

УДК 616.36:678.048-577

DOI: 10.25688/2076-9091.2023.52.4.03

Анжела Николаевна Столярова¹,
Елена Евгеньевна Есауленко²

^{1,2} Кубанский государственный медицинский университет,
Краснодар, Россия

ВЛИЯНИЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРО-/АНТИОКСИДАНТАМИ НА РАЗВИТИЕ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Аннотация. Актуальность исследования обусловлена тем, что ишемически-реперфузионное повреждение печени встречается в различных клинических ситуациях, таких как шок различной этиологии и другие нарушения кровообращения, резекция печени, трансплантация и другие хирургические вмешательства, требующие превентивного выключения кровотока. В статье предложен ряд подходов для профилактики повреждений печени, которые обозначаются общим термином «прекондиционирование». Целью работы была оценка возможности preconditionирования ишемически-реперфузионного синдрома с использованием средств прооксидантной направленности действия. Исследование выполнено на 5 группах белых нелинейных крыс, которым моделировали 20-минутную полную сосудистую изоляцию печени с трехчасовой реперфузией без коррекции и с предварительным введением растворов трет-бутилгидропероксида и/или аскорбиновой кислоты. В результате проведенных исследований было показано, что введение веществ про- или антиоксидантной направленности действия способно оказывать защитное действие на развитие ишемически-реперфузионных повреждений печени. Это проявлялось более низкими значениями активности ферментов-маркеров цитолиза гепатоцитов в плазме крови и более высокими значениями показателей функционального состояния системы антиоксидантной защиты. На фоне preconditionирования 0,5-процентным раствором трет-бутилгидропероксида активность АЛТ была ниже показателя в группе сравнения в 3,5 раза, АСТ — в 2,1 раза, ЛДГ — в 4,7 раза. Возможность фармакологического preconditionирования разнонаправленными эффектами вышеперечисленных веществ подтверждена также нивелированием цитопротективного действия при совместном введении ГПТБ после аскорбиновой кислоты. Полученные данные свидетельствуют не только о перспективе поиска способов использования антиоксидантов в терапевтической практике, но служат обоснованием возможности прооксидантной терапии.

Ключевые слова: ишемически-реперфузионное повреждение, preconditionирование, ишемия-реперфузия, трет-бутилгидропероксид, печень

UDC 616.36:678.048-577

DOI: 10.25688/2076-9091.2023.52.4.03

Anzhela Nikolaevna Stolyarova¹,
Elena Evgenievna Esaulenko²

^{1,2} Kuban state medical university,
Krasnodar, Russia

INFLUENCE OF PRECONDITIONING WITH PRO-/ANTIOXIDANTS ON THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIA-REPERFUSION LIVER DAMAGE IN EXPERIMENTAL CONDITIONS

Abstract. The relevance of the study is due to the fact that ischemia-reperfusion liver damage occurs in various clinical situations, such as shock of various aetiologies and other circulatory disorders, liver resections, transplantations and other surgical interventions that require preventive shutdown of blood flow. A number of approaches have been proposed for the prevention of liver damage, which are referred to under the general term preconditioning. The purpose of this paper is to evaluate the possibility of preconditioning ischemia-reperfusion syndrome using pro-oxidants. The study was carried out on 5 groups of white nonlinear rats, which underwent the experimental modelling of complete vascular isolation of the liver for 20 minutes with 3 hours of reperfusion without correction and with preliminary administration of solutions of tert-butyl hydroperoxide and/or ascorbic acid. As a result of the studies, it is revealed that the introduction of substances with pro- or antioxidant action can have a protective effect on the development of ischemia-reperfusion liver damage. This is manifested by lower activity values of enzyme markers of hepatocyte cytolysis in the blood plasma and higher values of indices of the functional state of the antioxidant protection system. During preconditioning with a 0,5 % solution of tert-butyl hydroperoxide, ALT activity was by 3,5 times lower than that of the comparison group, AST — by 2,1 times, LDH — by 4,7 times respectively. The possibility of pharmacological preconditioning by means of the multidirectional effects of the substances mentioned above was also confirmed by the leveling of the cytoprotective effect when combined with tert-butyl hydroperoxide after ascorbic acid. The data obtained indicate the prospect of searching not only for ways to use antioxidants in therapeutic practice, but also serve as justification for the possibility of pro-oxidant therapy.

Keywords: ischemia-reperfusion injury, preconditioning, ischemia-reperfusion, tert-butyl hydroperoxide, liver

Введение

Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) возникает в различных клинических условиях, включая трансплантацию органов и резекцию печени. Это патологическое состояние может привести к повреждению клеток печени, дисфункции органа и отдаленной органной недостаточности. ИРП развивается, когда кровоток в печени прерывается или сильно уменьшается на длительный период времени с последующей

реперфузией. Ишемия может вызывать гибель клеток сама по себе, приводя к истощению аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), но в основном подготавливает клетки к более интенсивному повреждению, которое происходит при реперфузии печени [9, 12]. При реперфузии происходит активация клеток Купфера, приводящая к обильной продукции активных форм кислорода (АФК) и провоспалительных цитокинов, что еще больше усиливает повреждение органа [3, 4]. ИРП печени возникает при двух основных состояниях. Во-первых, ишемия может следовать за временной сосудистой окклюзией печеночной ножки или различными формами шока и травмы, в результате чего возникает гипоксическое повреждение. Во-вторых, реперфузионное повреждение представляет собой динамический процесс, который приводит к метаболическому ацидозу, перегрузке внутриклеточным кальцием, повреждению митохондрий, окислительному стрессу, воспалительным реакциям и некротической или апоптотической гибели клеток в зависимости от интенсивности истощения АТФ [5–7]. Реперфузия восстанавливает естественное снабжение клетки энергией и удаляет выработанные токсичные метаболиты, она также вызывает повреждение тканей с серьезными метаболическими и системными последствиями, главным образом из-за более кислого содержимого кровотока, богатого калием и токсичными метаболитами из поврежденной ткани [8].

В настоящее время широко известным методом профилактики ИРП является ишемическое preconditionирование (ИП). Это явление указывает на то, что кратковременное ишемическое повреждение запускает защитную биологическую реакцию в печени, которая связана с ингибированием проапоптотических путей [10]. Появляется все больше доказательств, подтверждающих, что сублетальный окислительный стресс, возникающий во время короткого ишемического интервала, играет решающую роль в индукции ИП. Основной молекулярный механизм этого вмешательства заключается в том, что слабые окислители (в том числе и перекись водорода), образующиеся во время ИП, приводят к запуску специфических биохимических реакций, которые в дальнейшем могут защитить от дальнейшего окислительного повреждения и привести к адаптации [11, 13]. В связи с этим можно предположить, что защитный эффект, оказываемый ИП при последующем ишемическом повреждении, может быть воспроизведен путем введения экзогенных прооксидантов, таких как перекись водорода или другие органические гидропероксиды. Поэтому целью работы являлась оценка возможности имитации эффекта preconditionирования ИРП с использованием средств прооксидантной и антиоксидантной направленности.

Материалы и методы исследования

Проведение экспериментальной работы было одобрено независимым этическим комитетом (протокол заседания № 80 от 27 сентября 2019 года) с соблюдением принципов экспериментов, изложенных в Европейской конвенции о защите

позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986). Работа была выполнена на кафедре фундаментальной и клинической биохимии Кубанского государственного медицинского университета (КубГМУ) Минздрава России (Краснодар), а также на базе учебно-производственного отдела (виварий).

Для выполнения запланированного исследования 75 половозрелых белых нелинейных самцов крыс массой 200–250 г были случайным образом распределены на 5 групп: контрольная группа, группа сравнения и три опытные группы по 15 особей в каждой. Контрольная группа была представлена интактными животными (группа 1). Моделирование основного патологического процесса было проведено в опытных группах и в группе сравнения. С помощью маневра Прингла выполняли сосудистую изоляцию органа продолжительностью 20 минут с последующим периодом реоксигенации продолжительностью 180 минут. Для обезболивания всех болезненных манипуляций использовали препарат Золетил 100. Животным группы сравнения проводилось моделирование ишемически-реперфузионного повреждения печени с предварительным внутрибрюшинным введением 1 мл физиологического раствора (группа 2). Крысам опытных групп проводили моделирование ишемии-реперфузии печени с предварительным внутрибрюшинным введением по 1 мл раствора трет-бутилгидропероксида (ГПТБ) и/или аскорбиновой кислоты. Животным 3-й группы вводили 0,5-процентный раствор ГПТБ, животным 4-й группы — 10 мг/мл аскорбиновой кислоты, животным 5-й группы — 10 мг/мл аскорбиновой кислоты + 0,5-процентный раствор ГПТБ.

В качестве прооксиданта нами был выбран трет-бутил гидропероксид ($(\text{CH}_3)_3\text{C-O-OH}$) — органическое соединение, которое относится к классу пероксидов, обладающее прооксидантными свойствами, генерирующими пероксидные радикалы. Трет-бутил широко используется в органическом синтезе как недорогой селективный окислитель, применяется в виде 70–90-процентных водных растворов либо в виде раствора в углеводородных растворителях для инициирования окислительного стресса *in vitro* и *in vivo* [2].

Для реализации антиоксидантного прекондиционирования использовали витамин С, который является основным водорастворимым антиоксидантом системы кровообращения, используется и расходуется во время окислительного стресса, тем самым экономя другие эндогенные антиоксиданты. Эта уникальная функция витамина С как поглотителя АФК подтверждается исследованиями аскорбиновой кислоты в плазме крови *in vitro*, в которых различные виды АФК в первую очередь вызывают быстрое истощение витамина. Пониженная переработка дегидроаскорбата (окисленной формы витамина С) в витамин С может дополнительно способствовать снижению уровня аскорбиновой кислоты в плазме крови после остановки сердца из-за измененного окислительно-восстановительного состояния [12].

Утилизация свободных радикалов кислорода организмом осуществляется посредством окислительно-восстановительных процессов антиоксидантных ферментов, превращающих их в малотоксичные или безвредные вещества.

Ферментативная антиоксидантная система в основном состоит из супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО) и других эндогенных антиоксидантных ферментов, которые составляют первую линию защиты антиоксидантов *in vivo*. Каталаза — это гемсодержащий тетрамерный фермент, присутствующий в пероксисомах клеток, который может катализировать разложение перекиси водорода в клетках и предотвращать повреждение тканей организма из-за высокого содержания перекиси водорода. ГПО также является важным гемсодержащим антиоксидантным ферментом, который используя восстановленный глутатион, может разрушать перекись водорода и перекись липидов.

В эритроцитарной взвеси крыс, используя гемолизат эритроцитов в соотношении 1 : 9, 1 : 499, 1 : 999, определяли показатели активности глутатионредуктазы (ГР), ГПО, каталазы [1]. Метаболиты энергетического обмена (лактат и пируват), показатели активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), которые являются наиболее распространенными маркерами, используемыми для измерения целостности гепатоцитов, а также активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяли энзиматическими методами на биохимическом анализаторе Super Z (Китай) с использованием наборов реагентов фирмы Randox (Великобритания). Антиоксидантную активность (АОА) для оценки общей антиоксидантной способности жидкостей организма оценивали следующими двумя методами. Железозовосстанавливающий метод FRAP основан на восстановлении Fe^{3+} в кислой среде с образованием окрашенного комплекса Fe^{2+} с 2,2'-дипиридиллом. Еще одним способом оценки АОА является метод радикальной сорбции ABTS, который основан на поглощении катион-радикала $ABTS^+$ [1].

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica 10 для операционной системы Windows с использованием непараметрических критериев. При сравнении нескольких независимых групп животных использовали критерий Краскела – Уоллиса. Для оценки достоверности межгрупповых различий применялся непараметрический критерий Манна – Уитни. Достоверными считались различия, в которых уровень доверительного интервала составлял более чем 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Проведенные нами исследования показали, что при моделировании патологического процесса с длительностью ишемического периода 20 минут и трехчасовым периодом реперфузии наблюдаются увеличенные выбросы маркеров цитолиза гепатоцитов — АЛТ, АСТ, ЛДГ — в 9,5 раза, что свидетельствует о серьезном повреждении органа (табл. 1). Гепатоциты содержат различные ферменты, которые участвуют в широком спектре метаболических путей.

Таблица 1

**Изменения показателей маркеров цитолиза у животных
на фоне прекондиционирования ишемически-реперфузионного
повреждения печени (Ме (Q1-Q3))**

| Группы лабораторных животных | Показатели | | |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| | Активность АЛТ, ед/л | Активность АСТ, ед/л | Активность ЛДГ, ед/л |
| 1-я группа — контрольная | 38,9 (34,2 / 39,6) | 35,4 (33,3 / 38,8) | 156 (153 / 166) |
| 2-я группа — ИРП | 358,3 (329,2 / 396,8)* | 332,6 (294,9 / 389,8)* | 1482 (1293 / 1574)* |
| 3-я группа — ИРП + ГПТБ | 100,4 (92,3 / 112,0)^ | 155,5 (145,9 / 175,0)^ | 315 (295 / 339)^ |
| 4-я группа — ИРП + АК | 289,0 (268 / 302,5) | 233,0 (216,5 / 249,5)^ | 1002 (967 / 1105)^ |
| 5-я группа — ИРП + АК + ГПТБ | 401,0 (382,5 / 435,0) | 305,0 (293,5 / 350,5) | 1345 (1234 / 1448) |

Примечание: * — статистически значимые отличия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп крыс ($p < 0,05$); ^ — статистически значимые отличия при сравнении с показателем 2-й группы крыс ($p < 0,05$). Обозначения: ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение; ГПТБ — трет-бутил гидропероксид; АК — аскорбиновая кислота.

Эти ферменты являются очень чувствительными индикаторами для выявления заболеваний печени. Уровни трансаминаз, а именно АСТ и АЛТ, являются наиболее надежными биомаркерами повреждения печени и используются для демонстрации защитных эффектов ИП.

Использование 0,5-процентного раствора ГПТБ сопровождалось значительным снижением показателей АЛТ, АСТ и ЛДГ у 3-й группы испытуемых животных. Таким образом, раствор ГПТБ способен оказывать гепатопротекторное действие на группы крыс с ишемически-реперфузионным поражением печени, что прослеживалось в статистически значимом снижении активности аминотрансфераз в 2,1 и 3,5 раза по сравнению с животными 2-й группы без проведения коррекции. Наиболее заметно была снижена активность еще одного фермента цитолиза — лактатдегидрогезы, — его содержание было в 4,7 раза ниже аналогичного показателя крыс 2-й группы [2].

У животных 4-й группы, которым вводили аскорбиновую кислоту перед моделированием патологического процесса, наблюдалось снижение на 20 % активности АЛТ, на 30–33 % — АСТ и ЛДГ. На фоне трехчасового реперфузионного периода, следовавшего за 20-минутным ишемическим периодом, у животных 5-й группы показатели маркеров цитолиза гепатоцитов практически полностью совпали с результатами группы сравнения без коррекции. После введения ГПТБ, следовавшего за аскорбиновой кислотой, наблюдалось сглаживание защитного действия прекондиционирования. Таким образом, было подтверждено защитное

влияние антиоксидантного прекондиционирования, показана возможность использования прооксидантного средства для профилактики ишемически-реперфузионных повреждений печени. При этом нивелирование протективного действия при совместном введении изученных средств дополнительно подтвердило возможность модулирования разнонаправленных механизмов прекондиционирования.

Анализ маркеров окислительного стресса показал, что после моделирования ишемически-реперфузионного повреждения печени антиоксидантная активность, определенная железо-восстанавливающим методом, была статистически значимо снижена на 25 % относительно интактной группы животных (табл. 2).

Таблица 2

**Изменения окислительного метаболизма в крови
на фоне прекондиционирования ишемически-реперфузионного
повреждения печени у крыс (Me (P25/P75))**

| Группы лабораторных животных | Показатели | |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | АОА ABTS, ммоль/л вит С | АОА FRAP, ммоль/л вит С |
| 1-я группа — контрольная | 0,5 (0,48 / 0,54) | 0,41 (0,38 / 0,44) |
| 2-я группа — ИРП | 0,16 (0,14 / 0,2)* | 0,31 0,28 / 0,35)* |
| 3-я группа — ИРП + ГПТБ | 0,31 (0,28 / 0,33)^ | 0,33 (0,28 / 0,36) |
| 4-я группа — ИРП + АК | 0,3 (0,26 / 0,31)^ | 0,51 (0,47 / 0,56) ^ |
| 5-я группа — ИРП + АК + ГПТБ | 0,24 (0,21 / 0,25) | 0,43 (0,37 / 0,48) ^ |

Примечание: * — статистически значимые отличия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп крыс ($p < 0,05$); ^ — статистически значимые отличия при сравнении с показателем 2-й группы крыс ($p < 0,05$). Обозначения: ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение; ГПТБ — трет-бутил гидропероксид; АК — аскорбиновая кислота.

Ожидаемо наиболее высокие показатели АОА прослеживались в группе животных, которым до моделирования ишемии-реперфузии вводили 10 мг/мл аскорбиновой кислоты. Статистически значимыми были изменения в 5-й группе животных, на фоне введения аскорбиновой кислоты и раствора ГПТБ. Уровень АОА был увеличен, но в меньшей степени, чем на фоне введения только аскорбиновой кислоты.

АОА, определенная методом радикальной сорбции ABTS, продемонстрировала сниженные результаты и в группе сравнения, и в опытных группах. Моделирование ишемии-реперфузии у животных 2-й группы сопровождалось сниженным уровнем общей АОА в 3,0 раза в сравнении с интактной группой испытуемых крыс. Прекондиционирование аскорбиновой кислотой

и раствором ГПТБ по отдельности показало одинаковые результаты — в 2 раза выше показателя 2-й группы, а результат их совместного действия привел к увеличению АОА на 50 %. Таким образом было установлено, что даже введение прооксиданта ГПТБ стимулирует эндогенную систему антиоксидантной защиты перед моделированием ишемии-реперфузии печени. Это, вероятнее всего, является ведущим механизмом действия прооксидантного прекондиционирования.

Анализ ферментативного звена АОС включал определение активности каталазы, глутатионредуктазы и глутатиопероксидазы. Общим для этих трех ферментов было статистически значимое снижение в 1,3 раза их активности на фоне ИРП по отношению к контрольной группе (табл. 3). Внутривнутрибрюшинное введение испытуемым животным 0,5-процентного раствора ГПТБ перед моделированием патологического процесса сопровождалось статистически значимым увеличением уровня рассматриваемых ферментов по сравнению с показателями 2-й группы. Активность ГПО была увеличена в 2 раза, активность ГР — в 1,5 раза, каталазная активность — в 1,3 раза. Использование аскорбиновой кислоты перед моделированием ИРП привело к трехкратному повышению активности ГР. Увеличение уровня каталазы в крови животных 4-й группы составило 16 %, активность ГПО была выше на 26 % значения аналогичного параметра животных 2-й группы. Внутривнутрибрюшинное введение животным 0,5-процентного раствора ГПТБ после аскорбиновой кислоты не сопровождалось статистически значимым изменением активности анализируемых ферментов.

Таблица 3

Изменения ферментативного звена антиоксидантной системы на фоне прекондиционирования ишемически-реперфузионного повреждения печени у крыс (Ме (P25/P75))

| Группы лабораторных животных | Показатели | | |
|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| | Активность ГПО, ммоль/(л*мин) | Активность ГР, ммоль/(л*мин) | Активность каталазы, моль/(л*мин) |
| 1-я группа — контрольная | 320 (303 / 337) | 255 (244 / 267) | 28,5 (27,6 / 29,6) |
| 2-я группа — ИРП | 245 (233 / 258)* | 191 (170 / 212) * | 20,6 (19,0 / 22,6) * |
| 3-я группа — ИРП + ГПТБ | 487 (436 / 551)^ | 276 (256 / 301)^ | 26,0 (24,0 / 28,5)^ |
| 4-я группа — ИРП + АК | 309 (285 / 329) | 575 (511 / 632)^ | 24,0 (20,5 / 25,5) |
| 5-я группа — ИРП + АК + ГПТБ | 277 (242 / 317) | 212 (185 / 226) | 23,0 (21,5 / 25,0) |

Примечание: * — статистически значимые отличия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$); ^ — статистически значимые отличия при сравнении с показателем 2-й группы ($p < 0,05$). Обозначения: ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение; ГПТБ — трет-бутил гидропероксид; АК — аскорбиновая кислота; ГПО — глутатионпероксидаза; ГР — глутатионредуктаза.

Оценка соотношения продуктов анаэробных и аэробных энергетических процессов была осуществлена с учетом определения концентрации пирувата и лактата в плазме крови. Анализ показателей метаболитов энергетического обмена показал, что на фоне моделирования ИРП наблюдалось увеличение содержания молочной и пировиноградной кислот, что свидетельствует о накоплении недоокисленных продуктов и приводит к развитию метаболического ацидоза — одного из ведущих повреждающих факторов ишемии (табл. 4).

Таблица 4

Изменение содержания лактата и пирувата в плазме крови на фоне прекондиционирования ишемически-реперфузионного повреждения печени у крыс (Me (P25/P75))

| Группы лабораторных животных | Концентрация лактата, мкмоль/г белка | Концентрация пирувата, мкмоль/г белка |
|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1-я группа — контрольная | 1,95 (1,75/2,02) | 0,2 (0,17/0,23) |
| 2-я группа — ИРП | 4,49 (3,6/4,83)* | 0,32 (0,29/0,35)* |
| 3-я группа — ИРП + ГПТБ | 2,2 (1,9/2,4)^ | 0,25 (0,21/0,29)^ |
| 4-я группа — ИРП + АК | 3,0 (2,65/3,2)^ | 0,28 (0,25/0,3) |
| 5-я группа — ИРП + АК + ГПТБ | 3,8 (3,55/4,15) | 0,31 (0,27/0,35) |

Примечание: * — статистически значимые отличия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$); ^ — статистически значимые отличия при сравнении с показателем 2-й группы ($p < 0,05$). Обозначения: ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение; ГПТБ — трет-бутил гидропероксид; АК — аскорбиновая кислота.

Введение лабораторным животным 3-й группы перед 20-минутной васкулярной эксклюзией печени 0,5-процентного раствора ГПТБ сопровождалось статистически значимыми изменениями метаболитов энергообмена относительно показателей группы сравнения. Использование аскорбиновой кислоты и аскорбиновой кислоты совместно с раствором ГПТБ привело к снижению рассматриваемых показателей энергообмена. Это свидетельствует о том, что на фоне анти- и прооксидантного прекондиционирования наблюдается увеличение устойчивости печени к гипоксии, повышение защитного потенциала антиоксидантной системы, что в итоге приводит к снижению выраженности повреждения печени по данным изменений маркеров цитолитического синдрома.

Заключение

В результате проведенных исследований было показано, что введение веществ про- или антиоксидантной направленности действия способно оказывать защитное действие на развитие ишемически-реперфузионных повреждений печени в эксперименте. Действие аскорбиновой кислоты связано с непосредственной поддержкой эндогенной системы антиоксидантной защиты, играющей ключевую роль в ограничении интенсификации свободнорадикальных процессов при восстановлении кровотока в постишемической ткани. Эффект ГПТБ вероятно связан с имитацией сигнальных путей, характерных для ишемического прекодиционирования, которые также ведут к увеличению защитного потенциала системы неспецифической резистентности организма. Возможность фармакологического прекодиционирования разнонаправленными эффектами вышеперечисленных веществ подтверждена также нивелированием цитопротективного действия при совместном введении ГПТБ после аскорбиновой кислоты. Полученные данные не только свидетельствуют о перспективе поиска способов использования антиоксидантов в терапевтической практике, но и служат обоснованием возможности прооксидантной терапии.

Список источников

1. Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник. СПб.: Интермедика, 2002. 600 с.
2. Попов К. А. Прооксидантное прекодиционирование ишемически-реперфузионного поражения печени в эксперименте / К. А. Попов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022. Т. 17 (1). С. 56–59. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17015
3. Семенцов А. С. Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте гипоксического прекодиционирования / А. С. Семенцов [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021. Т. 20 (2). С. 87–91. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91
4. Choi E. K., Lim D. G. Hepatic ischemia-reperfusion injury with respect to oxidative stress and inflammatory response: a narrative review // J Yeungnam Med Sci. 2023. Vol. 40 (2). P. 115–122. DOI: 10.12701/jyms.2022.00017
5. Hausenloy D. J., Yellon D. M. Ischaemic conditioning and reperfusion injury // Nat Rev Cardiol. 2016. Vol. 13 (4). P. 193–209. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.5
6. Lin J. Protective effects of ischemic preconditioning protocols on ischemia-reperfusion injury in rat liver / J. Lin [et al.] // J Invest Surg. 2020. Vol. 33 (9). P. 876–883. DOI: 10.1080/08941939.2018.1556753
7. Nakazato P. C. G. Liver ischemia and reperfusion injury. Pathophysiology and new horizons in preconditioning and therapy / P. C. G. Nakazato [et al.] // Acta Cir Bras. 2018. Vol. 33 (8). P. 723–735. DOI: 10.1590/s0102-865020180080000008
8. Oliveira G. C. Impacts of ischemic preconditioning in liver resection: systematic review with meta-analysis / G. C. Oliveira [et al.] // International Journal of Surgery. 2023. Vol. 109 (6). P. 1720–1727. DOI: 10.1097/JS9.000000000000243

9. Panconesi R. Mitochondria and ischemia reperfusion injury / R. Panconesi [et al.] // *Curr Opin Organ Transplant*. 2022. Vol. 27 (5). P. 434–445. DOI: 10.1097/MOT.0000000000001015
10. Qing Z. S. Protective effect of ischemia preconditioning on ischemia-reperfusion injury in rat liver transplantation / Z. S. Qing [et al.] // *Genet Mol Res*. 2015. Vol. 14 (2). P. 3018–3025. DOI: 10.4238/2015.April.10.12
11. Solhjoo S. Oxidative stress in the mitochondrial matrix underlies ischemia/reperfusion-induced mitochondrial instability / S. Solhjoo [et al.] // *J Biol Chem*. 2023. Vol. 299 (1). P. 102780. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102780>
12. Spoelstra-de Man A. M. E., Elbers P. W. G., Oudemans-van Straaten H. M. Making sense of early high-dose intravenous vitamin C in ischemia/reperfusion injury // *Crit Care*. 2018. Vol. 22. P. 70. DOI: 10.1186/s13054-018-1996-y
13. Wu L., Li Z., Yao Y. Hydrogen peroxide preconditioning is of dual role in cardiac ischemia/reperfusion // *European Journal of Pharmacology*. 2023. Vol. 947. P. 175684. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175684

References

1. Karpishchenko A. I. Handbook. Medical Laboratory Technology. SPb.: Intermedika, 2002. 600 p. (In Russ.).
2. Popov K. A. Prooxidant preconditioning of ischemic-reperfusion liver damage in experiment / K. A. Popov [et al.] // *Medical News of North Caucasus*. 2022. T. 17 (1). P. 56–59. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2022.17015
3. Sementsov A. S. The role of reactive oxygen species in the infarct-limiting effect of hypoxic preconditioning / A. S. Sementsov [et al.] // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021. T. 20 (2). P. 87–91. (In Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91
4. Choi E. K., Lim D. G. Hepatic ischemia-reperfusion injury with respect to oxidative stress and inflammatory response: a narrative review // *J Yeungnam Med Sci*. 2023. Vol. 40 (2). P. 115–122. DOI: 10.12701/jyms.2022.00017
5. Hausenloy D. J., Yellon D. M. Ischaemic conditioning and reperfusion injury // *Nat Rev Cardiol*. 2016. Vol. 13 (4). P. 193–209. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.5
6. Lin J. Protective effects of ischemic preconditioning protocols on ischemia-reperfusion injury in rat liver / J. Lin [et al.] // *J Invest Surg*. 2020. Vol. 33 (9). P. 876–883. DOI: 10.1080/08941939.2018.1556753
7. Nakazato P. C. G. Liver ischemia and reperfusion injury. Pathophysiology and new horizons in preconditioning and therapy / P. C. G. Nakazato [et al.] // *Acta Cir Bras*. 2018. Vol. 33 (8). P. 723–735. DOI: 10.1590/s0102-865020180080000008
8. Oliveira G. C. Impacts of ischemic preconditioning in liver resection: systematic review with meta-analysis / G. C. Oliveira [et al.] // *International Journal of Surgery*. 2023. Vol. 109 (6). P. 1720–1727. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000243
9. Panconesi R. Mitochondria and ischemia reperfusion injury / R. Panconesi [et al.] // *Curr Opin Organ Transplant*. 2022. Vol. 27 (5). P. 434–445. DOI: 10.1097/MOT.0000000000001015
10. Qing Z. S. Protective effect of ischemia preconditioning on ischemia-reperfusion injury in rat liver transplantation / Z. S. Qing [et al.] // *Genet Mol Res*. 2015. Vol. 14 (2). P. 3018–3025. DOI: 10.4238/2015.April.10.12

11. Solhjoo S. Oxidative stress in the mitochondrial matrix underlies ischemia/reperfusion-induced mitochondrial instability / S. Solhjoo [et al.] // *J Biol Chem*. 2023. Vol. 299 (1). P. 102780. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102780>
12. Spoelstra-de Man A. M. E., Elbers P. W. G., Oudemans-van Straaten H. M. Making sense of early high-dose intravenous vitamin C in ischemia/reperfusion injury // *Crit Care*. 2018. Vol. 22. P. 70. DOI: 10.1186/s13054-018-1996-y
13. Wu L., Li Z., Yao Y. Hydrogen peroxide preconditioning is of dual role in cardiac ischemia/reperfusion // *European Journal of Pharmacology*. 2023. Vol. 947. P. 175684. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175684