

## РОЛЬ ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ (NO И H<sub>2</sub>S) В МЕХАНИЗМАХ ЗАЩИТЫ ОТ ПОСТИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Ходосовский М. Н. (hodosowsky@grsmu.by)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*Постишемические нарушения печени встречаются в клинической практике при выполнении трансплантации, резекции или травмах органа, когда возникает необходимость окклюзии афферентных сосудов. Цель обзора – анализ литературных и собственных данных о роли газотрансмиттеров NO и H<sub>2</sub>S в механизмах современных способов защиты печени при синдроме ее ишемии-реперфузии.*

**Ключевые слова:** печень, ишемия-реперфузия, газотрансмиттеры, кислородтранспортная функция, прооксидантно-антиоксидантный баланс

**Для цитирования:** Ходосовский, М. Н. Роль газотрансмиттеров (NO и H<sub>2</sub>S) в механизмах защиты от постишемических нарушений печени / М. Н. Ходосовский // Гепатология и Гастроэнтерология. 2019. Т. 3, № 1. С. 14-21. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-14-21>

## THE ROLE OF GASOTRANSMITTERS (NO AND H<sub>2</sub>S) IN DEFENCE MECHANISMS AGAINST POSTISCHEMIC LIVER INJURIES

Khodosovsky M.N.

Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

*Postischemic liver injuries occur in clinical practice during liver transplantation, resection or trauma when afferent vessels should be occluded. The objective of the survey is to review the literature and our own data on the role of gasotransmitters (NO and H<sub>2</sub>S) in the mechanisms of liver protection during its ischemia-reperfusion syndrome.*

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

**For citation:** Khodosovsky MN. The role of gasotransmitters (NO and H<sub>2</sub>S) in defensive mechanisms against postischemic liver disturbances. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(1):14-21. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-14-21>

### Введение

Развитие постишемических (реперфузионных) нарушений печени – актуальная проблема современной медицины. Временная окклюзия магистральных сосудов печени применяется в ряде клинических ситуаций, связанных с резекцией, трансплантацией или травматическим повреждением органа [1]. Восстановление кровотока после ишемии печени сопровождается всплеском генерации активных форм кислорода (АФК), что приводит к окислительному стрессу, инициирует целый каскад патофизиологических реакций, включающих активацию купферовских клеток, дисфункцию эндотелия, нарушения микроциркуляции, миграцию лейкоцитов в паренхиму печени, повреждение митохондрий и запуск механизмов клеточной смерти [2]. Применение антиоксидантов – «гасителей» АФК, таких как α-токоферол, при синдроме ишемии-реперфузии не всегда эффективно [3].

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 (NO, H<sub>2</sub>S и др.), способных взаимодействовать как с АФК, так и с гемопroteинами, модулируя их свойства и процессы потребления кислорода тканями [4, 5]. Цель данной работы – проанализировать

литературные и собственные данные о роли газотрансмиттеров NO и H<sub>2</sub>S в механизмах современных способов защиты печени при синдроме ее ишемии-реперфузии.

### Участие монооксид азота в механизмах коррекции постишемических нарушений печени

Монооксид азота (NO) – эндогенно синтезируемая газообразная молекула с множеством биологических функций. Идентификация эндотелиального вазорелаксирующего фактора (EDRF) как NO в 1980-х годах Луисом Игнаро и Робертом Фарчготтом заставила ученых коренным образом пересмотреть представление об этом «вредном бесцветном газе» в медицине. В настоящее время неоспоримо огромное значение NO в регуляции кровотока, межклеточной и внутриклеточной сигнализации, воспалении, нейротрансмиссии, посттрансляционной модификации белков путем S-нитрозилирования или нитрозилирования ионов переходных металлов, что позволило отнести данную молекулу к классу газотрансмиттеров [6]. Вместе с тем свободнорадикальная природа монооксид азота может представлять опасность после ишемии, поскольку взаимодействие с супероксид-анион радикалом приводит к образованию мощного окислителя – пероксинитрита [7].

### **Влияние доноров NO на развитие постишемических расстройств в печени.**

Результаты проведенных нами исследований показали, что доноры NO (нитроглицерин и нитропруссид натрия) обладают мощным протективным эффектом при ишемии-реперфузии печени (ИРП) [8, 9]. Это выражается в снижении активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) смешанной венозной крови как под влиянием нитроглицерина, так и при введении нитропруссид натрия. Данный эффект сопровождался модулирующим действием доноров NO на кислородсвязывающие свойства крови, которое приводило к снижению реальных значений показателя полунасыщения гемоглобина ( $p50_{\text{реал}}$ ) на 11,9% ( $p < 0,05$ ) под влиянием нитроглицерина, и стандартных значений показателя полунасыщения гемоглобина на 19,3% ( $p < 0,001$ ) под влиянием нитропруссид натрия в реперфузионном периоде. Повышение сродства гемоглобина к кислороду (СГК) в крови и уменьшение потока кислорода в ткани при реперфузии под влиянием нитроглицерина и нитропруссид натрия способствовало снижению в печени уровня диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида и оснований Шиффа, указывая на уменьшение активности свободнорадикальных процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Одновременно в печени под влиянием доноров NO в конце реперфузии происходит нормализация уровня  $\alpha$ -токоферола, ретинола и активности каталазы.

Показано, что протективный эффект нитроглицерина наблюдается в условиях ишемии-реперфузии сердца [10]. Защитное действие доноров NO при ИРП можно обосновать улучшением условий микроциркуляции и снижением синтеза молекул межклеточной адгезии [11]. Однако улучшение процессов микроциркуляции ведет к усилению потока  $O_2$  в ткани с потенциальным вовлечением его в свободнорадикальные процессы при реперфузии [12]. Важный аспект в данной ситуации – состояние кислородсвязывающих свойств крови, которые могут существенно влиять на отдачу  $O_2$  в ткани [13]. По нашим данным установлено, что как нитроглицерин, так и нитропруссид натрия повышают СГК крови при ИРП и тем самым оптимизируют поступление  $O_2$  в ткани в постишемическом периоде. Такая комбинация эффектов – улучшение микроциркуляции и сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) влево – способствует снижению генерации АФК в клетках печени при реперфузии, что отражается на активности процессов ПОЛ и улучшении параметров антиоксидантной защиты, а также на целостности клеточных мембран гепатоцитов (судя по активности АлАТ и АсАТ).

Однако эффекты NO при ИРП не ограничиваются модуляцией условий микроциркуляции

и СГК крови. Показано, что использование нитропруссид натрия при ИРП у крыс приводит к ингибированию ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B) с последующим снижением экспрессии индуцибельной изоформы NO-синтазы (iNOS) и лейкотриен-С4-синтазы, одновременно увеличивая активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [14]. Кроме того, установлено, что NO препятствует повреждению и отеку митохондрий при ИРП, снижая количество погибших путем некроза гепатоцитов, а также понижает уровень фактора некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ) и Fas-лиганд зависимый апоптоз [15]. Выявлено, что под влиянием доноров NO в митохондриях повышается сопряжение процессов окисления и фосфорилирования, снижается генерация АФК и свободнорадикальное повреждение данных органелл, повышается уровень аденозинтрифосфата (АТФ) в тканях при ИРП [11]. Некоторые данные указывают на ингибирование процессов аутофагии при ИРП с помощью NO [15]. Присутствие NO при реперфузии способствует накоплению фактора, индуцируемого гипоксией-1 $\alpha$  (ГИФ-1 $\alpha$ ) и активации различных цитопротективных генов, в том числе гемоксигеназы-1 (ГО-1) [16].

Вместе с тем взаимодействие NO с генерируемыми при реперфузии АФК может вести к образованию новых токсичных свободнорадикальных форм азота (например пероксинитрита), что будет усиливать окислительный стресс [7]. Показано, что при ИРП эффект iNOS синергичен ряду провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$  и интерлейкина-1 (ИЛ-1), которые способствуют усугублению реперфузионных повреждений печени [17]. В связи с этим способность доноров NO ингибировать экспрессию iNOS представляется весьма важной при ИРП [14]. Таким образом, применение доноров NO (нитроглицерина и нитропруссид натрия) во время ранней фазы реперфузии оказывает комплексный цитопротективный эффект при ИРП.

**Роль NO-зависимых механизмов в коррекции реперфузионных повреждений печени с помощью мелатонина.** Известно, что мелатонин уменьшает степень реперфузионных повреждений сердца, легких и почек [18]. Как показали результаты проведенных нами экспериментов, протективный эффект мелатонина наиболее ярко выражен при введении дозы 10 мг/кг при ИРП у крыс [19]. Так, внутрибрюшинное введение данного гормона до начала ишемии приводит к снижению активности АлАТ и АсАТ, показателей  $p50_{\text{реал}}$ , ДК, оснований Шиффа, повышению содержания  $\alpha$ -токоферола, ретинола и суммарного содержания нитрат/нитритов в крови в конце реперфузионного периода по отношению к животным, у которых ИРП моделировали без данного лекарственного средства. Улучше-

ние прооксидантно-антиоксидантного состояния в печени под влиянием мелатонина при ИРП позволяет заключить, что он оказывает протективный эффект на показатели кислородтранспортной функции (КТФ) крови, NO-синтазную функцию организма, параметры антиоксидантной системы и степень окислительного повреждения гепатоцитов.

Защитное действие гормона эпифиза может быть связано с его прямыми антиоксидантными свойствами при взаимодействии с АФК, а также способностью усиливать экспрессию ряда антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) [20]. Известно, что мелатонин может прямо взаимодействовать с гидроксильным радикалом, образуя 3-гидроксиломелатонин, который затем выводится с мочой [21]. Кроме того, этот гормон может взаимодействовать с перекисью водорода и другими АФК, устраняя последние в так называемом «антиоксидантном каскаде мелатонина» [22]. Выявлено, что мелатонин ингибирует экспрессию iNOS и TNF- $\alpha$ , а также увеличивает активность eNOS при ишемии-реперфузии [18]. Более того, при реперфузии органов данный гормон улучшает работу митохондрий, снижая генерацию ими АФК и повышая продукцию АТФ [23].

Анализ защитных механизмов мелатонина при ИРП, полученных нами в результате исследования влияния препарата на развитие постишемических нарушений в печени у крыс, позволяет заключить, что его протективный эффект в значительной степени сходен с таковым у нитроглицерина и нитропруссид натрия. Более того, как и доноры NO, введение гормона эпифиза приводит к повышению СГК при ИРП. Снижение активности процессов ПОЛ под влиянием мелатонина может быть связано с коррекцией потока  $O_2$  в ткани и снижения образования АФК в печени после ишемии вследствие повышения СГК крови. Вместе с тем сохранение протективных влияний мелатонина при реперфузии печени на параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса в условиях ингибирования NO-синтазной функции, по-видимому, связано с его прямыми антиокислительными свойствами [19].

**Ишемическое прекондиционирование печени и NO-синтазная функция организма.** Еще один метод коррекции постишемических повреждений связан с индукцией коротких периодов ишемии перед основным – ишемическое прекондиционирование (ИП). Показано, что протективное действие ИП на сердце может быть опосредовано NO-зависимыми механизмами [24, 25]. Данный факт позволил предположить, что защитное влияние ИП на печень также может быть обусловлено модуляцией NO-синтазной функции организма. В наших опытах выявлено, что ИП печени у кроликов приводит к снижению

активности АлАТ, АсАТ,  $p50_{\text{реал}}$ , ДК, оснований Шиффа, а также улучшению факторов антиоксидантной защиты по отношению к животным без ИП [26]. Установлено, что ингибирование NO-синтазной функции на фоне применения ИП в условиях ИРП способствует снижению СГК и развитию окислительного стресса [27]. Снижение СГК крови на фоне относительной стабильности показателей кислотно-основного состояния в группе ИП с ингибированием NO-синтазы указывает на важную роль NO в изменении кислородсвязывающих свойств крови. По-видимому, необходимость коррекции ацидоза в условиях дефицита вазодилататоров при реперфузии способствовала участию гемоглобина в неферментативном восстановлении нитритов в монооксид азота, которое, наряду с высвобождением NO, приводит к устранению двух протонов водорода [28]. Возможно, неферментативное восстановление нитритов в NO при ИРП выполняет функцию не только компенсаторного механизма при ацидозе, но и увеличивает доставку кислорода тканям, находящимся в условиях ишемии, за счет образования нитрозилгемоглобина, который стабилизирует Т-конформацию гемоглобина и способствует уменьшению СГК [28].

Однако низкое СГК крови после ишемии может быть фактором, способствующим усилению окислительного стресса и реперфузионных повреждений. Показано, что накопление восстановленных переносчиков в дыхательной цепи митохондрий при ишемии способствует ее функциональной недостаточности, «утечке электронов» и окислительному стрессу при реперфузии печени [29]. Известно, что высокие уровни NO обладают обратимым ингибирующим эффектом на конечную цитохромоксидазу с, что может тормозить процессы тканевого дыхания, тогда как низкие уровни NO облегчают восстановительные процессы в митохондриях, улучшают транспорт электронов, но вместе с этим способствуют образованию супероксида, который инициирует транскрипцию NF- $\kappa$ B – раннего сигнала в ответ на стресс [30]. Повышение СГК крови у животных без ингибирования NO-синтазы согласуется с благотворным влиянием ИП на редокс-состояние митохондрий гепатоцитов [31]. В другой работе также показано, что NO может быть вторичным мессенджером ИП, который корригирует биоэнергетику митохондрий при ИРП [32]. Таким образом, защитное действие ИП на печень при ишемии-реперфузии в значительной степени обусловлено индукцией синтеза NO, коррекции кислородсвязывающих свойств крови, что улучшает прооксидантно-антиоксидантное и функциональное состояние органа в реперфузионном периоде. Проведенные эксперименты с использованием нитроглицерина, нитропруссид натрия, мелатонина и ИП показывают, что NO ока-

зывает комплексный цитопротективный эффект при ИРП, который можно представить в виде схемы (рис. 1).

Оказывая прямой антиоксидантный эффект и модифицируя SGK, NO способен потенцировать проадаптивные эффекты ГИФ-1 $\alpha$  при ишемии-реперфузии [33]. Противовоспалительный эффект монооксида азота при реперфузии печени является дополнительным фактором уменьшения окислительных повреждений гепатоцитов, способствует защите эндотелия от цитокинов и коррекции микроциркуляторных нарушений.

### Роль сероводорода в защите печени от реперфузионных повреждений

Вторая молекула, отнесенная к классу газотрансмиттеров, – сероводород, бесцветный токсический газ и одновременно биологически высокоактивное соединение, участвующее в механизмах межклеточной сигнализации и модулирующее активность многих проадаптивных генов [6, 34]. Установлено, что H<sub>2</sub>S синтезируется практически во всех тканях, а наибольшие его концентрации обнаруживаются в мозге, сердце, сосудах, печени и почках. Биологическая активность сероводорода впервые показана в мозге, где установили его способность усиливать ответы ионотропных рецепторов глутамата, селективно связывающих N-метил-D-аспартат, нейронов гиппокампа [35]. В печени H<sub>2</sub>S синтезируется из L-цистеина в основном под влиянием фермента цистатионин- $\gamma$ -лиазы [34]. У нокаутированных по данному ферменту мышей наблюдали развитие стойкой гипертензии, что позволило авторам подтвердить вазодилатационную функцию этого газа [36].

Показано, что сероводород препятствует агрегации тромбоцитов [37]. Сочетание свойств

вазодилатора и антиагреганта способствовало росту исследований эффекта данного газотрансмиттера при сердечно-сосудистой патологии [38]. Выявлено, что как экзогенные доноры сероводорода, так и стимуляция его эндогенной продукции приводят к уменьшению зоны инфаркта, степени окислительного стресса, повреждения митохондрий, апоптоза и аутофагии в сердце при ишемии-реперфузии у экспериментальных животных [39].

Влияние гидросульфида натрия на развитие постишемических повреждений в печени. В наших экспериментах установлено, что при использовании гидросульфида натрия, донора H<sub>2</sub>S, в условиях ИРП у крыс выявили улучшение параметров КТФ крови, прооксидантно-антиоксидантного баланса, а также ряда морфофункциональных показателей печени [40]. Показано, что применение донора сероводорода приводит к снижению в крови активности АлАТ и АсАТ в конце реперфузии печени. На 120-й минуте реперфузионного периода под влиянием NaHS показатель p50<sub>реал</sub> в смешанной венозной крови снижался, в печени уменьшался уровень ДК, малонового диальдегида, оснований Шиффа по отношению к животным, которым инфузия донора сероводорода при ИРП не проводилась. Повышение SGK крови у крыс, получавших NaHS, могло быть обусловлено увеличением сульфгидрирования гемоглобина [41].

Сдвиг КДО влево под влиянием донора сероводорода при реперфузии печени может оказывать положительный эффект на прооксидантно-антиоксидантное состояние за счет увеличения сопряженности окислительного фосфорилирования в митохондриях и снижения генерации ими АФК. Показано, что введение крысам NaHS способствует сохранению мембранного потенциала митохондрий,

повышению образования ими АТФ и уменьшению выхода цитохрома с из митохондрий в цитоплазму, а также восстановлению функции нейронов коры мозга при моделировании ишемии-реперфузии путем кратковременной шестиминутной остановки сердца [42]. В наших опытах введение NaHS при ИРП способствовало частичному восстановлению активности сукцинатдегидрогеназы в печени в конце реперфузии, что согласуется с вышеописанным эффектом донора сероводорода на работу митохондрий. Восстановление активности кислой фосфатазы у крыс, получавших NaHS, может указывать на улучшение процессов аутофагии. Снижение генерации АФК митохондриями и улучшение меха-

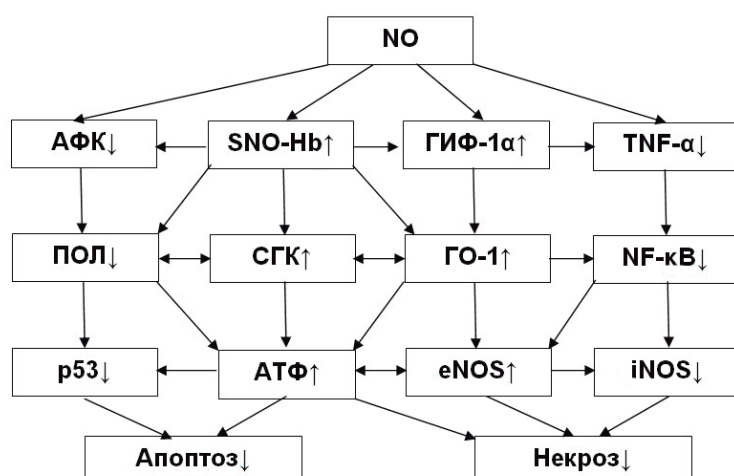


Рисунок 1. – Возможные механизмы защитного действия NO при ишемии-реперфузии печени, где SNO-Hb – S-нитрозогемоглобин; ГИФ-1 $\alpha$  – фактор, индуцируемый гипоксией; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухолей- $\alpha$ ; ГО-1 – гемоксигеназа-1; NF- $\kappa$ B – ядерный фактор- $\kappa$ B; p53 – транскрипционный фактор p53; eNOS – эндотелиальная изоформа NO-синтазы; iNOS – индуцибельная изоформа NO-синтазы

низмов внутриклеточной защиты способствует повышению уровня GSH, а также нормализации содержания  $\alpha$ -токоферола и ретинола в печени крыс, получавших NaHS при ИРП. Выявлено, что введение мышам линии C57BL6/J донора сероводорода – сульфида натрия ( $\text{Na}_2\text{S}$ ) – за 5 минут до начала реперфузии печени способствует повышению соотношения восстановленной и окисленной форм глутатиона, снижению липопероксидных радикалов, увеличению экспрессии тиоредоксина, белка теплового шока (Hsp90) и регуляторов апоптоза (bcl-2), что указывает на его антиокислительные и антиапоптотические эффекты [43].

Установлено, что  $\text{H}_2\text{S}$  оказывает прямой антиоксидантный эффект, сравнимый с эффектами классических антиоксидантов – цистеина и глутатиона [44]. Так, в системе гипоксантин/ксантинооксидаза происходит дозозависимое подавление генерации супероксид-аниона при концентрациях  $\text{H}_2\text{S}$  от  $10^{-9}$  до  $10^{-4}$  моль [45]. При этом сероводород гасит свободные радикалы как химический восстановитель. Кроме того, сероводород может увеличивать глутамат-зависимый транспорт цистеина в клетку и повышать уровень GSH, что также является механизмом антиоксидантной защиты митохондрий и в целом клетки от действия АФК [46].

В наших опытах показано, что введение NaHS крысам при ИРП уменьшает венозный застой в печени, судя по ширине печеночных синусоидов, что подтверждает способность сероводорода улучшать процессы микроциркуляции в печени [40]. Важно отметить, что в проведенных нами экспериментах по изучению эффектов NaHS при ИРП суммарное содержание нитрат/нитритов в крови оставалось ниже контроля, что указывает на NO-независимый механизм вазоактивного действия сероводорода при ИРП. Возможно, вазоактивный эффект  $\text{H}_2\text{S}$  опосредуется эндотелиальным гиперполяризующим фактором (EDHF) [47], что объясняет отсутствие увеличения суммарного содержания нитрат/нитритов при ИРП. Примечательно то, что в ряде работ утверждают, что EDHF и есть  $\text{H}_2\text{S}$ , продуцируемый эндотелиальной цистатионин- $\gamma$ -лиазой, активность которой снижается при окислительном стрессе [48]. Действительно, после ИРП у крыс наряду с развитием нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса нами установлено снижение уровня  $\text{H}_2\text{S}$  в плазме по отношению к контролю, что может быть следствием окислительных повреждений эндотелия, тогда как инфузия NaHS способствует восстановлению содержания сероводорода и прооксидантно-антиоксидантного состояния [40].

**Участие сероводорода в защитных эффектах N1-метилникотинамида и эритропозтина при ишемии-реперфузии пе-**

**чени.** В последнее время активно изучаются биологические эффекты N1-метилникотинамида (1-MHA). Проведенные нами исследования показали, что N1-MHA оказывает протективный эффект при ИРП [40]. Так, введение N1-метилникотинамид хлорида крысам до ИРП приводит к снижению р50реал в смешанной венозной крови, а в печени – к уменьшению уровня ДК и оснований Шиффа, улучшению параметров антиоксидантной системы, а также к снижению активности в крови маркеров повреждения мембран гепатоцитов – АлАТ и АсАТ – в конце реперфузии. Изучение механизма данного эффекта N1-MHA при ИРП выявило зависимость между использованием препарата, эндогенной продукцией сероводорода и активностью простаглицлиновых рецепторов. Показано, что сероводород гасит свободные радикалы как химический восстановитель и защищает эндотелий от окислительного стресса, поддерживая NO-синтазную функцию [45]. Однако эксперименты с ингибированием цистатионин- $\gamma$ -лиазы с помощью DI-пропаргилглицина у крыс показали, что N1-MHA реализует свой протективный эффект при ИРП преимущественно за счет газотрансмиссивных свойств сероводорода [40].

В последнее время выявлен ряд неэритропозитических свойств эритропозтина (ЭПО), защищающих клетки центральной нервной системы и миокарда от ишемических и гипоксических повреждений. Нами установлено, что протективный эффект ЭПО на параметры КТФ крови, прооксидантно-антиоксидантного баланса и морфофункционального состояния печени при моделировании синдрома ИРП в условиях ингибирования синтеза сероводорода снижается, что отражает участие данного газотрансмиссивера в механизме защитного действия ЭПО при развитии реперфузионного синдрома в печени [40]. Известно, что  $\text{H}_2\text{S}$ , наряду с антиоксидантными свойствами, способен улучшать NO-синтазную функцию эндотелия [45]. Так, в опытах с ЭПО при ИРП суммарное содержание нитрат/нитритов повышалось, а застойные явления в синусоидах печени уменьшались [40, 49]. Активация продукции ЭПО в организме опосредуется ГИФ-1 $\alpha$ , ответственного за активацию транскрипции эритропозитиновой информационной РНК, синтез фактора роста эндотелия сосудов, индуктора ангиогенеза, увеличивающего потребление кислорода тканями. Возможно, окислительный стресс при ИРП препятствует реализации физиологических защитных эффектов ГИФ-1 $\alpha$ , тогда как введение ЭПО перед ИРП напрямую активирует рецепторы чувствительных к нему клеток, что приводит к коррекции реперфузионных повреждений органа.

Обобщенные данные об участии сероводорода в коррекции окислительных повреждений

печени при реперфузии представлены на рисунке 2.

Прямая и опосредованная глутатионом антиоксидантная активность  $H_2S$  приводит к снижению уровня АФК и ПОЛ, защищая эндотелий от окислительного стресса и улучшая процессы микроциркуляции при реперфузии печени. Последнее способствует коррекции кислотно-основного состояния и повышению СГК крови, что в свою очередь оптимизирует доставку  $O_2$  тканям и работу митохондрий, повышая продукцию АТФ и препятствуя гибели гепатоцитов как механизмами некроза, так и апоптоза. Снижение уровня цитокинов (TNF- $\alpha$  и др.) и активности iNOS под влиянием NaHS может быть следствием активации Nrf2, что приводит к противовоспалительным и антиапоптотическим эффектам [50].

Таким образом, полученные нами данные указывают на то, что возникающие при моделировании синдрома ИРП у экспериментальных животных нарушения параметров КТФ крови, снижение СГК, недостаточность NO-синтазной функции, сдвиг прооксидантно-антиоксидантного состояния в сторону радикалообразования и развитие окислительного стресса, повышение активности трансаминаз крови в реперфузионном периоде корректируются применением доноров монооксида азота и сероводорода. У газотрансмиттеров наблюдается много схожих механизмов защитного влияния при синдроме ишемии-реперфузии, связанных с посттрансляционной модификацией белков. Способность NO и  $H_2S$  оказывать аддитивный протективный эффект при ишемии-реперфузии печени за счет нитрозилирования и сульфидирования выглядит вполне

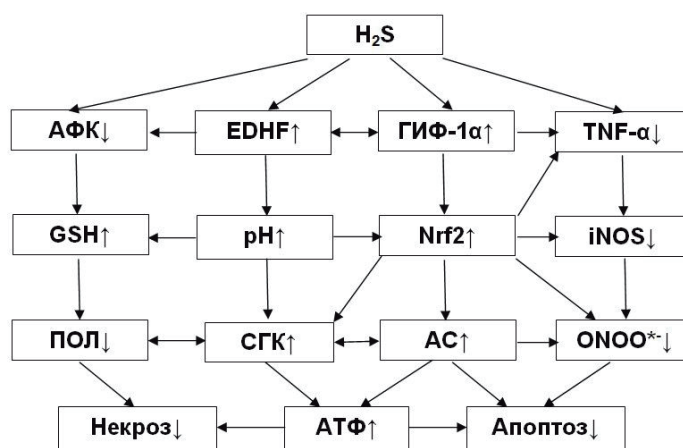


Рисунок 2. – Возможные механизмы корригирующего эффекта сероводорода при ишемии-реперфузии печени, где EDHF – эндотелиальный гиперполярирующий фактор; ГИФ-1 $\alpha$  – фактор, индуцируемый гипоксией; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; Nrf2 – ядерный эритроид-подобный фактор-2; ONOO\* – пероксинитрит

предсказуемо. В результате нами установлено, что протективный эффект мелатонина и ишемического прекондиционирования при ИРП в большой степени опосредуется NO, N1-метилникотинамида –  $H_2S$ , эритропозтина – комбинацией эффектов  $H_2S$  и NO. Эти данные важны для понимания сущности процессов и патогенетических основ постишемических нарушений в печени, а также роли газотрансмиттеров в развитии синдрома ишемии-реперфузии органа. В то же время выявленные новые свойства и механизмы протективного влияния таких соединений, как нитроглицерин, нитропруссид натрия, мелатонин, гидросульфид натрия, N1-метилникотинамид и эритропозтин, могут служить теоретической основой для разработки новых методов коррекции постишемических повреждений печени.

## References

- 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.
- 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.
- Hu XX, Fu L, Li Y, Lin ZB, Liu X, Wang JF, Chen YX, 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.
- Olson KR. Hydrogen sulfide as an oxygen sensor. *Antioxid. Redox Signal.* 2015;22(5):377-397. doi: 10.1089/ars.2014.5930.
- 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.
- Wang R. The gasotransmitter role of hydrogen sulfide. *Antioxid. Redox Signal.* 2003;5(4):493-501. doi: 10.1089/152308603768295249.
- Reiniers MJ, van Golen RF, van Gulik TM, Heger M. Reactive oxygen and nitrogen species in steatotic hepatocytes: a molecular perspective on the pathophysiology of ischemia-reperfusion injury in the fatty liver. *Antioxid. Redox Signal.* 2014;21(7):1119-1142. doi: 10.1089/ars.2013.5486.
- Khodosovsky MN, Zinchuk VV. Vliyanie nitroglicerina na prooksidantno-antioksidantnyj balans i funkcionalnoe sostojanie pecheni pri ishemii-reperfuzii [Effect of nitroglycerine on some parameters of the prooxidant-antioxidant balance and functional state of the liver during ischemia/reperfusion]. *Bjulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2006;149(12):631-634. (Russian).
- Khodosovsky MN. Vliyanie nitroprussida natrija na prooksidantno-antioksidantnuju sistemu pecheni pri ee ishemii-reperfuzii u krolikov [Effect of sodium nitroprusside on the prooxidant-antioxidant system of the rabbit liver under ischemia-reperfusion]. *Vesci Nacyjanalaj akadzemii navuk Belarusi. Seryja medycynskih navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus: Medicine series]. 2008;5(3):23-27. (Russian).
- Bibli SI, Papapetropoulos A, Iliodromitis EK, Daiber A, Randriamboavonjy V, Steven S, Brouckaert P, Chatzianastasiou A, Kypreos KE, Hausenloy DJ, Fleming I, Andreadou I. Nitroglycerin limits infarct size through S-nitrosation of Cyclophilin D: A novel mechanism for an old drug. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(3):625-636. doi: 10.1093/cvr/cvy222.

11. Abu-Amara M, Yang SY, Seifalian A, Davidson B, Fuller B. The nitric oxide pathway - evidence and mechanisms for protection against liver ischaemia reperfusion injury. *Liver Int.* 2012;32(4):531-543. doi: 10.1111/lj.1478-3231.2012.02755.x.
12. Diamond JM, Porteous MK, Roberts LJ, Wickersham N, Rushefski M, Kawut SM, Shah RJ, Cantu E, Lederer DJ, Chatterjee S, Lama VN, Borhade S, Crespo M, McDyer J, Wille K, Orens J, Weinacker A, Arcasoy S, Shah PD, Wilkes DS, Hage C, Palmer SM, Snyder L, Calfee CS, Ware LB. The relationship between plasma lipid peroxidation products and primary graft dysfunction after lung transplantation is modified by donor smoking and reperfusion hyperoxia. *J. Heart Lung Transplant.* 2016;35(4):500-507. doi: 10.1016/j.healun.2015.12.012.
13. Malte H, Lykkeboe G. The Bohr/Haldane effect: a model-based uncovering of the full extent of its impact on O<sub>2</sub> delivery to and CO<sub>2</sub> removal from tissues. *J. Appl. Physiol.* 2018;125(3):916-922. doi: 10.1152/jappphysiol.00140.
14. Yang SL, Chen LJ, Kong Y, Xu D, Lou YJ. Sodium nitroprusside regulates mRNA expressions of LTC<sub>4</sub> synthesis enzymes in hepatic ischemia/reperfusion injury rats via NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Pharmacology.* 2007;80(1):11-20. doi: 10.1159/000102595.
15. Go KL, Lee S, Zendejas I, Behms KE, Kim JS. Mitochondrial Dysfunction and Autophagy in Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. *Biomed. Res. Int.* 2015;2015:183469. doi: 10.1155/2015/183469.
16. Zauouli MA, Ben Mosbah I, Boncompagni E, Ben Abdennebi H, Mitjavila MT, Bartrons R, Freitas I, Rimola A, Roselly-Catafau J. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  accumulation in steatotic liver preservation: role of nitric oxide. *World J. Gastroenterol.* 2010;16(28):3499-3509.
17. Zhang YQ, Ding N, Zeng YF, Xiang YY, Yang MW, Hong FF, Yang SL. New progress in role of nitric oxide during hepatic ischemia reperfusion injury. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(14):2505-2510. doi: 10.3748/wjg.v23.i14.505.
18. Esteban-Zubero E, García-Gil FA, López-Pingarrón L, Alatorre-Jiménez MA, Iñigo-Gil P, Tan DX, García JJ, Reiter RJ. Potential benefits of melatonin in organ transplantation: a review. *J. Endocrinol.* 2016;229(3):R129-146. doi: 10.1530/JOE-16-0117.
19. Khodosovsky MN, Zinchuk VV. Rol NO-zavisimyh mehanizmov v realizacii antioksidantnyh jeffektov melatonina pri ishemii-reperfuzii pecheni [The role of NO-dependent mechanisms in melatonin antioxidant activity during hepatic ischemia-reperfusion in rats]. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja farmakologija* [Experimental and Clinical Pharmacology]. 2014;77(6):33-38. (Russian).
20. Mortezaee K, Khanlarkhani N. Melatonin application in targeting oxidative-induced liver injuries: A review. *J. Cell. Physiol.* 2018;233(5):4015-4032. doi: 10.1002/jcp.26209.
21. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J. Pineal. Res.* 2007;42(1):28-42. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00407.x.
22. Mathes AM. Hepatoprotective actions of melatonin: possible mediation by melatonin receptors. *World J. Gastroenterol.* 2010;16(48):6087-6097. doi: 10.3748/wjg.v16.i48.6087.
23. Ma Z, Xin Z, Di W, Yan X, Li X, Reiter RJ, Yang Y. Melatonin and mitochondrial function during ischemia/reperfusion injury. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017;74(21):3989-3998. doi: 10.1007/s00018-017-2618-6.
24. Yang C, Talukder MA, Varadharaj S, Velayutham M, Zweier JL. Early ischaemic preconditioning requires Akt- and PKA-mediated activation of eNOS via serine1176 phosphorylation. *Cardiovasc. Res.* 2013;97(1):33-43. doi: 10.1093/cvr/cvs287.
25. Naryzhnaja NV, Maslov LN. Rol sintazy oksida azota v realizacii rannej (pervoj) fazy ishemicheskogo prekondicionirovanija miokarda. [Involvement of nitric oxide synthase in the early phase of the heart ischemic preconditioning]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. [Russian Journal of Physiology]. 2016;102(7):792-806. (Russian).
26. Khodosovsky MN. Rol kislorodtransportnoj funkcii krovi v mehanizme protektivnogo dejstvija ishemicheskogo prekondicionirovanija na pechen [The role of the blood oxygen in protective mechanism of ischemic preconditioning during hepatic ischemia-reperfusion]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova* [Russian Journal of Physiology]. 2016;102(8):940-51. (Russian).
27. Khodosovsky MN, Zinchuk VV. Rol kislorodtransportnoj funkcii krovi v realizacii NO-zavisimyh jeffektov ishemicheskogo prekondicionirovanija pri reperfuzii pecheni [The role of blood oxygen transport in the NO-dependent effects of ischemic preconditioning during liver reperfusion]. *Novosti mediko-biologicheskij nauk* [News of biomedical sciences]. 2017;3:131-136. (Russian).
28. Bonaventura C, Henkens R, Alayash AI, Banerjee S, Crumbliss AL. Molecular controls of the oxygenation and redox reactions of hemoglobin. *Antioxid. Redox Signal.* 2013;18(17):2298-2313. doi: 10.1089/ars.2012.4947.
29. Bilenko MV. Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdenija organov [Ischemic and reperfusion injuries of organs]. Moskva: Medicina; 1989. 267 p. (Russian).
30. Moncada PS. Nitric Oxide And Oxygen: Actions And Interactions In Health And Disease. *Redox Biol.* 2015;5:421. doi: 10.1016/j.redox.2015.09.034.
31. Glanemann M, Vollmar B, Nussler AK, Schaefer T, Neuhaus P, Menger MD. Ischemic preconditioning protects from hepatic ischemia/reperfusion-injury by preservation of microcirculation and mitochondrial redox-state. *J. Hepatol.* 2003;38(1):59-66.
32. Alchera E, Dal Ponte C, Imarisio C, Albano E, Carini R. Molecular mechanisms of liver preconditioning. *World J. Gastroenterol.* 2010;16(48):6058-6067.
33. Movafagh S, Crook S, Vo K. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  by reactive oxygen species: new developments in an old debate. *J. Cell. Biochem.* 2015;116(5):696-703.
34. Ulashchik VS. Sovremennye predstavlenija o biologicheskoi roli jendogenogo serovodoroda [Current understanding of endogenous hydrogen sulfide biological role]. *Zdravoohranenie* [Healthcare]. 2012;1:42-48. (Russian).
35. Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J. Neurosci.* 1996;16(3):1066-1071.
36. Yang G, Wu L, Jiang B, Yang W, Qi J, Cao K, Meng Q, Mustafa AK, Mu W, Zhang S, Snyder SH, Wang R. H<sub>2</sub>S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase. *Science.* 2008;322(5901):587-590. doi: 10.1126/science.1162667.
37. Petrova IV, Trubacheva OA, Mangataeva OS, Suslova TE, Kovalev IV, Gusakova SV. Vlijanie serovodoroda na kollagen-inducirovannuju agregaciju trombocitov cheloveka [The influence of hydrogen sulfide on collagen-induced aggregation of human platelets]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova* [Russian Journal of Physiology]. 2015;101(10):1191-1201. (Russian).
38. Ueda K, Fukuma N, Takimoto E. Hydrogen Sulfide, a Potential Cardioprotective Gas Activating a Life Span Regulator. *Int. Heart. J.* 2016;57(4):393-394. doi: 10.1536/ihj.16-252.
39. Shen Y, Shen Z, Luo S, Guo W, Zhu YZ. The Cardioprotective Effects of Hydrogen Sulfide in Heart Diseases: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Potential. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015;2015:925167. doi: 10.1155/2015/925167.
40. Khodosovsky MN. Uchastie gazotransmitterov v korrekcii reperfuzionnyh povrezhdenij pecheni [Involvement of gasotransmitters in the correction of liver reperfusion injury]. Grodno: GrSMU; 2017. 212 p. (Russian).
41. Kimura H. Physiological Roles of Hydrogen Sulfide and Polysulfides. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;230:61-81. doi: 10.1007/978-3-319-18144-8\_3.
42. Pan H, Xie X, Chen D, Zhang J, Zhou Y, Yang G. Protective and biogenesis effects of sodium hydrosulfide on brain mitochondria after cardiac arrest and resuscitation. *Eur J Pharmacol.* 2014;741:74-82. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.037.
43. Jha S, Calvert JW, Duranski MR, Ramachandran A, Lefer DJ. Hydrogen sulfide attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury: role of antioxidant and antiapoptotic signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(2):H801-H806. doi: 10.1152/ajpheart.00377.2008.

44. Li Q, Lancaster JR Jr. Chemical foundations of hydrogen sulfide biology. *Nitric Oxide*. 2013;35:21-34. doi: 10.1016/j.niox.2013.07.001.
45. Al-Magableh MR, Kemp-Harper BK, Ng HH, Miller AA, Hart JL. Hydrogen sulfide protects endothelial nitric oxide function under conditions of acute oxidative stress in vitro. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2014;387(1):67-74. doi: 10.1007/s00210-013-0920-x.
46. Kimura Y, Goto Y, Kimura H. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(1):1-13. doi: 10.1089/ars.2008.2282.
47. Wang M, Hu Y, Fan Y, Guo Y, Chen F, Chen S, Li Q, Chen Z. Involvement of Hydrogen Sulfide in Endothelium-Derived Relaxing Factor-Mediated Responses in Rat Cerebral Arteries. *J Vasc Res*. 2016;53(3-4):172-185.
48. Cheng Z, Shen X, Jiang X, Shan H, Cimini M, Fang P, Ji Y, Park JY, Drosatos K, Yang X, Kevil CG, Kishore R, Wang H. Hyperhomocysteinemia potentiates diabetes-impaired EDHF-induced vascular relaxation: Role of insufficient hydrogen sulfide. *Redox Biol*. 2018;16:215-225. doi: 10.1016/j.redox.2018.02.006.
49. Khodosovsky MN, Zinchuk VV. Vliyanie jeritropojetina na kislorodtransportnuju funkciju krvi i prooksidantno-antioksidantnoe sostojanie pri ishemii-reperfuzii pečeni [Erythropoietin influence on the blood oxygen transport and prooxidant-antioxidant state during hepatic ischemia-reperfusion]. *Rossijskij fiziologičeskij žurnal im. I.M. Sečenova* [Russian Journal of Physiology]. 2014;100(5):592-601. (Russian).
50. Shimada S, Fukai M, Wakayama K, Ishikawa T, Kobayashi N, Kimura T, Yamashita K, Kamiyama T, Shimamura T, Taketomi A, Todo S. Hydrogen sulfide augments survival signals in warm ischemia and reperfusion of the mouse liver. *Surg Today*. 2015;45(7):892-903. doi: 10.1007/s00595-014-1064-4.

Поступила: 11.02.2019

Принята к печати: 18.02.2019



Pediatric Hepatology and Liver Transplantation / ed.: L. D'Antiga. – Cham : Springer, 2019. – 829 p. – ISBN 978-3319963996.

This book is the first to provide balanced examination of both pediatric liver disease and liver transplantation – two topics that are inherently related, given that most chronic liver disorders eventually require organ replacement. The different forms of liver disease encountered in the pediatric age group are first discussed in a series of disease-specific chapters that have a reader-friendly, uniform structure covering pathophysiology, diagnostic and treatment algorithms, clinical cases, and transition to adult care. Key topics in the field of liver transplantation are then addressed. Examples include indications and contraindications, surgical techniques and complications, immunosuppression, in pediatric liver transplantation, acute and chronic rejection and allograft dysfunction, and CMV and EBV infection in transplant recipients, long-term graft injury and tolerance. A section on pediatric hepatology across the world includes chapters presenting the features and management of pediatric liver disease in South-America, Africa and Asia. A closing section considers what the future holds for pediatric liver disease and its management, including novel genetic testing, cell therapy and gene therapy. *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation* will be of value for a range of practitioners, from residents making their first approach to pediatric liver disease through to specialists working in transplantation centers.