

**КОРРЕКЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ***Ходосовский М. Н. (hodosowsky@grsmu.by)*

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*Окислительные повреждения являются ключевым патогенетическим механизмом синдрома ишемии-реперфузии печени. Цель обзора – анализ современных представлений о патогенезе окислительного стресса в печени при ишемии-реперфузии и наиболее эффективных подходов к коррекции данной патологии. Отдельно обсуждается возможность использования газотрансммиттеров как универсальных модуляторов редокс-состояния постишемических тканей.*

**Ключевые слова:** реперфузия, печень, газотрансммиттеры, кислородтранспортная функция, прооксидантно-антиоксидантный баланс.

Восстановление кровотока в ишемизированной ткани рассматривается как сложный комплекс адаптивных и патологических реакций, результатом взаимодействия которых может быть как восстановление функции органа, так и ее нарушения разной степени тяжести, вплоть до гибели органа в целом (синдром ишемии-реперфузии) [16]. Синдром ишемии-реперфузии печени часто встречается в клинической практике после трансплантации, резекций органа, а также геморрагического шока с последующим восстановлением потерянной крови. С каждым годом в Беларуси увеличивается количество выполненных операций по трансплантации органов. Так, за 2008 г. сделано всего 8 трансплантаций (почки), тогда как в 2015 г. наши врачи провели 445 операций по пересадке органов. Из них 333 – трансплантация почки, 72 – печени, 33 – сердца, пять – поджелудочной железы и две – легких [2]. Трансплантация печени является «золотым стандартом» в лечении пациентов с различными заболеваниями органа в терминальной стадии [3]. Вместе с тем ранняя дисфункция трансплантата является частым осложнением такой операции и составляет, по данным разных авторов, от 9,6 до 31,9% случаев, причем первичное нефункционирование трансплантированной печени наблюдается с частотой от 0,9 до 7,2%, последнее в 50% случаев приводит к госпитальной смертности реципиентов [3, 15].

В механизмах реперфузионных повреждений печени участвуют нарушения микроциркуляции и механизмов транспорта кислорода, воспаление и некроз, апоптоз [1, 18]. Важной причиной развития реперфузионных повреждений считается усиление процессов радикалообразования, нарушение баланса между генерацией активных форм кислорода и факторами антиоксидантной защиты, т.е. окислительный стресс. Возникающий в процессе ишемии и последующей реперфузии дисбаланс между потребностью ткани в кислороде и его доставкой создаёт условия для усиленного образования свободных радикалов и активации процессов перекисного окисления липидов, ведущих в конечном счёте к повреждению клеточных и субклеточных мембранных структур [21]. Кислородсвязывающие свойства крови могут существенно влиять на развитие данного дисбаланса при ишемии-реперфузии пе-

чени, причем снижение сродства гемоглобина к кислороду усиливает его, тогда как увеличение – ослабляет [1]. Повреждения тканей при ишемии-реперфузии печени могут быть обусловлены как прямым токсическим действием свободных радикалов на белки, ДНК, липиды, так и непрямым – через активацию провоспалительных генов, индукцию апоптоза и др. [18, 21]. Вместе с тем восстановление кислородного снабжения в ишемизированных тканях является абсолютно необходимым условием восстановления их функции. Поэтому внимание большинства ученых в данной области исследований (Европа, США, Канада, Япония и в последнее время Китай) сосредоточилось на поиске методов и средств коррекции постишемических повреждений органа.

Хотя в настоящее время имеется достаточно большой спектр методов коррекции, синдром ишемии-реперфузии печени остается проблемой медицинской науки. Ни один из методов или их комбинаций не обеспечивает гарантированной защиты от реперфузионного повреждения с последующей дисфункцией органа и гибелью пациента [16]. По-видимому, механизмы данного синдрома до конца не выяснены и нуждаются в дальнейшем исследовании. Настоящий обзор имеет цель проанализировать литературные и собственные данные о наиболее эффективных методах коррекции реперфузионных повреждений печени.

**Механизмы окислительных повреждений в печени при реперфузии**

Окислительный стресс является ключевым патофизиологическим механизмом при синдроме ишемии-реперфузии печени [22, 33]. Нарушение редокс-состояния клеток происходит под влиянием избыточного образования активных форм кислорода и истощением факторов антиоксидантной защиты. Установлено, что в печени в течение первых минут после реперфузии повышается уровень АФК, таких как супероксид анион ( $O_2^-$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ) и гидроксильный радикал ( $OH\cdot$ ) [33]. Источником активных форм кислорода в печени после ишемии могут быть клетки Купфера, гепатоциты, мигрировавшие нейтрофилы, и даже эндотелий синусоидов [1, 18, 33]. При этом активация кле-

ток Купфера и гепатоцитов происходит практически сразу, тогда как миграция нейтрофилов и «респираторный взрыв» требуют обычно нескольких часов. Повышение генерации АФК сопровождается снижением продукции оксида азота (NO), по-видимому, вследствие снижения функции NO-синтазы в эндотелии синусоидов [33]. Так как NO является вазодилатором, снижение его уровня ухудшает процессы микроциркуляции, вызывает феномен no-reflow и усиливает реперфузионные повреждения печени [26]. В проведенных нами экспериментах на кроликах показано, что донаторы NO – нитроглицерин и нитропруссид натрия – обладают мощным защитным эффектом при ишемии-реперфузии печени [8, 10]. Эффекты NO связывают с увеличением диаметра синусоидов, повышением уровня АТФ в печени вследствие улучшения кислородного снабжения, что снижает повреждение митохондрий и инфильтрацию печени лейкоцитами [13]. Более того, нами установлено, что донаторы NO могут улучшать параметры кислородтранспортной функции крови при реперфузии, снижая уровень ацидоза и повышая кислородсвязывающие свойства гемоглобина [9]. Вместе с тем резкое повышение синтеза NO индуцибельной NO-синтазой в раннем реперфузионном периоде считают причиной усиления окислительного стресса и повреждений печени в результате образования пероксинитрита [13].

Звёздчатые макрофагоциты печени (клетки Купфера) играют важную роль в повреждениях органа при реперфузии [12]. Активация этих клеток при частичной ишемии печени происходит вначале в ишемизированных, а затем в неишемизированных участках органа, что может стать причиной дисфункции целого органа в случае даже частичной его ишемии, которая часто наблюдается при выполнении оперативных вмешательств в гепатобилиарной области [12, 18]. Активируясь при ишемии-реперфузии, клетки Купфера вырабатывают активные формы кислорода, цитокины и протеазы, которые могут изменять активность редокс-чувствительных факторов транскрипции (ядерный фактор κВ, активаторный белок (AP-1) и тем самым осуществлять регуляцию провоспалительных генов в эндотелиоцитах и гепатоцитах [33]. Звёздчатые макрофагоциты печени при реперфузии являются важным источником цитокинов, таких как фактор некроза опухолей-α (α-TNF) и интерлейкин-1 (ИЛ-1) [18]. Преобладающим эффектом этих первичных цитокинов является активация нейтрофилов и повышение продукции последними активных форм кислорода [12].

Гепатоциты могут повышать продукцию свободных радикалов кислорода системе гипоксантин-ксантинооксидаза, а также вследствие увеличения «утечки электронов» в дыхательной цепи митохондрий [18, 21]. В конечном счете повышенная продукция свободных радикалов приводит к снижению уровня структурных антиоксидантов (токоферол, ретинол) и исто-

щению ферментативных антиокислительных систем (каталаза, глутатионпероксидаза), что способствует усилению свободнорадикальных процессов перекисного окисления липидов биологических мембран [10, 22]. Последнее повышает их проницаемость для натрия и кальция, что приводит к клеточному отеку и активации кальций-зависимых лизосомальных ферментов и гибели клеток путем некроза. Применение аллопуринола – ингибитора ксантиоксидазы – существенно снижает образование АФК и повреждения печени при реперфузии [24]. Кроме того, повреждение митохондриальных мембран и выход цитохрома С в цитозоль может усиливать процессы апоптоза в печени при ишемии-реперфузии [21]. Так, окислительный стресс приводит к усилению апоптоза и снижению количества эндотелиоцитов в сосудах, обеспечивающих тканевой кровотоком, и развитию тромбоза, что усиливает нарушения микроциркуляции в печени [22].

Тканевая ишемия и окислительный стресс активируют семейства протеинкиназ, которые воздействуют на специфические транскрипционные факторы, усиливающие экспрессию провоспалительных генов. В результате образуются ферменты (индуцибельная NO-синтаза, фосфолипаза А<sub>2</sub>, циклоксигеназа-2), цитокины (фактор некроза опухолей α, интерлейкин-1 и др.) и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1, E-селектин) [12], которые способствуют развитию местного воспаления и миграции циркулирующих лейкоцитов [18]. Мигрировавшие нейтрофилы потенцируют окислительный стресс и усиливают повреждение тканей печени при реперфузии. Данные повреждения, возникающие при реперфузии печени, могут стать триггерным механизмом для системного воспалительного ответа, приводящего к полиорганной недостаточности, которая часто вовлекает легкие, сердце и даже почки [22].

#### *Методы коррекции окислительных повреждений печени*

Большинство существующих способов коррекции синдрома ишемии-реперфузии печени можно разделить на 4 большие группы.

Первая группа – фармакологические препараты: антиоксиданты (ацетилцистеин, α-токоферол, глутатион и др.), противовоспалительные средства (ингибиторы системы комплемента, клеток Купфера, интерлейкина-1, фактора некроза опухолей α), иммуносупрессанты (сиролимус), вазодилаторы (донаторы и прекурсоры NO, аналоги простациклина, вазодилатирующий пептид), ингибиторы апоптоза (Z-DEVD-FMK – ингибитор каспаз 3 и 7), ингибиторы ферментов (протеаз, NADH-оксидазы, циклоксигеназы-2, ксантинооксидазы), гормоны и гормоноподобные вещества (метилпреднизолон, мелатонин, эритропоэтин) [9, 11, 27, 28, 30]. Проведенные нами эксперименты показали, что однократное введение крысам мелатонина в дозе 10 мг/кг (внутрибрюшинно, за 10 минут до ишемии) повышает средство гемоглобина к кислороду,

улучшает параметры кислотно-основного и про-оксидантно-антиоксидантного состояния животных после ишемии-реперфузии печени, тогда как ингибирование NO-синтазы снижает его корректирующие эффекты [11]. По-видимому, протекторный эффект мелатонина опосредован влиянием на синтез NO, изменение уровня которого модулирует аффинитет гемоглобина к кислороду и лимитирует участие последнего в свободнорадикальных процессах. Выше описан протективный эффект донаторов NO (нитроглицерин, нитропруссид натрия) при ишемии-реперфузии печени у кроликов. Недостатком этой группы является селективность воздействия препарата на определенный механизм, а не на комплекс факторов, вызывающих синдром ишемии-реперфузии.

Вторая группа – использование специальных перфузионных растворов для сохранения трансплантируемых донорских органов: раствор Висконсинского университета (University of Wisconsin solution), перфторан [23]. Раствор Висконсинского университета часто дополняют фармакологическими препаратами. Достоинством перфторана является его способность эффективно выполнять газотранспортную функцию в условиях гипотермии. Однако данные растворы не применяются при резекциях печени и не используются у реципиентов в реперфузионном периоде, когда запускается большинство патологических механизмов синдрома ишемии-реперфузии.

Третья группа методов – генная терапия — пока представляет экспериментальный интерес, поскольку токсичность векторов (аденовирусы) и трудности в регуляции экспрессии в нужное время и в нужном месте не позволяют их использовать в клинике [17]. Кроме того, роль некоторых генов в патогенезе синдрома ишемии-реперфузии печени остается не до конца выясненной и противоречивой.

Четвертая группа методов – хирургические манипуляции – имеет большое практическое значение. Это ишемическое прекондиционирование и посткондиционирование печени. Фактически хирург имитирует короткие периоды ишемии и реперфузии (по 5-10 минут), накладывая и снимая сосудистый зажим на афферентные сосуды печени, до или после основного периода ишемии. Показано, что данные методы повышают устойчивость гепатоцитов к ишемии путем активации разных механизмов: улучшение метаболизма, микроциркуляции, ингибирование провоспалительных цитокинов, апоптоза и др. [34]. Установлено, что ишемическое прекондиционирование печени способно снижать активность процессов перекисного окисления липидов, выраженность лейкоцитарной инфильтрации и апоптоза в реперфузионном периоде, что улучшает функционирование органа после ишемии [12]. Предполагают, что механизм защитного эффекта данного способа связан с повышением продукции NO и улучшением условий микроциркуляции в органе, активацией белков теплового шока, снижением продукции провос-

палительных и проапоптотических цитокинов, увеличением синтеза гипоксией индуцируемого фактора 1 [14, 29]. В наших экспериментах на кроликах с 10-минутным периодом ишемического прекондиционирования печени показана ключевая роль кислородтранспортной функции крови в реализации защитного эффекта данного метода (уменьшение ацидоза, повышение кислородсвязывающих свойств крови) при реперфузии органа [5]. В целом данная группа методов обладает более комплексным воздействием на механизмы реперфузионного повреждения печени, однако требует увеличения продолжительности оперативных вмешательств.

### **Газотрансмиттеры и окислительный стресс**

Открытие в последние годы биологических эффектов монооксида углерода (CO) и сероводорода (H<sub>2</sub>S) послужило толчком для исследования многих физиологических и патологических процессов с позиций новой концепции механизма межклеточной сигнализации, включавшей до этого классическую активацию через рецепторы или ионные каналы мембран [25]. Термин «газотрансмиттер» был введен для характеристики газов, которые действуют как высвобождаемые нейронами трансмиттеры. Оксид азота (NO), CO и H<sub>2</sub>S объединены под понятием «газотрансмиттеры». Все они являются небольшими молекулами газов, свободно проходят через мембраны клеток и не взаимодействуют со специфическими мембранными рецепторами, синтезируются эндогенно с помощью ферментов и их синтез может регулироваться организмом, имеют определенные специфические функции при физиологических концентрациях, их эффекты имеют свое специфическое клеточное и молекулярное предназначение. В настоящее время функции и метаболизм NO достаточно хорошо изучены.

Вторым соединением, отнесенным к газотрансмиттерам, является монооксид углерода – CO (угарный газ), который долгое время считался исключительно токсическим веществом. Однако в 60-х годах 20 века было показано, что CO образуется в организме в результате распада гемоглобина под воздействием семейства ферментов гемоксигеназы. Вплоть до 90-х годов CO считался побочным продуктом метаболизма, однако затем были установлены его нейротрансмиттерные свойства, способность вызывать вазодилатацию, уменьшать агрегацию тромбоцитов, что послужило основанием для отнесения данного соединения к классу газотрансмиттеров. В настоящее время установлено, что введение донаторов CO при гипотермическом хранении трансплантатов печени улучшает их жизнеспособность после пересадки органа у крыс [20]. Также показано, что донаторы CO при ишемии-реперфузии печени снижают активность каспаз, провоспалительных цитокинов и экспрессию молекул межклеточной адгезии на эндотелиальных клетках, что может уменьшать степень тяжести реперфузионных повреждений органа [32]. В целом последние исследования показали определенный цитопротективный эф-

фект небольших концентраций экзогенного СО. Однако большинство исследователей сосредоточили свое внимание на внутриклеточных механизмах данного эффекта, не учитывая системные, и в первую очередь высокий аффинитет СО к гемоглобину. Известно, что 80% эндогенного СО транспортируется в крови именно в связи с гемоглобином, что может существенно влиять на кислородсвязывающие свойства, состояние которых определяет условия доставки кислорода тканям и их метаболизм. В опытах на крысах установлено, что малые дозы СО существенно модифицируют кислородсвязывающие свойства крови, что благоприятно сказывается на прооксидантно-антиоксидантном балансе при ишемии-реперфузии печени [7].

Третьей молекулой, отнесенной к классу газотрансмиттеров, является сероводород [31]. Установлено, что H<sub>2</sub>S синтезируется практически во всех тканях, а наибольшие его концентрации обнаруживаются в мозге, сердце, сосудах, печени и почках. В печени H<sub>2</sub>S синтезируется из L-цистеина под влиянием фермента цистатионин-γ-лиазы. Как и СО, H<sub>2</sub>S обладает нейротрансмиттерными свойствами, способностью к вазодилатации, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Кроме того, H<sub>2</sub>S легко вступает в реакцию с активными формами кислорода и азота, восстанавливает активность ферментов, благодаря сульфидгидратации, влияет на клеточную пролиферацию, ангиогенез [4, 31]. Установлено, что при ишемии-реперфузии печени H<sub>2</sub>S повышает активность внутриклеточных антиоксидантов, индуцирует продукцию белков теплового шока (HSP-90), подавляет апоптоз, провоспалительные факторы, что способствует уменьшению реперфузионных повреждений органа [19].

### Литература

1. Зинчук, В. В. Участие кислородзависимых процессов в патогенезе реперфузионных повреждений печени / В. В. Зинчук, М. Н. Ходосовский // Успехи физиологических наук. – 2006. – № 4. – С. 45-56.
2. Костюкевич, Н. Трансплантолог Олег Руммо о том, как, кому и за сколько в Беларуси пересаживают органы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://news.tut.by/society/497067.html>. – Дата доступа: 20.05.2016.
3. Руммо, О. О. Семь лет трансплантации печени в Республике Беларусь / О. О. Руммо // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – № 2. – С. 100-104.
4. Улащик, В. С. Современные представления о биологической роли эндогенного сероводорода / В. С. Улащик // Здравоохранение. – 2012. – № 1. – С. 42-48.
5. Ходосовский, М. Н. Роль кислородтранспортной функции крови в механизме протективного действия ишемического preconditionирования на печень / М. Н. Ходосовский // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – № 8. – С. 940-951.
6. Ходосовский, М. Н. Влияние гидросульфида натрия на параметры кислородтранспортной функции крови при ишемии-реперфузии печени у крыс / М. Н. Ходосовский // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – № 6. – С. 698-704.
7. Ходосовский, М. Н. Влияние монооксида углерода на параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса при

Вместе с тем известно, что, взаимодействуя с гемоглобином, H<sub>2</sub>S образует сульфгемоглобин, который может изменять положение кривой диссоциации гемоглобина. Нами было изучено влияние донатора сероводорода на состояние кислородтранспортной функции крови при ишемии-реперфузии печени у крыс. Выявлено, что однократная инфузия гидросульфида натрия (14 мкмоль/кг, за 5 мин. до реперфузии) улучшает параметры транспорта кислорода кровью, повышает сродство гемоглобина к кислороду, снижает активность трансаминаз крови, восстанавливает уровень сероводорода в плазме в конце реперфузионного периода у экспериментальных животных [6].

### Выводы

1. Среди разных подходов к коррекции окислительных повреждений печени при синдроме ишемии-реперфузии наибольшее практическое значение имеет метод ишемического preconditionирования.
2. Использование малых доз газотрансмиттеров оказывает выраженный защитный эффект на печень при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте. Механизм данного действия реализуется путем комплексного воздействия биологически активных газов на клеточном и системном (организменном) уровнях, включая прямое антиоксидантное действие, индукцию проадаптивных генов, восстановление метаболических процессов и оптимизацию механизмов доставки кислорода при ишемии-реперфузии.
3. Представляется перспективной разработка новых препаратов на базе донаторов сероводорода и монооксида углерода для коррекции реперфузионных повреждений печени.

### Literatura

1. Zinchuk, V. V. Uchastie kislородzavisimyh processov v patogeneze reperfuzionnyh povrezhdenii pecheni / V. V. Zinchuk, M.N. Khodosovsky // Uspehi fisiol. nauk. – 2006. – № 4. – S. 45-56.
2. Kostukovich, N. Transplantolog Oleg Rummo o tom, kak, komu i za skolko v Belarusi peresazhivajut organy [Electronyi resurs]. – Rezhim dostupa: <http://news.tut.by/society/497067.html>. – Data dostupa: 20.05.2016.
3. Rummo, O. O. Sem let transplantacii pecheni v Respublike Belarus / O. O. Rummo // Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. – 2015. – № 2. – S. 100-104.
4. Ulaschik, V. S. Sovrenennye predstavlenija o biologicheskoi roli endogenno serovodoroda / V.S. Ulaschik // Zdravoohranenie. – 2012. – № 1. – S. 42-48.
5. Khodosovsky, M. N. Rol kislородtransportnoi funkcii krovi v mehanisme protektivnogo deistvija ischemicheskogo preconditionirovanija na pechen / M. N. Khodosovsky // Ross. fisiol. zhurnal im. I.M. Sechenova. – 2016. – № 8. – S. 940-951.
6. Khodosovsky, M. N. Vlijanie hydrosulfide natrija na parametry kislородtransportnoi funkcii krovi pri ishemii-reperfuzii pecheni u kryс / M. N. Khodosovsky // Ross. fisiol. zhurnal im. I.M. Sechenova. – 2016. – № 6. – S. 698-704.
7. Khodosovsky, M. N. Vlijanie monoоксида ugleroda na parametry prooxidantno-antioxidantnogo balansa pri ishemii-reperfuzii pecheni u kryс // M. N. Khodosovsky, V. V. Zinchuk, I. Э. Гуляй // Ross. fisiol. zhurnal im. I. M. Sechenova. – 2015.

ишемии-реперфузии печени у крыс / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2015. – № 10. – С. 1150-1157.

8. Ходосовский, М. Н. Влияние нитроглицерина на прооксидантно-антиоксидантный баланс и функциональное состояние печени при ишемии-реперфузии / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – № 12. – С. 631-634.

9. Ходосовский, М. Н. Влияние нитропруссиды натрия на кислородсвязывающие свойства крови при ишемии-реперфузии печени у кроликов / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2012. – № 5. – С. 610-617.

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

11. Ходосовский, М. Н. Роль NO-зависимых механизмов в реализации антиоксидантных эффектов мелатонина при ишемии-реперфузии печени / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – № 6. – С. 33-38.

12. Abu-Amara, M. Liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks / M. Abu-Amara [et al.] // *Liver Transpl.* – 2010. – Vol. 16, № 9. – P. 1016-1032.

13. Abu-Amara, M. The nitric oxide pathway - evidence and mechanisms for protection against liver ischaemia reperfusion injury / M. Abu-Amara [et al.] // *Liver Int.* – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 531-543.

14. Alchera, E. Molecular mechanisms of liver preconditioning / E. Alchera [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, № 48. – P. 6058-6067.

15. Bolondi, G. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation / G. Bolondi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – № 26. – P. 5936-5949.

16. Guan, L. Y. 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.

17. Gurusamy, K. S. Current protective strategies in liver surgery / K. S. Gurusamy, H. D. Gonzalez, B. R. Davidson // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, № 48. – P. 6098-6103.

18. Jaeschke, H. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species / H. Jaeschke // *Transplant. Rev.* – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 103-114.

19. Jha, S. Hydrogen sulfide attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury: role of antioxidant and antiapoptotic signaling / S. Jha [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295, N 2. – P. H801- H806.

20. Lee, L. Y. Carbon monoxide induces hypothermia tolerance in Kupffer cells and attenuates liver ischemia/reperfusion injury in rats / L.Y. Lee [et al.] // *Liver Transpl.* – 2011. – Vol. 17, № 12. – P. 1457-1466.

21. Li, J. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury / J. Li [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2015. – Vol. 19, № 11. – P. 2036-2047.

22. Liu, B. Cytoprotective role of heme oxygenase-1 in liver ischemia reperfusion injury / B. Liu, J. M. Qian // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, № 11. – P. 19867-19873.

23. Lopez-Andujar, R. Comparative prospective study of two liver graft preservation solutions: University of Wisconsin and Celsior / R. Lopez-Andujar [et al.] // *Liver Transpl.* – 2009.

– № 10. – S. 1150-1157.

8. Khodosovsky, M. N. Vlijanje nitroglicerina na prooksidantno-antioksidantnyi balans I funkcionalnoje sostojanie pecheni pri ishemii-reperfusii / M. N. Khodosovsky, V. V. Zinchuk // *Bull. experim. biologii i mediciny.* – 2006. – № 12. – S. 631-634.

9. Khodosovsky, M. N. Vlijanje nitroprussida natrija na kislorodsvyazivajuschie svoistva krovi pro ishemii-reperfusii pecheni u krolikov / M. N. Khodosovsky, V. V. Zinchuk // *Ross. fisiol. zhurnal im. I.M. Sechenova.* – 2012. – № 5. – S. 610-617.

10. Khodosovsky, M. N. Vlijanje nitroprussida natrija prooksidantno-antioksidantnyiu sistemy pecheni pri ee ishemii-reperfusii u krolikov / M. N. Khodosovsky // *Vesci NAN Belarusi. Ser. med. navuk.* – 2008. – № 3. – S. 23-27.

11. Khodosovsky, M. N. Rol NO-zavisimyh mehanismov v realizacii antioksidantnyh effektov melatonina pri ishemii-reperfusii pecheni / M. N. Khodosovsky, V. V. Zinchuk // *Experimentalnaja i klinicheskaja farmakologija.* – 2014. – № 6. – S. 33-38.

12. Abu-Amara, M. Liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks / M. Abu-Amara [et al.] // *Liver Transpl.* – 2010. – Vol. 16, N 9. – P.1016-1032.

13. Abu-Amara, M. The nitric oxide pathway - evidence and mechanisms for protection against liver ischaemia reperfusion injury / M. Abu-Amara [et al.] // *Liver Int.* – 2012. – Vol. 32, N 4. – P.531-543.

14. Alchera, E. Molecular mechanisms of liver preconditioning / E. Alchera [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, № 48. – P. 6058-6067.

15. Bolondi, G. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation / G. Bolondi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – № 26. – P. 5936-5949.

16. Guan, L. Y. 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.

17. Gurusamy, K. S. Current protective strategies in liver surgery / K. S. Gurusamy, H. D. Gonzalez, B. R. Davidson // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, № 48. – P. 6098-6103.

18. Jaeschke, H. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species / H. Jaeschke // *Transplant. Rev.* – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 103-114.

19. Jha, S. Hydrogen sulfide attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury: role of antioxidant and antiapoptotic signaling / S. Jha [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295, N 2. – P. H801- H806.

20. Lee L. Y. Carbon monoxide induces hypothermia tolerance in Kupffer cells and attenuates liver ischemia /reperfusion injury in rats / L.Y. Lee [et al.] // *Liver Transpl.* – 2011. – Vol. 17, № 12. – P. 1457-1466.

21. Li, J. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury / J. Li [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2015. – Vol. 19, № 11. – P. 2036-2047.

22. Liu, B. Cytoprotective role of heme oxygenase-1 in liver ischemia reperfusion injury / B. Liu, J. M. Qian // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, № 11. – P.19867-19873.

23. Lopez-Andujar, R. Comparative prospective study of two liver graft preservation solutions: University of Wisconsin and Celsior / R. Lopez-Andujar [et al.] // *Liver Transpl.* – 2009. – Vol. 15, № 12. – P. 1709-1717.

24. Messiha, B. A. Protective effects of fish oil, allopurinol, and verapamil on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats / B. A. Messiha, A. M. Abo-Youssef // *J. Nat. Sci. Biol. Med.* – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 351-355.

– Vol. 15, № 12. – P. 1709-1717.

24. Messiha, B. A. Protective effects of fish oil, allopurinol, and verapamil on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats / B. A. Messiha, A. M. Abo-Youssef // J. Nat. Sci. Biol. Med. – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 351-355.

25. Moody, B. F. Emergent role of gasotransmitters in ischemia-reperfusion injury / B. F. Moody, J. W. Calvert // Med. Gas. Res. – 2011. – Vol. 1, № 3. – P. 1-9.

26. Phillips, L. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury / L. Phillips [et al.] // J. Invest. Surg. – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 46-55.

27. Sasaki, M. Oxidative stress and ischemia-reperfusion injury in gastrointestinal tract and antioxidant, protective agents / M. Sasaki, T. Joh // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2007. – Vol. 40, № 1. – P. 1-12.

28. Schmidt, R. Hepatic organ protection: From basic science to clinical practice / R. Schmidt // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 48. – P. 6044-6045.

29. Song, X. Combined preconditioning and postconditioning provides synergistic protection against liver ischemic reperfusion injury / X. Song [et al.] // Int. J. Biol. Sci. – 2012. – Vol. 8, № 5. – P. 707-718.

30. Vardanian, A. J. Molecular Mediators of Liver Ischemia and Reperfusion Injury: A Brief Review / A. J. Vardanian, R. W. Busuttill, J. W. Kupiec-Weglinski // Mol. Med. – 2008. – Vol. 14, № 5-6. – P. 337-345.

31. Wang, R. The gasotransmitter role of hydrogen sulfide / R. Wang // Antioxid. Redox Signal. – 2003. – Vol. 5, № 4. – P. 493-501.

32. Wei, Y. Carbon monoxide-releasing molecule-2 (CORM-2) attenuates acute hepatic ischemia reperfusion injury in rats / Y. Wei [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2010. – Vol. 10, № 42. – P. 1-9.

33. Weigand, K. Ischemia/Reperfusion injury in liver surgery and transplantation: pathophysiology / K. Weigand [et al.] // HPB Surg. – 2012; 2012:176723.

34. Zhang, W. X. Preconditioning and postconditioning reduce hepatic ischemia-reperfusion injury in rats / W. X. Zhang [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2009. – Vol. 8, № 6. – P. 586-590.

25. Moody, B. F. Emergent role of gasotransmitters in ischemia-reperfusion injury / B. F. Moody, J. W. Calvert // Med. Gas. Res. – 2011. – Vol. 1, № 3. – P. 1-9.

26. Phillips, L. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury / L. Phillips [et al.] // J. Invest. Surg. – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 46-55.

27. Sasaki, M. Oxidative stress and ischemia-reperfusion injury in gastrointestinal tract and antioxidant, protective agents / M. Sasaki, T. Joh // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2007. – Vol. 40, № 1. – P. 1-12.

28. Schmidt, R. Hepatic organ protection: From basic science to clinical practice / R. Schmidt // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 48. – P. 6044-6045.

29. Song, X. Combined preconditioning and postconditioning provides synergistic protection against liver ischemic reperfusion injury / X. Song [et al.] // Int. J. Biol. Sci. – 2012. – Vol. 8, № 5. – P. 707-718.

30. Vardanian, A. J. Molecular Mediators of Liver Ischemia and Reperfusion Injury: A Brief Review / A. J. Vardanian, R. W. Busuttill, J. W. Kupiec-Weglinski // Mol. Med. – 2008. – Vol. 14, № 5-6. – P. 337-345.

31. Wang, R. The gasotransmitter role of hydrogen sulfide / R. Wang // Antioxid. Redox Signal. – 2003. – Vol. 5, № 4. – P. 493-501.

32. Wei, Y. Carbon monoxide-releasing molecule-2 (CORM-2) attenuates acute hepatic ischemia reperfusion injury in rats / Y. Wei [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2010. – Vol. 10, № 42. – P. 1-9.

33. Weigand, K. Ischemia/Reperfusion injury in liver surgery and transplantation: pathophysiology / K. Weigand [et al.] // HPB Surg. – 2012; 2012:176723.

34. Zhang, W. X. Preconditioning and postconditioning reduce hepatic ischemia-reperfusion injury in rats / W. X. Zhang [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2009. – Vol. 8, № 6. – P. 586-590.

## CORRECTION OF OXIDATIVE DAMAGES DURING HEPATIC ISCHEMIA-REPERFUSION SYNDROME

*Khodosovsky M. N.*

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

*Oxidative damages are a key pathogenetical mechanism of hepatic ischemia-reperfusion syndrome. The aim of the review is to analyze the current concepts of the pathogenesis of oxidative stress in the liver during ischemia-reperfusion and the most effective approaches to the correction of this pathology. The possibility of using gasotransmitters as universal modulators of the redox state in post-ischemic tissues is given particular attention.*

**Keywords:** reperfusion, liver, gasotransmitters, oxygen transport, prooxidant-antioxidant balance.

Поступила: 15.11.2016

Отрецензирована: 16.11.2016