM-3 улучшает прооксидантно-антиоксидантное и функциональное состояние печени при синдроме ИРП у крыс [9]. Однако механизм данного эффекта изучен недостаточно. Учитывая, что CO обладает в 300 раз более высоким сродством к гемоглобину, чем кислород, и может влиять на кислородсвязывающие свойства крови, которые играют важную роль в патогенезе реперфузионных повреждений печени [3, 10], представляется важным изучить влияние CORM-3 на состояние КТФ крови при ИРП.

Цель исследования — изучить влияние донатора CO (CORM-3) на показатели кислородтранспортной функции крови при моделировании синдрома ишемии-реперфузии печени у крыс.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 30 взрослых белых крысах-самцах массой 300–350 г, предварительно выдержанных

* Работа выполнена благодаря поддержке Фонда фундаментальных исследований Республики Беларусь (№ дог. М13-130)

в стандартных условиях вивария. Под комбинированным наркозом (гексенал 30 мг/кг, в/в; калипсол 100 мг/кг, в/м) вводили катетер в правое предсердие для получения смешанной венозной крови. Ишемию печени вызывали маневром Прингла — наложением сосудистого зажима на *a. hepatica* и *v. portae* (Pringle maneuver) в течение 30 минут. После снятия зажима реперфузионный период длился 120 минут. Забор образцов крови для оценки параметров КТФ крови осуществляли в конце реперфузионного периода. Все оперативные вмешательства осуществляли в условиях адекватной анальгезии в соответствии с нормами, принятыми этической комиссией по гуманному обращению с животными Гродненского государственного медицинского университета.

Животных разделили на 3 экспериментальные группы: 1-я ($n = 10$) — контрольная, во 2-й ($n = 10$) моделировали ИРП, в 3-й ($n = 10$) — на фоне ИРП проводили инфузию донатора монооксида углерода — CORM-3 в дозе 50 мкмоль/кг [11], которую начинали за 5 мин до начала реперфузионного периода. Химический синтез CORM-3 проводили по методике Clark J.E. et al (2003) [12]. Определение суммарного количества нитратов и нитритов (NOx) в плазме крови проводили спектрофотометрическим методом с помощью реактива Грисса. Для восстановления нитратов в нитриты использовали металлический кадмий.

На микрогазоанализаторе Synthesis-15 (Instrumentation Laboratory Company) оценивали параметры КТФ крови: $p50_{\text{реальн}}$, pO_2 , pCO_2 , pH, бикарбонат плазмы (HCO_3^-), общий CO_2 плазмы (TCO_2), действительный избыток оснований (actual bicarbonate excess, ABE), стандартный избыток оснований (standard bicarbonate excess, SBE), стандартный бикарбонат плазмы (SBC). Сродство гемоглобина к кислороду (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 $T = 37^\circ C$), $p50_{\text{реальн}}$ — рассчитывали для реальных значений этих факторов. На основании полученных значений $p50$ по уравнению Хил-

ла высчитывали положение кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО).

Статистическую обработку результатов проводили в зависимости от нормальности распределения выборки (тест Колмогорова—Смирнова) с помощью *t*-критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона (внутри группы), а также U-теста (между группами). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Изменения основных показателей КТФ смешанной венозной крови у экспериментальных животных отражены в таблице. Установлено, что во 2-й группе ИРП приводила к снижению параметров pH, ABE, SBE, SBC и к увеличению показателя pCO_2 на 41% ($p < 0,05$) по отношению к 1-й группе крыс. Так показатель кислотности (pH) понижался на 3,3% ($p < 0,001$), ABE — в 4,0 раза ($p < 0,05$), SBE — в 3,1 раза ($p < 0,05$), SBC — на 29,4% ($p < 0,05$) по отношению к контролю. Выявлено, что использование донатора CO в 3-й группе опытных животных способствовало улучшению большинства параметров кислотно-основного состояния крови по сравнению со 2-й группой (таблица). Показатель pCO_2 оставался повышенным, хотя pH в 3-й группе был сопоставим с контролем.

В конце реперфузионного периода у крыс 2-й и 3-й экспериментальных групп наблюдалось увеличение $p50_{\text{реал}}$ на 37,5% ($p < 0,001$) и 18% ($p < 0,05$) соответственно (таблица). Следует отметить, что у крыс 3-й группы наблюдалось снижение показателя $p50_{\text{реал}}$ в сравнении с животными 2-й группы на 14,2% ($p < 0,05$). Данные изменения $p50_{\text{реал}}$ указывают на смещение КДО влево в конце реперфузии у крыс 3-й группы по отношению к животным 2-й группы (рис. 1). Выявлено, что изменения КДО и параметров кислотно-основного состояния проходили на фоне снижения уровня NOx у крыс 2-й группы на 43,5% ($p < 0,01$), тогда как при инфузии CORM-3 в 3-й группе достоверного понижения NOx по отношению к контролю не происходило (рис. 2).

Таблица

Влияние донатора монооксид углерода CORM-3 на показатели кислородтранспортной функции крови у крыс при ишемии-реперфузии печени (ИРП) ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	ИРП	ИРП + CORM-3
$p50_{\text{реальн}}$, мм рт. ст.	33,9 ± 1,5	46,6 ± 2,1*	40,0 ± 1,4* #
$p50_{\text{станд}}$, мм рт. ст.	31,6 ± 2,0	32,2 ± 1,9	33,1 ± 1,4
Hb, г/л	127,9 ± 7,1	142,5 ± 6,2	138,4 ± 4,0
MetHb, %	1,1 ± 0,1	3,0 ± 2,3	1,1 ± 0,2
HbCO, %	0	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,3
pO_2 , мм рт. ст.	28,5 ± 3,9	34,0 ± 2,5	34,7 ± 5,9
pH, ед.	7,32 ± 0,03	7,07 ± 0,059*	7,22 ± 0,05* #
pCO_2 , мм рт. ст.	55,9 ± 5,2	78,8 ± 3,9*	73,9 ± 5,8*
HCO_3^- , ммоль/л	28,6 ± 1,3	24,5 ± 2,6	30,2 ± 0,7 #
TCO_2 , ммоль/л	30,4 ± 1,4	26,9 ± 2,6	32,5 ± 0,8 #
ABE, ммоль/л	2,0 ± 1,5	-6,8 ± 3,1*	1,1 ± 1,0 #
SBE, ммоль/л	2,4 ± 1,5	-5,7 ± 3,3*	2,4 ± 1,0 #
SBC, ммоль/л	24,9 ± 1,2	17,7 ± 2,4*	24,1 ± 0,9 #

Примечание. Во всех группах было по 10 животных. * $p < 0,05$ — достоверное отличие от контрольной группы; # $p < 0,05$ — достоверное отличие от группы с синдромом ишемии-реперфузии печени

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют, что ИРП приводила к развитию тяжелых метаболических нарушений (судя по показателям pH, ABE, SBE и SBC), что является неизбежным следствием ишемии крупного органа. Повышение показателя $p\text{CO}_2$ в исследуемой крови могло быть следствием застойных явлений и нарушения микроциркуляции в печени. Так, низкий уровень NOx у крыс 2-й группы мог способствовать застою и усилению нарушений микроциркуляции в печени при реперфузии, указывая на повреждение и дисфункцию эндотелия. Известно, что эндотелий одним из первых подвергается окислительному стрессу при ИРП, в результате чего может развиваться феномен *no-reflow* и усугубляться гипоксическое состояние гепатоцитов при реперфузии [13]. Вместе с тем, нельзя исключить, что высокий $p\text{CO}_2$ у опытных животных мог быть следствием окислительного повреждения легких, которое часто возникает при ИРП [14]. Ацидоз и гиперкапния способствовали снижению СГК крови после ишемии (судя по росту показателей $p50_{\text{реал}}$), что могло носить адаптивный характер, способствуя снижению дефицита O_2 в тканях органа. Вместе с тем, сохранение низкого СГК в реперфузионном периоде ведет к избыточному потоку кислорода в ткани и созданию условий для «относительной гипероксии» и последующего окислительного стресса [15]. Сдвиг КДО вправо при ИРП может усиливать дисбаланс между способностью митохондрий к полноценному восстановлению кислорода и его поступлением, т.е. создавать условия для «утечки электронов» и повреждения мембран гепатоцитов свободнорадикальными процессами [3].

Инфузия донатора СО уменьшала выраженность реперфузионных повреждений при моделировании ИРП, что подтверждается уменьшением активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаргатаминотрансферазы (АсАТ) у животных 3-й группы по сравнению со 2-й группой. CORM-3 восстанавливал параметры кислотно-основного равновесия (ABE, SBE и SBC) во время реперфузии. Так, несмотря на снижение pH к концу реперфузионного периода у крыс 3-й группы, этот показатель был выше, чем у животных 2-й группы. Полученные данные свидетельствуют, что введение донатора СО ограничивают метаболические нарушения в печени при реперфузии. Возможно, этот эффект достигался за счет большей сопряженности процессов окислительного фосфорилирования, т.е. повышения эффективности тканевого дыхания, что уменьшает «утечку электронов» и интенсивность окислительного стресса при реперфузии [16]. Монооксид углерода мог способствовать снижению уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли — альфа и интерлейкина-6) — известных разобщителей окислительного фосфорилирования в печени при реперфузии [17]. Кроме того, показано, что СО в малых дозах может повышать активность генов антиоксидантных ферментов [18]. Важно отметить, что СГК крови животных 3-й группы увеличивался, по отношению к крысам 2-й группы, что могло препятствовать развитию «относительной» гипероксии и окислительному стрессу при реперфузии. Кроме того, смещение КДО влево у крыс 3-й группы не было опосредовано изменением уровня карбоксигемоглобина в крови, а возможно, является одним из газотрансмиттерных эффектов СО, увеличивающих

кооперативные взаимодействия субъединиц гемоглобина. По-видимому, монооксид углерода ограничивал нарушения микроциркуляции, обладая как собственными вазоактивными свойствами, так и корригируя NO-синтазную функцию (судя по уровню NOx). Полученные данные согласуются с установленными фактами, что монооксид углерода является мощным цитопротектором при сердечно-сосудистых заболеваниях, сепсисе и шоке, трансплантации органов, острых поражениях легких и почек [7, 19]. Возможно, защита эндотелия под действием СО при реперфузии является механизмом сохранения активности NO-системы и последующего потенцирования защитных эффектов двух газотрансмиттеров при ИРП. Более того, NO при взаимодействии с гемоглобином способен образовывать S-нитрозогемоглобин (SNO-Hb), что смещает КДО влево [20].

Таким образом, монооксид углерода способствует восстановлению кислородсвязывающей функции крови,

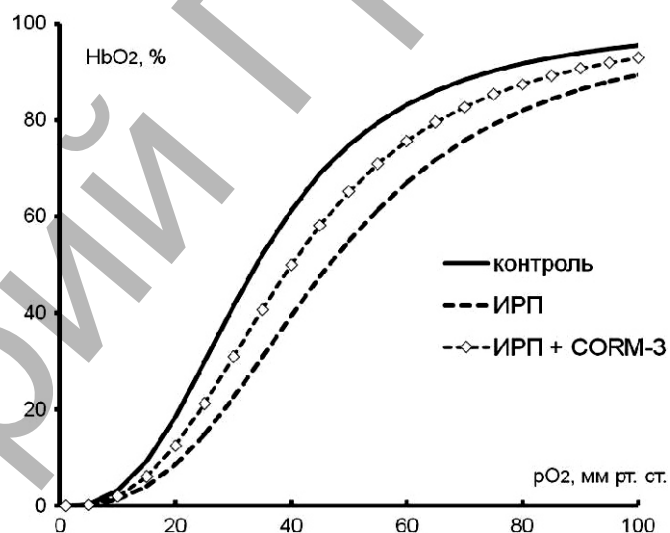


Рис. 1. Кривые диссоциации оксигемоглобина (КДО) у крыс при ишемии-реперфузии печени в условиях инфузии CORM-3, рассчитанные по показателю $p50_{\text{реал}}$. По оси ординат — КДО в %, по оси абсцисс — $p\text{O}_2$ в мм рт.ст.

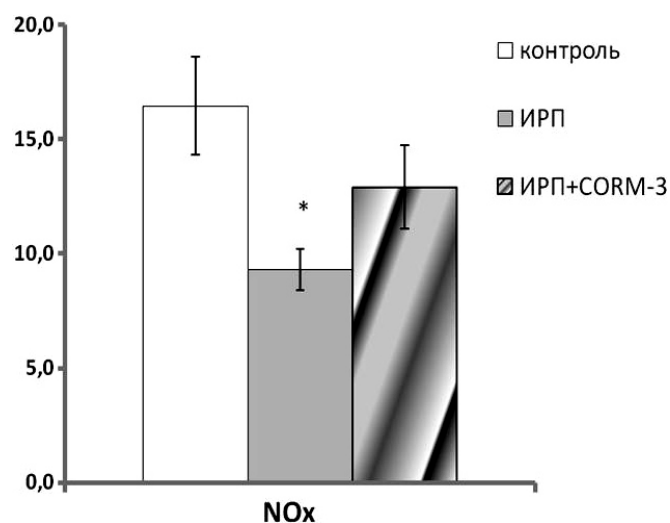


Рис. 2. Влияние инфузии CORM-3 на уровень нитратов/нитритов в крови у крыс при ишемии-реперфузии печени (ИРП). По оси ординат — уровень нитратов/нитритов (NOx) в мкмоль/л. * $p < 0,05$ — достоверное отличие от контроля.

нормализует показатели кислотно-основного баланса, NO-синтазной функции и уменьшает тяжесть повреждения печени при ишемии-реперфузии у крыс. Повышение SGK крови при реперфузии печени под влиянием СО может быть одним из газотрансмиттерных эффектов данного соединения.

Выводы

1. Моделирование ишемии-реперфузии печени у экспериментальных животных приводит к нарушению кислородтранспортной функции крови, уменьшению сродства гемоглобина к кислороду, недостаточности NO-синтазной функции, что приводит к развитию повреждений органа при реперфузии.

2. Введение опытным животным донатора монооксида углерода уменьшает степень повреждения печени при реперфузии. Протективный эффект СО при ишемии-реперфузии печени реализуется через модуляцию кислородсвязывающих свойств крови, а именно, через увеличение сродства гемоглобина к кислороду.

3. Увеличение сродства гемоглобина к кислороду крови при реперфузии печени под влиянием монооксида углерода связано с увеличением активности NO-системы у экспериментальных животных.

Список литературы

1. van Riel W.G., van Golen R.F., Reiniers M.J. et al. How much ischemia can the liver tolerate during resection? *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2016; 5:58-71.
2. Koc E., Topaloglu S., Calik A. et al. Hepatic microcirculation in inflow and inflow-outflow occlusion of the liver. *Transplant. Proc.* 2013; 45:474-9.
3. Зинчук В.В., Ходосовский М.Н. Участие кислородзависимых процессов в патогенезе реперфузионных повреждений печени. *Успехи физиол. наук.* 2006; 4:45-56.
4. 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; 142(12): 631-634.
5. Ходосовский М.Н., Зинчук В.В. Влияние нитропруссиды натрия на кислородсвязывающие свойства крови при ишемии-реперфузии печени у кроликов. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2012; 98(5):610-7.
6. Taha M.O., Caricati-Neto A., Ferreira R.M. et al. L-arginine in the ischemic phase protects against liver ischemia-reperfusion injury. *Acta Cir. Bras.* 2012; 27(9): 616-23.
7. Moody B.F., Calvert J.W. Emergent role of gasotransmitters in ischemia-reperfusion injury. *Med. Gas Res.* 2011; 1(1):3.
8. Wang R. Resurgence of carbon monoxide: an endogenous gaseous vasorelaxing factor. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1998; 76: 1-15.
9. Ходосовский М.Н., Зинчук В.В., Гуляй И.Э. Влияние монооксида углерода на параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса при ишемии-реперфузии печени у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2015; 101: 1150-57.
10. Crocker G.H., Toth B., Jones J.H. Combined effects of inspired oxygen, carbon dioxide, and carbon monoxide on oxygen transport and aerobic capacity. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2013; 115(5):643-52.
11. Bagul A., Hosgood S.A., Kaushik M., Nicholson M.L. Carbon monoxide protects against ischemia-reperfusion injury in an experimental model of controlled nonheartbeating donor kidney. *Transplantation.* 2008; 85(4):576-81.
12. Clark J.E., Naughton P., Shurey S. et al. Cardioprotective actions by a water-soluble carbon monoxide-releasing molecule. *Circ. Res.* 2003; 93(2):P.e2-e8.
13. Peralta C., Jimenez-Castro M.B., Gracia-Sancho J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. *J. Hepatol.* 2013; 59(5):1094-106.

14. Diao T.J., Chen X., Deng L.H. et al. Protective effect of nitric oxide on hepatopulmonary syndrome from ischemia-reperfusion injury. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(25):3310-16.

15. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). — М.: Медицина. 1989; 267 с.

16. Zhao S., Lin Q., Li H. et al. Carbon monoxide releasing molecule-2 attenuated ischemia/reperfusion-induced apoptosis in cardiomyocytes via a mitochondrial pathway. *Mol. Med. Rep.* 2014; 9(2):754-62.

17. Wei Y., Chen P., de Bruyn M. et al. Carbon monoxide-releasing molecule-2 (CORM-2) attenuates acute hepatic ischemia reperfusion injury in rats. *BMC Gastroenterol.* 2010; 10:42.

18. Bauer I., Pannen B.H. Bench-to bedside review: Carbon monoxide—from mitochondrial poisoning to therapeutic use. *Crit. Care.* 2009; 13(4):220.

19. Zhao S., Lin Q., Li H. et al. Carbon monoxide releasing molecule-2 attenuated ischemia/reperfusion-induced apoptosis in cardiomyocytes via a mitochondrial pathway. *Mol. Med. Rep.* 2014; 9(2):754-62.

20. Степура Т.Л., Зинчук В.В. Модификация оксидом азота сродства гемоглобина к кислороду в различных условиях кислородного режима. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2013; 99:111-19.

References

1. van Riel W.G., van Golen R.F., Reiniers M.J. et al. How much ischemia can the liver tolerate during resection? *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2016; 5:58-71.
2. Koc E., Topaloglu S., Calik A. et al. Hepatic microcirculation in inflow and inflow-outflow occlusion of the liver. *Transplant. Proc.* 2013; 45:474-9.
3. Зинчук В.В., Ходосовский М.Н. Involvement of oxygen-dependent processes in the pathogenesis of hepatic reperfusion injury. *Uspekhi fiziol. nauk.* 2006; 4:45-56. (in Russian)
4. Khodosovskii M.N., Zinchuk V.V. Effect of nitroglycerin on the prooxidant-antioxidant balance and the liver function during ischemia-reperfusion. *Bull. eksperim. biologii i meditsiny.* 2006; 142(12): 631-634. (in Russian)
5. Khodosovskii M.N., Zinchuk V.V. Effect of sodium nitroprusside on the oxygen binding properties of blood during ischemia-reperfusion of the liver in rabbits. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2012;98(5):610-7. (in Russian)
6. Taha M.O., Caricati-Neto A., Ferreira R.M. et al. L-arginine in the ischemic phase protects against liver ischemia-reperfusion injury. *Acta Cir. Bras.* 2012; 27(9): 616-23.
7. Moody B.F., Calvert J.W. Emergent role of gasotransmitters in ischemia-reperfusion injury. *Med. Gas Res.* 2011; 1(1) ; 3.
8. Wang R. Resurgence of carbon monoxide: an endogenous gaseous vasorelaxing factor. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1998; 76:1-15.
9. Khodosovskii M.N., Zinchuk V.V., Gulyai I.E. Effect of carbon monoxide on the parameters of prooxidant-antioxidant balance during ischemia-reperfusion of liver in rats. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2015; 101:1150-57. (in Russian)
10. Crocker G.H., Toth B., Jones J.H. Combined effects of inspired oxygen, carbon dioxide, and carbon monoxide on oxygen transport and aerobic capacity. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2013; 115(5):643-52.
11. Bagul A., Hosgood S.A., Kaushik M., Nicholson M.L. Carbon monoxide protects against ischemia-reperfusion injury in an experimental model of controlled nonheartbeating donor kidney. *Transplantation.* 2008; 85(4): 576-81.
12. Clark J.E., Naughton P., Shurey S. et al. Cardioprotective actions by a water-soluble carbon monoxide-releasing molecule. *Circ. Res.* 2003; 93(2):e2-e8.
13. Peralta C., Jimenez-Castro M.B., Gracia-Sancho J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. *J. Hepatol.* 2013; 59(5): 1094-106.
14. Diao T.J., Chen X., Deng L.H. et al. Protective effect of nitric oxide on hepatopulmonary syndrome from ischemia-reperfusion injury // *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(25): 3310-16.
15. Биленко М.В. Ischemic and reperfusion damages of organs (molecular mechanisms, the pathes of preventing and treating). — Moskva.: Medizina, 1989; 267 p. (in Russian)
16. Zhao S., Lin Q., Li H. et al. Carbon monoxide releasing molecule-2 attenuated ischemia/reperfusion-induced apoptosis in cardio-

myocytes via a mitochondrial pathway. *Mol. Med. Rep.* 2014; 9(2):754-62.

17. Wei Y., Chen P., de Bruyn M. et al. Carbon monoxide-releasing molecule-2 (CORM-2) attenuates acute hepatic ischemia reperfusion injury in rats. *BMC Gastroenterol.* 2010; 10:42.

18. Bauer I., Pannen B.H. Bench-to bedside review: Carbon monoxide—from mitochondrial poisoning to therapeutic use. *Crit. Care.* 2009; 13(4):220.

19. Zhao S., Lin Q., Li H. et al. Carbon monoxide releasing molecule-2 attenuated ischemia/reperfusion-induced apoptosis in cardio-

myocytes via a mitochondrial pathway. *Mol. Med. Rep.* 2014; 9(2):754-62.

20. Stepuro T. Modification of the hemoglobin oxygen affinity using nitrogen oxide in the various conditions of the oxygen regime. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2013; 99:111-9. (in Russian)

26.05.2015

The role of blood oxygen transport in carbon monoxide protective effects during hepatic ischemia-reperfusion

Khodosovsky M.N.², Zinchuk V.V.¹

Departments of Normal¹ and Pathological² Physiology of Grodno State Medical University, 230009, Grodno, Gorki str., 80, Belarus, e-mail: hodosowsky@grsmu.by

For correspondence: Khodosovsky Mikhail Nikolaevich, hodosowsky@grsmu.by

The influence of carbon monoxide on blood oxygen transport parameters were investigated in rats during hepatic ischemia-reperfusion. It is detected that infusion of the CO donor (CORM-3) before reperfusion period improves the blood acid-base balance, increases the hemoglobin oxygen affinity. Also the CO donor leads to partial correction of NO-synthase function at the end of reperfusion in comparison with the animals which didn't receive the substance.

Key words: reperfusion, liver, gasotransmitters, blood oxygen transport, rats

Сведения об авторах

Михаил Николаевич Ходосовский — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова Гродненского государственного медицинского университета. Адрес: 230009, Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80; тел. раб. +375-152-74-24-94; e-mail: hodosowsky@grsmu.by

Виктор Владимирович Зинчук — д.м.н., профессор, зав. каф. нормальной физиологии Гродненского государственного медицинского университета. Адрес: 230009, Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80; тел. раб. +375-152-74-31-46, тел. моб. +375-29-785-90-27; e-mail: zinchuk@grsmu.by