

УЧАСТИЕ МОНООКСИД УГЛЕРОДА В КОРРЕКЦИИ РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Ходосовский М. Н.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Реперфузионные повреждения печени часто встречаются в клинической практике при выполнении трансплантации, резекции или травмах органа при временной окклюзии магистральных сосудов органа (маневр Прингла). Цель обзора – анализ и обобщение собственных и литературных данных о роли монооксид углерода в развитии и коррекции синдрома ишемии-реперфузии печени в эксперименте.

Ключевые слова: *печень, ишемия-реперфузия, монооксид углерода, кислородтранспортная функция, прооксидантно-антиоксидантный баланс.*

Для цитирования: *Ходосовский, М. Н. Участие монооксид углерода в коррекции реперфузионных повреждений печени / М. Н. Ходосовский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 2. С. 127-132. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-2-127-132>*

Введение

Коррекция реперфузионных повреждений печени – актуальная проблема современной медицины. Временная окклюзия афферентных сосудов печени (маневр Прингла) применяется в клинике при резекциях, трансплантации или травматических повреждениях органа, когда возникает необходимость предотвращения тяжелой кровопотери [1]. Синдром ишемии-реперфузии печени (ИРП) является сложным комплексом патологических реакций, включающих нарушения микроциркуляции, миграцию лейкоцитов, дисфункцию митохондрий и всплеск генерации активных форм кислорода (АФК), что приводит к окислительному стрессу и запуску механизмов клеточной смерти [2]. Так, первичное отсутствие функции трансплантированной печени наблюдается с частотой от 0,9 до 7,2%, что в 50% случаев приводит к госпитальной смертности реципиентов [3, 4]. Применение антиоксидантов – гасителей АФК, таких как α -токоферол – при синдроме ишемии-реперфузии не всегда эффективно [5].

Коррекция реперфузионных повреждений печени требует комплексного воздействия на множество сигнальных механизмов, отвечающих за транспорт и использование кислорода после ишемии. В полной мере к таким соединениям можно отнести класс газотрансмиттеров эндогенно синтезируемых газов, способных взаимодействовать как с АФК, так и с гемопротеинами, модулируя их свойства и процессы потребления кислорода тканями [6, 7]. **Цель** данной работы – проанализировать литературные и собственные данные о роли газотрансмиттера СО в механизмах защиты печени при синдроме ее ишемии-реперфузии.

Использование доноров монооксид углерода для коррекции реперфузионных повреждений печени

Монооксид углерода – СО (угарный газ) – долгое время считался исключительно экзогенным токсическим веществом. Однако в 60-х годах 20-го века было установлено, что СО образуется в организме человека в результате

распада гемоглобина под влиянием фермента гемоксигеназы, который способствует распаду гема на биливердин, железо (II) и СО [8]. Вплоть до 90-х годов монооксид углерода считался побочным продуктом распада гема в гемоксигеназной реакции, однако затем были установлены его нейротрансмиттерные свойства, которые реализуются, как и у монооксид азота, через гуанилатциклазный механизм [9]. Учитывая гуанилатциклазный механизм действия СО, вскоре были выявлены его вазоактивные свойства [10], после чего начался период интенсивного изучения роли монооксид углерода в развитии сердечно-сосудистой патологии [11]. Установлено, что СО способен уменьшать агрегацию тромбоцитов, активировать фибринолиз, подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток, фибробластов и Т-лимфоцитов, ингибировать апоптоз и синтез провоспалительных цитокинов, снижать экспрессию молекул межклеточной адгезии [12, 13]. Авторами показан защитный эффект СО при такой патологии, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертензия, синдром ишемии-реперфузии.

Показано, что доноры СО при ИРП способны снижать активность каспаз, провоспалительных цитокинов и экспрессию молекул межклеточной адгезии на эндотелиальных клетках, что может уменьшать степень тяжести реперфузионных повреждений [14]. Вместе с тем эндогенная продукция СО сопровождается образованием эквивалентных концентраций свободного железа (II), что в условиях окислительного стресса является мощным прооксидантным фактором [15]. Активация гемоксигеназы при ИРП не является исключительно цитопротективным или цитотоксическим механизмом для тканей, что оставляет множество вопросов о роли СО при данной патологии [16].

В наших опытах использование донора монооксид углерода – трикарбонилхлоро-(глицинат)-рутениума (II) (СОРМ-3) у крыс способствовало снижению активности АлАТ на 45,3% ($p < 0,01$) и АсАТ на 45,2% ($p < 0,001$), а также повышению СГК крови в смешанной венозной крови в конце реперфузии [17]. Так,

на 120-й минуте реперфузии печени показатель $p50_{\text{реал}}$ смешанной венозной крови снижался на 14,2% ($p < 0,05$) по отношению к животным без CORM-3. Одновременно у крыс, получавших донор CO, наблюдалось улучшение параметров прооксидантно-антиоксидантного состояния: снижение уровня диеновых конъюгатов – на 55,3% ($p < 0,001$), оснований Шиффа на 58,9% ($p < 0,001$), повышение содержания α -токоферола на 9,0% ($p < 0,01$), ретинола на 20,1% ($p < 0,001$) в крови в конце реперфузии. Суммарное содержание нитрат/нитритов в крови у животных, получавших CORM-3, не отличалось от контроля, что указывает на улучшение NO-синтазной функции эндотелия.

Возможно, использование донора CO при ишемии-реперфузии приводит к стабилизации митохондриальных мембран и снижению гибели клеток механизмами апоптоза [18]. В работе [19] показано, что использование небольших доз CORM-3 (от 1 до 20 мкмоль) существенно повышает эффективность тканевого дыхания и способствует уменьшению наработки H_2O_2 комплексом II митохондрий. Эти результаты согласуются с данными, полученными в нашем исследовании, об изменении активности сукцинат-дегидрогеназы и дигидроникотинамид аденин динуклеотид-дегидрогеназы в печени в конце реперфузионного периода, которые свидетельствуют об улучшении транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий и активации цикла трикарбоновых кислот под влиянием небольших доз CO. С другой стороны, монооксид углерода может уменьшать экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1 и др.), что снижает при реперфузии миграцию лейкоцитов и степень окислительного стресса в печени [20]. Нельзя исключить прямые антиоксидантные эффекты монооксид углерода при использовании CORM-3 у экспериментальных животных [21].

Роль монооксид углерода в механизмах защиты печени методом гипоксического preconditionирования

Повышение устойчивости тканей к гипоксии – важный механизм защиты органов от окислительного стресса при ишемии и последующей реперфузии. В опытах на животных, которых предварительно подвергали общей гипоксии организма (гипоксическое preconditionирование – ГП), исследователями получен протективный эффект, выражавшийся в снижении активности трансаминаз и цитокинов крови, в уменьшении активности процессов ПОЛ и морфологических нарушений при ИРП [22, 23]. Известно, что в адаптации организма к гипоксии важную роль играет изменение кислородсвязывающих свойств крови [24]. Так как вопрос о влиянии ГП на кислородсвязывающие свойства крови при ИРП авторами не исследовался, изучили эффект данного метода на состояние механизмов транспорта кислорода кровью и окислительных повреждений печени у кроликов.

Установлено, что ГП у кроликов способствует повышению СГК крови, улучшает параметры

кислотно-основного баланса и препятствует развитию окислительного стресса, что корригирует функциональное состояние печени при ишемии-реперфузии [25]. Выявлено, что ГП у кроликов приводило к меньшим метаболическим нарушениям в печени, возможно, за счет большей сопряженности процессов окислительного фосфорилирования, т. е. повышение эффективности тканевого дыхания снижает утечку электронов и интенсивность окислительного стресса при реперфузии [26]. Кроме того, ГП способствует повышению экспрессии транскрипционных факторов, таких как ГИФ-1 α , c-Fos, NF- κ B и др., что приводит к активации генов, продуцирующих проадаптивные белки, в частности, пептидные антиоксиданты, антиапоптотические белки семейства bcl-2, семейства стресс-белков HSP, эритропоэтин и другие, вовлекаемые в процессы выживания клеток при повреждающем воздействии [27]. Повышение СГК крови с одновременным снижением в ней pO_2 при реперфузии печени может быть одним из механизмов, препятствующих деградации ГИФ-1 α и индукции многих защитных эффектов при ишемии-реперфузии, таких как противовоспалительный, антиапоптотический, антиокислительный и метаболический [28].

Известно, что взаимодействие CO с гемоглобином приводит к образованию карбоксигемоглобина и повышению СГК крови. Поскольку ГП приводило к увеличению СГК крови, нами изучена роль данного газотрансмиттера в механизме протективного эффекта гипоксического preconditionирования. Установлено, что при ингибировании ГО-1 у кроликов протективный эффект ГП при ИРП снижается [29]. Так, при введении кроликам с ГП ингибитора ГО-1 цинкпротопорфирина-9 (ZnPP) перед ИРП показатель $p50_{\text{реал}}$ печеночной венозной крови увеличился в конце реперфузии на 24,6% ($p < 0,01$), в печени наблюдали рост содержания ДК на 145,5% ($p < 0,001$), ОШ – на 142,9% ($p < 0,001$), падение концентрации α -токоферола – на 14,5% ($p < 0,01$) и ретинола – на 18,5% ($p < 0,01$) по отношению к животным только с ГП. Полученные результаты согласуются с данными работы [22], в которой показано снижение протективного эффекта ГП при ИРП в условиях ингибирования ГО-1 с помощью ZnPP.

Выявленное в наших опытах снижение СГК крови при реперфузии печени в условиях ингибирования ГО-1 у крыс с ГП в определенной степени объясняет усиление окислительных повреждений и согласуется со значительным нарушением редокс-состояния митохондрий при данной патологии [30]. Показано, что повышение проницаемости мембран митохондрий под влиянием окислительного стресса при ИРП приводит к гибели гепатоцитов путем некроза или апоптоза [31]. Известно, что ишемия/гипоксия является главным условием, препятствующим деградации ГИФ-1 α , который вызывает запуск многих защитных механизмов при ишемии-реперфузии [32]. Очевидно, что снижение СГК крови и повышение потока O_2 в ткани способствовало ускорению гидроксирования ГИФ-

1α в реперфузионном периоде. Последнее могло нивелировать независимые от ГО-1 пути протекции ГИФ-1α, что приводило к реперфузионным повреждениям печени у экспериментальных животных.

Известно, что способность ГО-1 стабилизировать работу митохондрий, препятствовать воспалению и апоптозу при ИРП может быть реализована за счет антиоксидантных эффектов как СО, так и биливердина [33]. Чтобы исключить антиоксидантные эффекты биливердина или биливердина при активации ГО-1, вызванной ГП, на фоне ингибирования ГО-1 проводили инфузию донатора СО (CORM-3). В наших исследованиях выявлено, что у животных с ZnPP и CORM-3 ранее установленный защитный эффект ГП при ИРП восстанавливается [29]. Так, показатель $p50_{\text{реал}}$ печеночной венозной крови снизился в конце реперфузии на 18,0% ($p<0,05$), в печени наблюдали уменьшение содержания ДК на 60,2% ($p<0,001$), ОШ – на 56,3% ($p<0,001$), повышение концентрации α-токоферола – на 16,4% ($p<0,01$) и ретинола – на 19,6% ($p<0,05$) по отношению к животным без CORM-3. Повышение SGK крови может быть фактором лимитирования активности ПОЛ и окислительных повреждений (судя по изменению ДК и оснований Шиффа), а также одним из механизмов, препятствующих убиквитинизации ГИФ-1α, активность которого может вызывать индукцию таких защитных эффектов при ИРП, как противовоспалительный, антиапоптотический и антиоксидантный [32].

Показано, что ГИФ-1α способен улучшать функцию митохондрий гепатоцитов и снижать продукцию АФК при ИРП [34]. Известно также, что СО является мощным цитопротектором при сердечно-сосудистых заболеваниях, при сепсисе и шоке, трансплантации органов, острых поражениях легких, почек и печени [21]. СО в малых дозах может проявлять антиокислительную активность путем активации генов антиоксидантных ферментов [35]. Анализ данных о роли СО в коррекции реперфузионных повреждений печени выявил их схожие протективные эффекты при ИРП, что схематично отражено на рисунке.

Известно, что СО при синдроме ишемии-реперфузии способен уменьшать экспрессию ИЛ-1, молекул межклеточной адгезии, iNOS и циклоксигеназы-2 [33]. Показано, что СО увеличивает выработку белков теплового шока (Hsp70), экспрессию Nrf2, активность супероксиддисмутазы при острых повреждениях почек

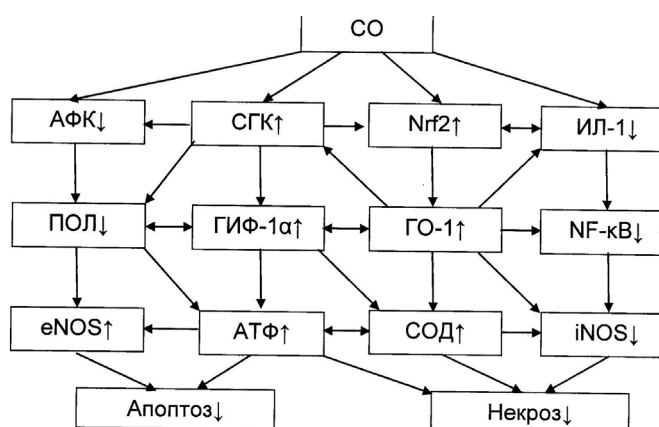


Рисунок – Возможные механизмы протективного действия монооксида углерода при развитии реперфузионных повреждений печени

Figure – The possible mechanisms of protection by carbon monoxide against liver reperfusion injuries

[36]. Учитывая полученные данные, правомерен вывод, что для достижения возможных антиоксидантных эффектов СО предпочтительнее использовать экзогенные его доноры, которые относят к классу перспективных терапевтических средств при патологии, сопровождающейся окислительным стрессом, а не применять эндогенные индукторы ГО-1, рискуя усугубить состояние прооксидантными эффектами свободного железа [37]. Нельзя исключить участие СО в модуляции механизмов аутофагии при ИРП.

Таким образом, полученные нами данные указывают, что возникающие при моделировании синдрома ИРП у экспериментальных животных нарушения параметров КТФ крови, снижение SGK, недостаточность NO-синтазной функции, сдвиг прооксидантно-антиоксидантного состояния в сторону радикалообразования и развитие окислительного стресса, повышение активности трансаминаз крови в реперфузионном периоде корректируются применением донора монооксида углерода. У данного газотрасмиттера наблюдается множество механизмов защитного влияния при синдроме ишемии-реперфузии, связанных с антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптотическим эффектами. Нами также установлено, что протективный эффект гипоксического preconditionирования в большой степени опосредуется индукцией эндогенного синтеза СО. Выявленные новые свойства и механизмы протективного влияния СО могут служить теоретической основой для разработки новых методов коррекции реперфузионных повреждений печени.

Литература

1. Hepatic Ischemic Preconditioning Alleviates Ischemia-Reperfusion Injury by Decreasing TIM4 Expression / Y. Zhang [et al.] // Int. J. Biol. Sci. – 2018. – Vol. 14, № 10. – P. 1186-1195. – doi: 10.7150/ijbs.24898.
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. – doi: 10.4240/wjgs.v6.i7.122.
3. Руммо, О. О. Семь лет трансплантации печени в Республике Беларусь / О. О. Руммо // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 100-104.
4. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation / G. Bolondi [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, № 26. – P. 5936-5949. – doi: 10.3748/wjg.v22.i26.5936.

5. The Cardioprotective Effect of Vitamin E (Alpha-Tocopherol) Is Strongly Related to Age and Gender in Mice / X. X. Hu [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 9. – e0137405. – doi: 10.1371/journal.pone.0137405.
6. Olson, K. R. Hydrogen sulfide as an oxygen sensor / K. R. Olson // *Antioxid. Redox Signal*. – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. 377-397. – doi: 10.1089/ars.2014.5930.
7. Gasotransmitter Heterocellular Signaling / G. K. Kolluru [et al.] // *Antioxid. Redox Signal*. – 2017. – Vol. 26, № 16. – P. 936-960. – doi: 10.1089/ars.2016.6909.
8. Coburn, R. F. Endogenous carbon monoxide production in man / R. F. Coburn, W. S. Blakemore, R. E. Forester // *J. Clin. Invest*. – 1963. – Vol. 42. – P. 1172-1178.
9. Dawson, T. M. Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain / T. M. Dawson, S. H. Snyder // *J. Neurosci*. – 1994. – Vol. 14, № 9. – P. 5147-5159.
10. Carbon monoxide: an endogenous modulator of sinusoidal tone in the perfused rat liver / M. Suematsu [et al.] // *J. Clin. Invest*. – 1995. – Vol. 96, № 5. – P. 2431-2437.
11. Otterbein, L. E. Heme Oxygenase-1 and Carbon Monoxide in the Heart: The Balancing Act Between Danger Signaling and Pro-Survival / L. E. Otterbein, R. Foresti, R. Motterlini // *Circ. Res*. – 2016. – Vol. 118, № 12. – P. 1940-1959. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306588.
12. Olas, B. Carbon monoxide is not always a poison gas for human organism: Physiological and pharmacological features of CO / B. Olas // *Chem. Biol. Interact*. – 2014. – Vol. 222. – P. 37-43. – doi: 10.1016/j.cbi.2014.08.005.
13. Heme Oxygenases in Cardiovascular Health and Disease / A. Ayer [et al.] // *Physiol. Rev*. – 2016. – Vol. 96, № 4. – P. 1449-1508. – doi: 10.1152/physrev.00003.2016.
14. 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. – doi: 10.1186/1471-230X-10-42.
15. Iron-induced oxidative rat liver injury after non-heart-beating warm ischemia is mediated by tumor necrosis factor α and prevented by deferoxamine / X. Niu [et al.] // *Liver Transpl*. – 2014. – Vol. 20, № 8. – P. 904-911. – doi: 10.1002/lt.23893.
16. Bauer, M. Heme oxygenase-1: redox regulation and role in the hepatic response to oxidative stress / M. Bauer, I. Bauer // *Antioxid. Redox Signal*. – 2002. – Vol. 4, № 5. – P. 749-758.
17. Ходосовский, М. Н. Участие газотрансмиттеров в коррекции реперфузионных повреждений печени / М. Н. Ходосовский. – Гродно: ГрГМУ, 2017. – 212 с.
18. Carbon monoxide releasing molecules inhibit cell death resulting from renal transplantation related stress / A. Sener [et al.] // *J. Urol*. – 2013. – Vol. 190, № 2. – P. 772-778. – doi: 10.1016/j.juro.2012.12.020.
19. A carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) uncouples mitochondrial respiration and modulates the production of reactive oxygen species / L. Lo Iacono [et al.] // *Free Radic. Biol. Med*. – 2011. – Vol. 50, № 11. – P. 1556-1564. – doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.033.
20. Protection of transplant-induced hepatic ischemia/reperfusion injury with carbon monoxide via MEK/ERK1/2 pathway downregulation / T. Kaizu [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. – 2008. – Vol. 294, № 1. – P. G236-G244.
21. Bauer, I. Bench-to bedside review: Carbon monoxide-from mitochondrial poisoning to therapeutic use / I. Bauer, B. H. Pannen // *Crit. Care*. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P. 220. – doi: 10.1186/cc7887.
22. The protective role of heme oxygenase-1 on the liver after hypoxic preconditioning in rats / I. R. Lai [et al.] // *Transplantation*. – 2004. – Vol. 77, № 7. – P. 1004-1008.
23. In vivo hypoxic preconditioning protects from warm liver ischemia-reperfusion injury through the adenosine A2B receptor / A. Choukèr [et al.] // *Transplantation*. – 2012. – Vol. 94, № 9. – P. 894-902. – doi: 10.1097/TP.0b013e31826a9a46.
24. Increased blood-oxygen binding affinity in Tibetan and Han Chinese residents at 4200 m / T. S. Simonson [et al.] // *Exp. Physiol*. – 2014. – Vol. 99, № 12. – P. 1624-1635. – doi: 10.1113/expphysiol.2014.080820.
25. Khodosovsky, M. N. Effects of hypoxic preconditioning on the mechanisms of oxygen transport and oxidative damage during hepatic ischemia-reperfusion syndrome in rabbits / M. N. Khodosovsky // *International Journal of Physiology and Pathophysiology*. – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 165-175. – doi: 10.1615/intjphyspathophys.v8.i2.70.
26. Culture media from hypoxia conditioned endothelial cells protect human intestinal cells from hypoxia/reoxygenation injury / L. Hummitzsch [et al.] // *Exp. Cell. Res*. – 2014. – Vol. 322, № 1. – P. 62-70. – doi: 10.1016/j.yexcr.2013.12.022.
27. Самойлов, М. О. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического preconditionирования / М. О. Самойлов, Е. А. Рыбникова, А. В. Чурилова // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2012. – Т. 56, № 3. – С. 3-10.
28. The role of hypoxia-inducible factors in organ donation and transplantation: the current perspective and future opportunities / M. Z. Akhtar [et al.] // *Am. J. Transplant*. – 2014. – Vol. 14, № 7. – P. 1481-1487. – doi: 10.1111/ajt.12737.
29. Ходосовский, М. Н. Вклад монооксида углерода в коррекцию реперфузионных повреждений печени методом гипоксического preconditionирования / М. Н. Ходосовский // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 324-328. – doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-3-324-328.
30. Mitochondrial Dysfunction and Autophagy in Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury / K. L. Go [et al.] // *Biomed. Res. Int*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-14. – doi: 10.1155/2015/183469.
31. Kim, J. S. Mitochondrial permeability transition in rat hepatocytes after anoxia/reoxygenation: role of Ca²⁺-dependent mitochondrial formation of reactive oxygen species / J. S. Kim, J. H. Wang, J. J. Lemasters // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. – 2012. – Vol. 302, № 7. – P. G723-G731. – doi: 10.1152/ajpgi.00082.2011.
32. Loss or silencing of the PHD1 prolyl hydroxylase protects livers of mice against ischemia/reperfusion injury / M. Schneider [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138, № 3. – P. 1143-1154. – doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.057.
33. 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.
34. Activation of the oxygen-sensing signal cascade prevents mitochondrial injury after mouse liver ischemia-reperfusion / Z. Zhong [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. – 2008. – Vol. 295, № 4. – P. G823-832. – doi: 10.1152/ajpgi.90287.2008.
35. CO/HO-1 Induces NQO-1 Expression via Nrf2 Activation / H. J. Kim [et al.] // *Immune Netw*. – 2011. – Vol. 11, № 6. – P. 376-382. – doi: 10.4110/in.2011.11.6.376.

36. Bolisetty, S. Heme Oxygenase 1 as a Therapeutic Target in Acute Kidney Injury / S. Bolisetty, A. Zarjou, A. Agarwal // *Am. J. Kidney Dis.* – 2017. – Vol. 69, № 4. – P. 531-545. – doi: 10.1053/j.ajkd.2016.10.037.
37. Cebová, M. Cardiovascular effects of gasotransmitter donors / M. Cebová, M. Košťutová, O. Pecháňová // *Physiol. Res.* – 2016. – Vol. 65, № 3. – P. S291-S307.
- References**
1. Zhang Y, Shen Q, Liu Y, Chen H, Zheng X, Xie S, Ji H, Zheng S. Hepatic Ischemic Preconditioning Alleviates Ischemia-Reperfusion Injury by Decreasing TIM4 Expression. *Int. J. Biol. Sci.* 2018;14(10):1186-1195. doi: 10.7150/ijbs.24898.
 2. Guan LY, Fu PY, Li PD, Li ZN, Liu HY, Xin MG, Li W. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide. *World J. Gastrointest. Surg.* 2014;6(7):122-128. doi: 10.4240/wjgs.v6.i7.122.
 3. Rummo OO. Sem let transplantacii pecheni v Respublike Belarus [7 years of liver transplantation in the Republic of Belarus]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov* [Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs]. 2015;17(2):100-104. (Russian).
 4. Bolondi G, Mocchegiani F, Montalti R, Nicolini D, Vivarelli M, De Pietri L. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2016;22(26):5936-5949. doi: 10.3748/wjg.v22.i26.5936.
 5. HuXX, FuL, LiY, LinZB, LiuX, WangJF, ChenYX, Wang ZP, Zhang X, Ou ZJ, Ou JS. The Cardioprotective Effect of Vitamin E (Alpha-Tocopherol) Is Strongly Related to Age and Gender in Mice. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137405. doi: 10.1371/journal.pone.0137405.
 6. Olson KR. Hydrogen sulfide as an oxygen sensor. *Antioxid. Redox Signal.* 2015;22(5):377-397. doi: 10.1089/ars.2014.5930.
 7. Kolluru GK, Shen X, Yuan S, Kevil CG. Gasotransmitter Heterocellular Signaling. *Antioxid. Redox Signal.* 2017;26(16):936-960. doi: 10.1089/ars.2016.6909.
 8. Coburn RF, Blakemore WS, Forster RE. Endogenous carbon monoxide production in man. *J. Clin. Invest.* 1963;42:1172-1178.
 9. Dawson TM, Snyder SH. Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain. *J. Neurosci.* 1994;14(9):5147-5159.
 10. Suematsu M, Goda N, Sano T, Kashiwagi S, Egawa T, Shinoda Y, Ishimura Y. Carbon monoxide: an endogenous modulator of sinusoidal tone in the perfused rat liver. *J. Clin. Invest.* 1995;96(5):2431-2437.
 11. Otterbein LE, Foresti R, Motterlini R. Heme Oxygenase-1 and Carbon Monoxide in the Heart: The Balancing Act Between Danger Signaling and Pro-Survival. *Circ. Res.* 2016;118(12):1940-1959. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306588.
 12. Olas B. Carbon monoxide is not always a poison gas for human organism: Physiological and pharmacological features of CO. *Chem. Biol. Interact.* 2014;222:37-43. doi: 10.1016/j.cbi.2014.08.005.
 13. Ayer A, Zarjou A, Agarwal A, Stocker R. Heme Oxygenases in Cardiovascular Health and Disease. *Physiol. Rev.* 2016;96(4):1449-1508. doi: 10.1152/physrev.00003.2016.
 14. Wei Y, Chen P, de Bruyn M, Zhang W, Bremer E, Helfrich W. Carbon monoxide-releasing molecule-2 (CORM-2) attenuates acute hepatic ischemia reperfusion injury in rats. *BMC Gastroenterol.* 2010;10(42):1-9. doi: 10.1186/1471-230X-10-42.
 15. Niu X, Huang WH, De Boer B, Delriviere L, Mou LJ, Jeffrey GP. Iron-induced oxidative rat liver injury after non-heart-beating warm ischemia is mediated by tumor necrosis factor α and prevented by deferoxamine. *Liver Transpl.* 2014;20(8):904-911. doi: 10.1002/lt.23893.
 16. Bauer M, Bauer I. Heme oxygenase-1: redox regulation and role in the hepatic response to oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* 2002;4(5):749-758.
 17. Khodosovsky MN. Uchastie gazotransmitterov v korrekcii reperfuzyonnyh povrezhdenij pecheni [Involvement of gasotransmitters in the correction of liver reperfusion injury]. Grodno: GrSMU; 2017. 212 p. (Russian).
 18. Sener A, Tran KC, Deng JP, Garcia B, Lan Z, Liu W, Sun T, Arp J, Salna M, Acott P, Cepinskas G, Jevnikar AM, Luke PP. Carbon monoxide releasing molecules inhibit cell death resulting from renal transplantation related stress. *J. Urol.* 2013;190(2):772-778. doi: 10.1016/j.juro.2012.12.020.
 19. Lo Iacono L, Boczkowski J, Zini R, Salouage I, Berdeux A, Motterlini R, Morin D. A carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) uncouples mitochondrial respiration and modulates the production of reactive oxygen species. *Free Radic. Biol. Med.* 2011;50(11):1556-1564. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.033.
 20. Kaizu T, Ikeda A, Nakao A, Tsung A, Toyokawa H, Ueki S, Geller DA, Murase N. Protection of transplant-induced hepatic ischemia/reperfusion injury with carbon monoxide via MEK/ERK1/2 pathway downregulation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008;294(1):G236-244.
 21. Bauer I, Pannen BH. Bench-to bedside review: Carbon monoxide-from mitochondrial poisoning to therapeutic use. *Crit. Care.* 2009;13(4):220. doi: 10.1186/cc7887.
 22. Lai IR, Ma MC, Chen CF, Chang KJ. The protective role of heme oxygenase-1 on the liver after hypoxic preconditioning in rats. *Transplantation.* 2004;77(7):1004-1008.
 23. Choukèr A, Ohta A, Martignoni A, Lukashev D, Zacharia LC, Jackson EK, Schnermann J, Ward JM, Kaufmann I, Klaunberg B, Sitkovsky MV, Thiel M. In vivo hypoxic preconditioning protects from warm liver ischemia-reperfusion injury through the adenosine A2B receptor. *Transplantation.* 2012;94(9):894-902. doi: 10.1097/TP.0b013e31826a9a46.
 24. Simonson TS, Wei G, Wagner HE, Wuren T, Bui A, Fine JM, Qin G, Beltrami FG, Yan M, Wagner PD, Ge RL. Increased blood-oxygen binding affinity in Tibetan and Han Chinese residents at 4200 m. *Exp Physiol.* 2014;99(12):1624-1635. doi: 10.1113/expphysiol.2014.080820.
 25. Khodosovsky MN. Effects of hypoxic preconditioning on the mechanisms of oxygen transport and oxidative damage during hepatic ischemia-reperfusion syndrome in rabbits. *International Journal of Physiology and Pathophysiology.* 2017;8(2):165-175. doi: 10.1615/intjphyspathophys.v8.i2.70.
 26. Hummitzsch L, Zitta K, Bein B, Steinfath M, Albrecht M. Culture media from hypoxia conditioned endothelial cells protect human intestinal cells from hypoxia/reoxygenation injury. *Exp. Cell. Res.* 2014;322(1):62-70. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.12.022.
 27. Samojlov MO, Rybnikova EA, Churilova AV. Signalnye molekulyarnye i gormonalnye mehanizmy formirovaniya protektivnyh jeffektov gipoksicheskogo pre Kondicionirovaniya [Signal molecular and hormonal mechanisms of formation of the hypoxic preconditioning protective effect]. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimentalnaja*

- terapija* [Pathological physiology and experimental therapy]. 2012;56(3):3-10. (Russian).
28. Akhtar MZ, Sutherland AI, Huang H, Ploeg RJ, Pugh CW. The role of hypoxia-inducible factors in organ donation and transplantation: the current perspective and future opportunities. *Am. J. Transplant.* 2014;14(7):1481-1487. doi: 10.1111/ajt.12737.
 29. Khodosovsky MN. Vklad monooksida ugleroda v korekciju reperfuzyonnyh povrezhdenij pečeni metodom gipoksicheskogo prekondicionirovaniya [Contribution of carbon monoxide to correction of hepatic reperfusion damages by means of hypoxic preconditioning method]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2017;15(3):324-328. doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-3-324-328. (Russian).
 30. Go KL, Lee S, Zendejas I, Behrns KE, Kim JS. Mitochondrial Dysfunction and Autophagy in Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. *Biomed. Res. Int.* 2015;2015:1-14. doi: 10.1155/2015/183469.
 31. Kim JS, Wang JH, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition in rat hepatocytes after anoxia/reoxygenation: role of Ca²⁺-dependent mitochondrial formation of reactive oxygen species. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012;302(7):G723-731. doi: 10.1152/ajpgi.00082.2011.
 32. Schneider M, Van Geyte K, Fraisl P, Kiss J, Aragónés J, Mazzone M, Mairbörl H, De Bock K, Jeoung NH, Mollenhauer M, Georgiadou M, Bishop T, Roncal C, Sutherland A, Jordan B, Gallez B, Weitz J, Harris RA, Maxwell P, Baes M, Ratcliffe P, Carmeliet P. Loss or silencing of the PHD1 prolyl hydroxylase protects livers of mice against ischemia/reperfusion injury. *Gastroenterology.* 2010;138(3):1143-1154. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.057.
 33. Liu B, Qian JM. Cytoprotective role of heme oxygenase-1 in liver ischemia reperfusion injury. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015;8(11):19867-19873.
 34. Zhong Z, Ramshesh VK, Rehman H, Currin RT, Sridharan V, Theruvath TP, Kim I, Wright GL, Lemasters JJ. Activation of the oxygen-sensing signal cascade prevents mitochondrial injury after mouse liver ischemia-reperfusion. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008;295(4):G823-832. doi: 10.1152/ajpgi.90287.2008.
 35. Kim HJ, Zheng M, Kim SK, Cho JJ, Shin CH, Joe Y, Chung HT. CO/HO-1 Induces NQO-1 Expression via Nrf2 Activation. *Immune Netw.* 2011;11(6):376-382. doi: 10.4110/in.2011.11.6.376.
 36. Bolisetty S, Zarjou A, Agarwal A. Heme Oxygenase 1 as a Therapeutic Target in Acute Kidney Injury. *Am. J. Kidney Dis.* 2017;69(4):531-545. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.10.037.
 37. Cebová M, Košútová M, Pecháňová O. Cardiovascular effects of gasotransmitter donors. *Physiol. Res.* 2016;65(3):S291-S307.

THE ROLE OF GASOTRANSMITTERS IN DEFENSIVE MECHANISMS AGAINST POSTISCHEMIC LIVER DISTURBANCES

Khodosovsky M. N.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Reperfusion liver injuries are common in clinical practice during hepatic transplantation, resections or traumas when temporary occlusion of the main vessels (Pringle's maneuver) of the organ is necessary. The purpose of the review is to analyze and summarize our own and literature data about the role of carbon monoxide in the development and correction of hepatic ischemia-reperfusion syndrome in an experiment.

Keywords: *liver, ischemia-reperfusion, carbon monoxide, blood oxygen transport, prooxidant-antioxidant balance*

For citation: *Khodosovsky MN. The role gasotransmitters in defensive mechanisms against postischemic liver disturbances. Journal of the Grodno State Medical University. 2019;17(2):127-132. <https://doi.org/10.2598/2221-8785-2019-17-2-127-132>*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Ходосовский Михаил Николаевич / Khodosovsky Mikhail, e-mail: hodosovsky@grsmu.by, ORCID: 0000-0002-9049-9655

Поступила / Received: 06.02.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 22.03.2019