

УДК 616.36:661.833-577

DOI: 10.25688/2076-9091.2023.52.4.04

Яна Евгеньевна Тимошенко¹,
Елена Евгеньевна Есауленко²,
Алексей Станиславович Шевченко³

^{1,2,3} Кубанский государственный медицинский университет,
Краснодар, Россия

ВЛИЯНИЕ ДИХЛОРАЦЕТАТА НА АКТИВНОСТЬ ПИРУВАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ И ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Аннотация. В настоящее время не существует доступных фармакологических способов метаболической коррекции, которые могут обеспечить надежную защиту органа при ишемически-реперфузионном повреждении. Одним из возможных путей метаболической коррекции таких повреждений является регуляция активности окислительного декарбоксилирования пирувата.

Цель исследования — определить характер влияния натрия дихлорацетата на развитие ишемически-реперфузионной травмы печени в условиях сосудистой изоляции паренхимы у крыс.

Исследование было выполнено на семи группах крыс: контрольная группа, группы сравнения (с разными моделями ишемии-реперфузии печени) и опытные группы, которым перед ишемией вводили дихлорацетат натрия 300 мг/кг интраперитонеально.

В результате проведенных исследований впервые были получены экспериментальные данные, подтверждающие снижение активности пируватдегидрогеназы после ишемии-реперфузии печени на 70–72 %. Это может быть одним из ключевых звеньев патогенеза — развивающегося патологического процесса, блокирующего использование глюкозы в энергообмене после восстановления кровотока. Использование дихлорацетата натрия сопровождалось увеличением активности пируватдегидрогеназы в 4,7–5,0 раза относительно соответствующих групп сравнения в стадии реперфузии. Также на фоне предварительного введения дихлорацетата натрия наблюдалось снижение выраженности цитолитического синдрома по данным определения активности аминотрансфераз и ЛДГ в плазме крови, которая была в 2,0–3,0 раза ниже соответствующих показателей крыс, которым моделировали ишемию-реперфузию без коррекции.

Полученные данные подтверждают возможность снижения уровня цитолиза гепатоцитов, уровня лактатацидоза и нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса в условии прекодиционирования дихлорацетатом натрия полной или частичной сосудистой изоляции печени крыс. При этом пируватдегидрогеназный комплекс можно рассматривать как потенциальную мишень для митохондриальных цитопротекторов, воздействие на которую может эффективно повысить устойчивость клеток к гипоксии.

Ключевые слова: натрий дихлорацетат, ишемия, реперфузия, печень, пируватдегидрогеназный комплекс

UDC 616.36:661.833-577

DOI: 10.25688/2076-9091.2023.52.4.04

Yana Evgenievna Timoshenko¹,
Elena Evgenievna Esaulenko²,
Alexey Stanislavovich Shevchenko³

^{1,2,3} Kuban state medical university,
Krasnodar, Russia,

INFLUENCE OF DICHLOROACETATE ON PYRUVATE DEHYDROGENASE ACTIVITY AND LIVER DAMAGE DURING ISCHEMIA-REPERFUSION IN EXPERIMENTAL CONDITIONS

Abstract. Currently, there are no available pharmacological methods of metabolic correction that can provide reliable organ protection during ischemia-reperfusion damage. One of the possible ways of metabolic correction of such damage is the regulation of the activity of oxidative decarboxylation of pyruvate.

The purpose of the study is to determine the nature of the effect of sodium dichloroacetate on the development of ischemia-reperfusion damage of the liver under conditions of vascular isolation of the parenchyma in rats.

The study was performed on seven groups of rats: a control group, comparison groups (with different models of liver ischemia-reperfusion) and experimental groups, which were administered sodium dichloroacetate 300 mg/kg intraperitoneally before ischemia.

As a result of the studies, experimental data were obtained for the first time confirming the decrease in pyruvate dehydrogenase activity after liver ischemia-reperfusion by 70–72 %. This may be one of the key links in the pathogenesis of the developing pathological process, blocking the use of glucose in energy exchange after the blood flow restoration. The use of sodium dichloroacetate was accompanied by an increase in pyruvate dehydrogenase activity by 4,7–5,0 relative to the corresponding comparison groups at the reperfusion stage. Against the background of preliminary administration of sodium dichloroacetate, a decrease in the severity of the cytolytic syndrome was observed according to the determination of the activity of aminotransferases and LDH in the blood plasma, which was 2,0–3,0 times lower than the corresponding indicators in rats in which ischemia-reperfusion was modeled without correction.

The data obtained confirm the possibility of reducing the level of hepatocyte cytolysis as well as the level of lactic acidosis and normalizing the prooxidant-antioxidant balance under the condition of preconditioning with sodium dichloroacetate of complete or partial vascular isolation of the rat liver. In this case, the pyruvate dehydrogenase complex can be considered a potential target for mitochondrial cytoprotectors, the impact of which can effectively increase cell resistance to hypoxia.

Keywords: sodium dichloroacetate, ischemia, reperfusion, liver, pyruvate dehydrogenase complex

Введение

Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) — патологическое состояние, характеризующееся первоначальным ограничением кровоснабжения органа с последующим восстановлением перфузии и сопутствующей реоксигенацией [9]. Восстановление кровоснабжения критически необходимо для ишемизированного органа, однако реперфузия парадоксально усугубляет повреждение, угрожая функции и жизнеспособности органа. ИРП может происходить во многих органах, включая сердце, легкие, почки, кишечник, скелетные мышцы и мозг. Воздействие ишемии и реперфузии на один орган (например, печень) впоследствии может запустить патофизиологические каскады в других органах (например, в кишечнике), что в итоге потенциально может привести к полиорганной недостаточности. ИРП связано с жизнеугрожающими клиническими проявлениями, включая гибернацию миокарда, острую сердечную недостаточность, мозговую дисфункцию, нарушение функции транспланта и синдром системного воспалительного ответа [13]. Все вышеописанные клинические ситуации представляют собой терапевтическую проблему для практикующих врачей, элементом решения которой является проведение фундаментальных исследований метаболических нарушений во время ишемии и реперфузии органов и способов их профилактики.

Достаточно сложный и широкий спектр патологических процессов способствует развитию ИРП тканей. Например, гипоксия, возникающая в период ишемии, связана с нарушением барьерной функции эндотелиальных клеток, что обусловлено снижением активности аденилатциклазы и внутриклеточного уровня цАМФ. Кроме того, ишемия и реперфузия приводят к активации программ клеточной гибели, включая апоптоз, аутофагию и некроз [7]. Ишемия приводит к недостатку кислорода, что переключает путь метаболизма на анаэробный. В клетках начинает возрастать концентрация молочной кислоты, накапливаются токсические формы кислорода и возникает ионный дисбаланс. Дальнейшее снижение рН внутриклеточной среды ведет к возникновению митохондриальной дисфункции [8]. Пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК) представляет собой митохондриальный ансамбль организованных ферментов, которые тесно сопряжены с многочисленными кофакторами и вспомогательными белками. Данная ферментативная система катализирует окислительное декарбоксилирование пирувата с образованием ацетил-КоА. Эта реакция представляет собой мост между анаэробным и аэробным энергетическим метаболизмом. Во многих исследованиях продемонстрировано постишемическое ингибирование ПДК, приводящее к снижению функциональной активности пораженного органа [5, 10].

Метаболическая коррекция является перспективным способом предотвращения сложного патогенетического каскада ИРП. Она направлена на изменение курса энергетического метаболизма, а именно на повышение устойчивости

органа к дефициту кислорода и подавление производства активных форм кислорода (АФК). ПДК является одним из ключевых ферментативных ансамблей митохондриального матрикса, активность которого можно целенаправленно изменять с помощью других высокомолекулярных соединений [1, 11]. Одним из таких органических веществ является структурный аналог пировиноградной кислоты — натрия дихлорацетат (НДХА) [2]. Механизм его действия основан на содействии проникновения пирувата в цикл трикарбоновых кислот путем ингибирования киназы пируватадегидрогеназы, поддерживая ПДК в активном дефосфорилированном состоянии. Результатом работы НДХА является оптимизация расхождения кислорода и снижение уровня закисления внутриклеточной среды [6].

Целью настоящей работы является анализ влияния натрия дихлорацетата на развитие ишемически-реперфузионной травмы печени в условиях сосудистой изоляции паренхимы у крыс.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлись белые нелинейные половозрелые крысы-самцы массой 200–250 грамм, которые содержались в учебно-производственном отделе Кубанского государственного медицинского университета (КубГМУ) Минздрава России в Краснодаре. Все процедуры с животными выполнялись в стандартных условиях с соблюдением всех принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и иных научных целей (Страсбург, 1986). Все болезненные манипуляции проводили под общей анестезией препаратом Золетил 100 (Virbac, Франция). Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом КубГМУ Минздрава России (протокол заседания № 80 от 27 сентября 2019 года).

Лабораторные животные были разделены на 7 групп. В контрольную группу вошли ложнооперированные грызуны ($n = 10$), которые подвергались только срединной лапаротомии без дальнейших манипуляций в брюшной полости. Животным 2, 3 и 4-й опытных групп моделировали ИРП печени без метаболической коррекции НДХА, а крысам из 5, 6 и 7-й групп после лапаротомии внутрибрюшинно незамедлительно вводили раствора НДХА в дозировке 300 мг/кг, который предварительно был разведен 0,5 мл 0,9-процентным раствором NaCl. Первая модель ИРП была основана на выделении гепатодуаденальной связки и ее пережатии сосудистым зажимом типа «Бульдог» на 20 минут с последующей трехчасовой реперфузией (группы 2 и 5, $n = 20$). Вторая модель ИРП включала в себя сосудистую изоляцию левой боковой и центральной долей печени в течение 40 минут с последующей трехчасовой реперфузией (группы 3 и 6, $n = 20$). Третья модель ИРП отличалась от второй

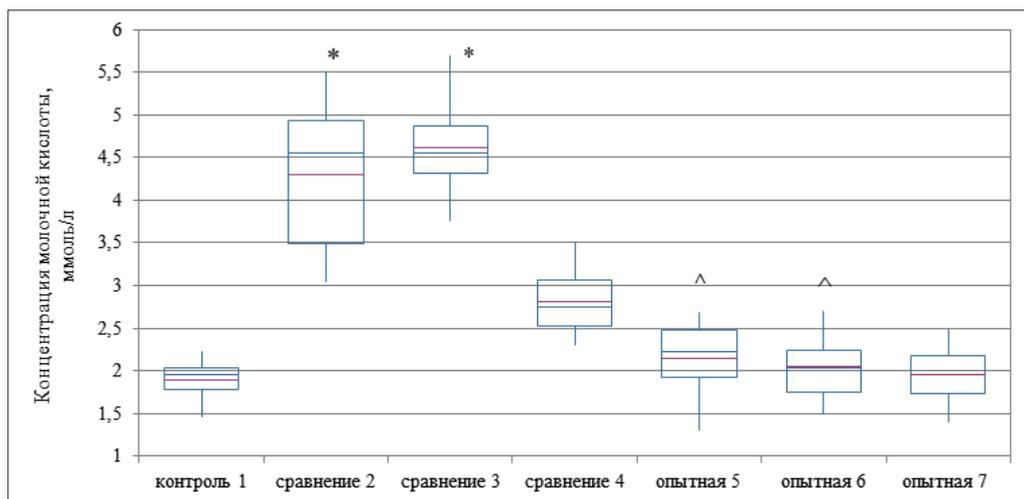
только отсутствием реперфузионного периода (группы 4 и 6, $n = 20$). По истечении времени хирургического этапа эксперимента всем животным проводилась тотальная гепатэктомия и забиралась кровь из каудальной полой вены для лабораторных исследований. Паренхиму печени гомогенизировали, кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут.

Для оценки эффективности метаболической коррекции с использованием НДХА в лабораторных условиях определяли активность ферментативного комплекса пируватдегидрогеназы путем его иммунного захвата в лунках микропланшета и восстановления НАД⁺ до НАДН+Н⁺ при длине волны 450 нм. Для определения активности пируватдегидрогеназы использовали коммерческий набор реагентов ab109882 (Abcam, США). Помимо данного колориметрического метода, в плазме крови определяли концентрацию молочной и пирувиноградной кислот, активность внутриклеточных ферментов, таких как лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ). Была проанализирована ферментативная активность антиоксидантной системы: активность каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (ГПО), — и общая антиоксидантная активность. Последний показатель был определен железо-восстанавливающим методом, который основан на восстановлении трипиридилтриазинового комплекса трехвалентного железа до трипиридилтриазина двухвалентного железа восстановителем при низком значении pH (3,6).

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы AnalystSoft Inc., StatPlus версия 7. Данные в работе представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (P25/P75). С учетом размеров выборки использовали методы непараметрической статистики (критерии Краскала – Уоллиса). Уровень вероятности не менее 95 % считали статистически значимым ($p < 0,05$). Парные сравнения определяли с помощью *U*-критерия Манна – Уитни, при обнаружении статистически значимых различий между группами.

Результаты исследования

В результате проведенного исследования было установлено, что в плазме крови 2-й и 3-й групп животных была увеличена концентрация молочной кислоты на 126 и 143 % соответственно относительно контрольной группы, что является надежным признаком ишемии. На фоне частичного пережатия сосудистых ножек левой боковой и центральной доли печени в течение 40 минут без реперфузии уровень лактата увеличился на 47 % (рис. 1). Активация ПДГ путем введения ДХА привела к снижению уровня молочной кислоты на 50, 55 и 30 % в 5, 6 и 7-й опытных группах соответственно.



Примечание: * — статистически значимые отличия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп крыс ($p < 0,05$); * — статистически значимые отличия при сравнении показателей 1-й и 3-й групп крыс ($p < 0,05$); ^ — статистически значимые отличия при сравнении показателей 2 и 5, 3 и 6-й групп крыс ($p < 0,05$).

Рис. 1. Изменение концентрации молочной кислоты в плазме крови на фоне ишемически-реперфузионного повреждения печени и предварительной активации пируватдегидрогеназы дихлорацетатом натрия

Более высокая степень анаэробного метаболизма приводит в первую очередь к увеличению концентрации молочной кислоты, в меньшей степени — пировиноградной кислоты, содержание которой в крови животных 2-й и 3-й групп было на 55–60 % выше значения контрольного показателя и составляло 0,30–0,31 ммоль/л. В условиях коррекции ДХА наблюдалось снижение концентрации пировиноградной кислоты в 6, 7 и 8-й опытных группах на 56, 25 и 24 % относительно соответствующих групп сравнения (табл. 1). Таким образом, введение ДХА способствовало нормализации уровня лактатацидоза и пирувата.

Таблица 1

Изменения маркеров цитолиза в плазме крови крыс на фоне ишемии-реперфузии печени и активации пируватдегидрогеназы (Me (P₂₅/ P₇₅))

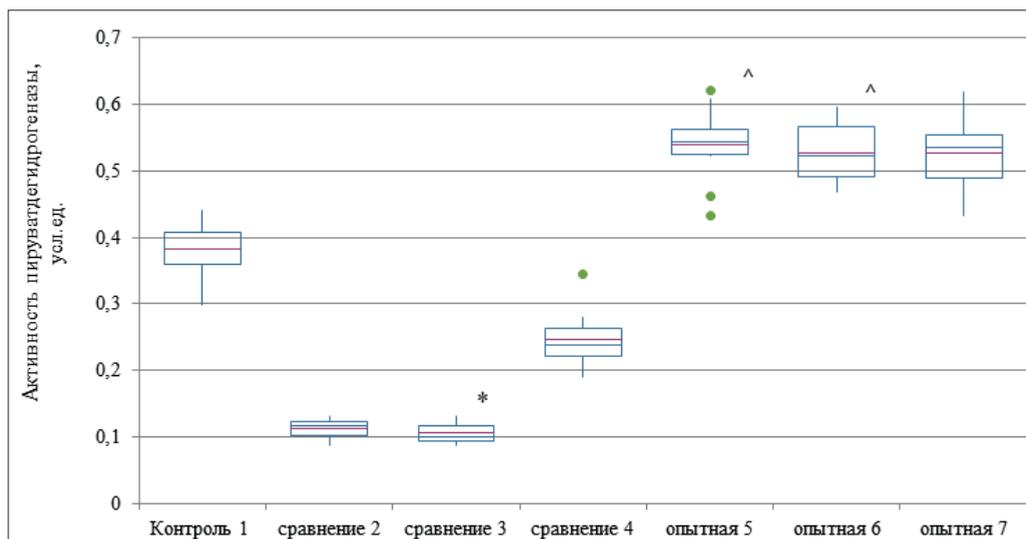
Группы лабораторных животных	Активность АЛТ, ед/л	Активность АСТ, ед/л	Активность ЛДГ, ед/л
Контрольная группа 1	38,9 (35,3 / 40,3)	37,4 (34,3 / 39,5)	157,0 (146,1 / 168,0)
Группа сравнения 2	378,7 (303,9 / 399,4)*	350,1 (299,5 / 395,7)*	1456,2 (1198,9 / 1599,3)*
Группа сравнения 3	669,0 (640,5 / 775,7)*	718,0 (698,1 / 729,3)*	1336,5 (1274,5 / 1480,1)*

Группы лабораторных животных	Активность АЛТ, ед/л	Активность АСТ, ед/л	Активность ЛДГ, ед/л
Группа сравнения 4	70,7 (62,4 / 77,1)	158,4 (139,4/168,1)	1748,5 (1694,1 / 1869,5)*
Опытная группа 5	123,5 (65,4 / 196,5)	117,7 (105,6/130,6)	712,2 (644,9 / 932,9)
Опытная группа 6	338,5 (321,1 / 374,4)	348,4 (336,3 / 357,8)	531,5 (491,1 / 565,0) ^
Опытная группа 7	62,8 (59,1 / 65,2)	58,9 (50,6 / 61,8)	589,1 (554,6 / 653,1) ^

Примечание: * — статистически значимые отличия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп крыс ($p < 0,05$); * — статистически значимые отличия при сравнении показателей 1-й и 3-й групп крыс ($p < 0,05$); ^ — статистически значимые отличия при сравнении с показателем 3-й и 6-й групп крыс ($p < 0,05$), ^ — статистически значимые отличия при сравнении с показателем 4-й и 7-й групп крыс ($p < 0,05$).

Статистически значимое снижение активности ПДГ на 70–72 % было зафиксировано во 2-й и 3-й группах сравнения относительно контроля. Использование дихлорацетата натрия сопровождалось увеличением активности ПДГ в 6-й опытной группе в 4,7 раза, в 7-й группе — в 5,0 раза и в 8-й группе — в 2,1 раза относительно соответствующих групп сравнения (рис. 2). Регуляторная сложность ПДГ в сочетании с ее значительным влиянием на метаболизм подчеркивает ее восприимчивость и значимость при ишемически-реперфузионном повреждении. Например, потеря активности ПДГ после ишемического инсульта может объяснить, почему аэробный метаболизм глюкозы снижается, в то время как окислительный метаболизм других видов топливных молекул, включая жирные кислоты, глутамат и глутамин увеличивается [12]. Наблюдаемое гиперокисление НАДН+Н⁺ и компонентов цепи переноса электронов во время реперфузии предоставляет дополнительные доказательства, указывающие на нарушение ПДГ при ИРП [4, 11]. Данное исследование показало, что снижение уровня активности ПДГ наблюдается при ИРП печени крыс в исследуемых экспериментальных моделях. Это может быть связано с повышенной продукцией активных форм кислорода с соответствующим снижением уровней активности и экспрессии ПДГ во время повреждения.

Наличие трансаминаз АЛТ, АСТ и ЛДГ в плазме крови крыс является отражением лизиса гепатоцитов, вызванного ишемией и реперфузией печени. Как показано в таблице 2, уровень АЛТ увеличился в 9,8 раза в плазме крови животных на фоне 1-й экспериментальной модели сосудистой изоляции печени крыс, в 17,2 раза — на фоне 2-й модели, и в 1,8 раза — на фоне 3-й модели ИРП относительно контроля. Наибольший рост активности АСТ был отмечен у крыс с полным пережатием гепатодуоденальной связки в течение 20 минут с трехчасовой реперфузией и частичной ишемией в течение 40 минут с последующей трехчасовой реперфузией в 9,3 и 19,2 раза соответственно. В 4-й группе сравнения активность АСТ была выше контрольного значения в 4,2 раза. Уровень ЛДГ во 2-й группе сравнения был увеличен в 9,3 раза,



Примечание: * — статистически значимые отличия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп, 1-й и 3-й групп ($p < 0,05$); ^ — статистически значимые отличия при сравнении с показателем 2 и 5, 3 и 6-й групп крыс ($p < 0,05$).

Рис. 2. Изменения активности пируватдегидрогеназы в гомогенате печени на фоне ишемически-реперфузионного повреждения печени и предварительной активации пируватдегидрогеназы дихлорацетатом натрия

Таблица 2

Изменения активности КАТ и ГПО в эритроцитарной взвеси на фоне ишемии-реперфузии печени и активации пируватдегидрогеназы (Me (P₂₅/P₇₅))

Группы лабораторных животных	Активность КАТ, ммоль/(л*мин)	Активность ГПО, ммоль/(л*мин)
Контрольная группа 1	14,7 (14,5 / 15,2)	15,6 (14,8 / 17,1)
Группа сравнения 2	12,3 (11,4 / 13,1)	15,1 (14,3 / 15,2)
Группа сравнения 3	11,5 (10,8 / 12,3)	9,1 (8,6 / 9,9)*
Группа сравнения 4	13,5 (12,8 / 14,1)	12,6 (11,1 / 14,1)
Опытная группа 5	12,7 (11,7 / 13,3)	26,4 (22,4 / 27,7)
Опытная группа 6	16,9 (15,1 / 18,4)	18,7 (17,8 / 19,9)^
Опытная группа 7	19,4 (18,5 / 20,9)	16,6 (15,3 / 18,1)

Примечание: * — статистически значимые отличия при сравнении показателей 1-й и 3-й групп ($p < 0,05$); ^ — статистически значимые отличия при сравнении с показателем 3-й и 6-й групп ($p < 0,05$). Обозначения: КАТ — каталаза, ГПО — глутатионпероксидазы.

в 3-й группе — в 8,6 раза, в 4-й группе — в 11,1 раза. Активность лактатдегидрогеназы была заметно выше у крыс 4-й группы сравнения, в которой производилось частичное пережатие сосудистых пучков левой боковой и центральной доли печени в течение 40 минут без последующей реперфузии. Возможно цитоплазматический фермент ЛДГ является маркером повреждения тканей, которые не вовлечены в основной патологический процесс.

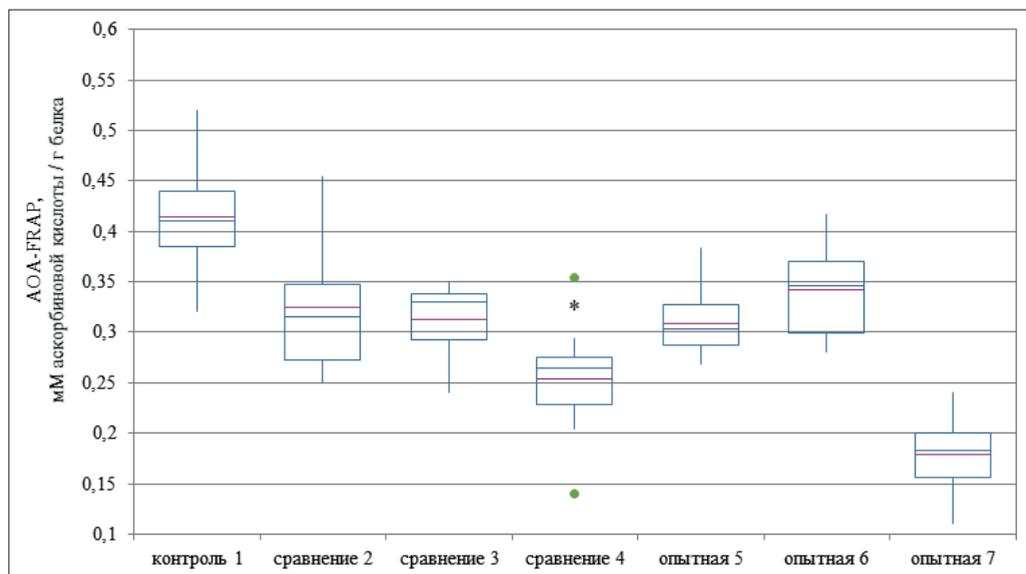
Предварительное введение дихлорацетата натрия в дозировке 300 мг/кг в 1 мл физиологического раствора значительно снижало уровень продуктов цитолиза. В 5-й опытной группе уровень АЛТ снизился в 3,1 раза, в 6-й — в 2,0 раза, а в 7-й группе существенной разницы не наблюдалось — уровень АЛТ снизился на 11 %. Уровень АСТ снизился в 5-й группе в 2,9 раза, в 6-й — в 2,0 раза, в 7-й — в 2,6 раза; уровень ЛДГ в 5-й группе снизился в 2 раза, в 6-й — в 2,5 раза, а в 7-й опытной группе — в 2,9 раза относительно соответствующих групп сравнения (см. табл. 1). Это наглядно демонстрирует цитопротективное действие НДХА на модели ишемии-реперфузии печени.

Было обнаружено, что во всех группах животных, которым моделировали ИРП печени, активность ферментов антиоксидантной защиты снижалась по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2). Однако введение ДХА, низкомолекулярного метаболического модулятора, привело к увеличению ферментативной активности. Значительное повышение активности ($p < 0,05$) глутатионпероксидазы на 74 % было определено в крови крыс 5-й опытной группы, в 6-й группе активность аналогичного фермента была увеличена на 105 %, а в 7-й — выше на 32 % относительно соответствующих групп сравнения. Активные формы кислорода во время ИРП печени крыс могут подавлять антиоксидантную способность, особенно при значительной потере активности каталазы и глутатионпероксидазы. Свободные радикалы считаются наиболее важной причиной реперфузионного повреждения после ишемии. Антиоксидантный статус ткани, пораженной ишемией-реперфузией, имеет большое значение для первичной эндогенной защиты от повреждения, вызванного свободными радикалами [3].

Таким образом, активность основных антиоксидантных ферментов существенно изменилась при ИРП печени крыс. Эти результаты свидетельствуют о том, что нарушение оксидантно-антиоксидантного баланса может играть роль в повышении уязвимости ткани к повреждениям, вызванным свободными радикалами. Из источников литературы известно, что дихлорацетат натрия, синтетический ингибитор киназы пируватдегидрогеназы, превращает гликолиз в окислительное фосфорилирование посредством активации ПДГ. Этот сдвиг метаболизма снижает потенциальную гиперполяризацию митохондриальной мембраны и обеспечивает выработку активных форм кислорода, но, несмотря на данный факт, после введения данного корректора ферментативная активность увеличилась [8].

Общая антиоксидантная активность была определена железо-восстанавливающим методом (FRAP). На форе ИРП печени крыс во 2, 3 и 4-й группах сравнения наблюдалось снижение антиоксидантной активности относительно контроля на 21, 24 и 38 % соответственно. Предварительное введение дихлорацетата натрия характеризовалось такими же низкими значениями общей антиоксидантной активности в плазме крови животных 5-й и 6-й групп — снижением относительно групп сравнения 2, 3 на 4 и 9 % соответственно, однако для крыс 7-й группы были характерны наиболее низкие значения анализируемого

показателя — наблюдалось снижение антиоксидантной активности относительно группы сравнения 4 на 29 % (рис. 3).



Примечание: * — статистически значимые отличия при сравнении показателей 1-й и 4-й групп ($p < 0,05$). Обозначения: AOA — антиоксидантная активность, FRAP — железо-восстанавливающий метод.

Рис. 3. Изменение общей антиоксидантной активности (FRAP) плазмы крови на фоне ишемии-реперфузии печени и активации пируватдегидрогеназы

Таким образом, можно предположить, что предварительное введение испытуемым животным дихлорацетата натрия способствовало напряжению активности антиоксидантной системы еще в ишемической фазе, что обеспечивало лучший контроль окислительного стресса в стадии реперфузии и более низкие значения маркеров цитолитического синдрома.

Заключение

В результате проведенных исследований впервые были получены экспериментальные данные, подтверждающие снижение активности пируватдегидрогеназы после ишемии-реперфузии печени. Это может быть одним из ключевых звеньев патогенеза развивающегося патологического процесса, блокирующего использование глюкозы в энергообмене после восстановления кровотока. С учетом вышеизложенного перспективным способом метаболической профилактики ИРП печени может быть реактивация пируватдегидрогеназного комплекса путем введения дихлорацетата натрия. Представленные в статье данные подтверждают возможность снижения уровня цитолиза гепатоцитов, уровня

лактатацидоза и нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса в условиях preconditionирования дихлорацетатом натрия в дозировке 300 мг/кг полной или частичной сосудистой изоляции печени крыс. В более широком смысле пируватдегидрогеназный комплекс следует рассматривать как потенциальную мишень для митохондриальных цитопротекторов, воздействие на которую может эффективно повысить устойчивость клеток к гипоксии.

Список источников

1. Зорова Л. Д. Функциональная значимость митохондриального мембранного потенциала / Л. Д. Зорова [и др.] // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. 2017. Т. 34. № 6. С. 93–100. DOI: 10.7868/S0233475517060020
2. Мануйлов А. М. Биологическая активность дихлорацетата натрия: концепции и механизмы (обзор литературы) / А. М. Мануйлов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. Т. 6. № 161. С. 156–163. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-6-156-163
3. Неймарк М. И. Синдром ишемии-реперфузии // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2021. Т. 9. С. 71–76. DOI: 10.17116/hirurgia202109171
4. Попов К. А. Выбор оптимального маркера острого повреждения печени крыс в эксперименте / К. А. Попов [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. 2020. Т. 24. № 4. С. 293–303. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-4-293-303
5. Попов К. А. Роль пируватдегидрогеназного комплекса в развитии ишемически-реперфузионного синдрома / К. А. Попов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. 2022. Т. 29. № 4. С. 75–93. DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-4-75-93
6. Цымбалюк И. Ю. Метаболическая коррекция дихлорацетатом натрия ишемически-реперфузионного повреждения при сосудистой изоляции печени в эксперименте / И. Ю. Цымбалюк [и др.] // Новости хирургии. 2017. Т. 25. № 5. С. 447–453. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-2-130-136
7. Abudhaise H., Taanman J. W., Fuller B. J. Mitochondrial respiratory chain and Krebs cycle enzyme function in human donor livers subjected to end-ischaemic hypothermic machine perfusion // PLoS ONE. 2021. Vol. 16 (10). P. 257783. DOI: 10.1371/journal.pone.0257783
8. Choi E. K., Jung H., Jeon S. Role of Remote Ischemic Preconditioning in Hepatic Ischemic Reperfusion Injury // Dose-Response. 2020. P. 1–6. DOI: 10.1177/1559325820946923
9. Eltzschig H. K., Eckle T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation // Nat Med. 2011. Vol. 17 (11). P. 1391–1401. DOI: 10.1038/nm.2507
10. Kinnaird A., Dromparis P., Saleme B. Metabolic modulation of clear-cell renal cell carcinoma with dichloroacetate, an inhibitor of pyruvate dehydrogenase kinase // European Urology. 2016. Vol. 69. № 4. P. 734–744. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.09.014
11. Schoder H., Knight R. J., Kofoed K. F. Regulation of pyruvate dehydrogenase activity and glucose metabolism in post-ischaemic myocardium // Biochim Biophys Acta. 1998. Vol. 1406 (1). P. 62–72. DOI: 10.1016/s0925-4439(97)00088-4
12. Thibodeau A., Geng X., Previch L. E. Pyruvate dehydrogenase complex in cerebral ischemia-reperfusion injury // Brain Circ. 2016. Vol. 2 (2). P. 61–66. DOI: 10.4103/2394-8108.186256
13. Wu M. Y., Yiang G. T., Liao W. T. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury // Cell Physiol Biochem. 2018. Vol. 46 (4). P. 1650–1667. DOI: 10.1159/000489241

References

1. Zorova L. D. Functional significance of mitochondrial membrane potential / L. D. Zorova [et al.] // *Biological membranes: Journal of Membrane and Cell Biology* 2017. Vol. 34. № 6. P. 93–100. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0233475517060020
2. Manuilov A. M. Biological activity of sodium dichloroacetate: concepts and mechanisms (literature review) / A. M. Manuilov [et al.]. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016. Vol. 6. № 161. P. 156–163. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2016-6-156-163
3. Neymark M. I. Ischemia-reperfusion syndrome. *Surgery // Magazine named after N. I. Pirogov*. 2021. Vol. 9. P. 71–76. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202109171
4. Popov K. A. Choosing the optimal marker of acute liver injury in rats in an experiment / K. A. Popov [et al.] // *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia*, 2020. Vol. 24. № 4. P. 293–303. (In Russ.). DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-4-293-303
5. Popov K. A. The role of pyruvate dehydrogenase complex in the development of ischemic reperfusion syndrome / K. A. Popov [et al.] // *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022. Vol. 29. № 4. P. 75–93. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-4-75-93
6. Tsymbalyuk I. Yu. Metabolic correction with sodium dichloroacetate of ischemic reperfusion injury during vascular isolation of the liver in an experiment / I. Yu. Tsymbalyuk [et al.] // *News of surgery*. 2017. Vol. 25. № 5. P. 447–453. (In Russ.). DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-2-130-136
7. Abudhaise H., Taanman J. W., Fuller B. J. Mitochondrial respiratory chain and Krebs cycle enzyme function in human donor livers subjected to end-ischaemic hypothermic machine perfusion // *PLoS ONE*. 2021. Vol. 16 (10). P. 257783. DOI: 10.1371/journal.pone.0257783
8. Choi E. K., Jung H., Jeon S. Role of Remote Ischemic Preconditioning in Hepatic Ischemic Reperfusion Injury // *Dose-Response*. 2020. P. 1–6. DOI: 10.1177/1559325820946923
9. Eltzschig H. K., Eckle T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation // *Nat Med*. 2011. Vol. 17 (11). P. 1391–1401. DOI: 10.1038/nm.2507
10. Kinnaird A., Dromparis P., Saleme B. Metabolic modulation of clear-cell renal cell carcinoma with dichloroacetate, an inhibitor of pyruvate dehydrogenase kinase // *European Urology*. 2016. Vol. 69. № 4. P. 734–744. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.09.014
11. Schoder H., Knight R. J., Kofoed K. F. Regulation of pyruvate dehydrogenase activity and glucose metabolism in post-ischaemic myocardium // *Biochim Biophys Acta*. 1998. Vol. 1406 (1). P. 62–72. DOI: 10.1016/s0925-4439(97)00088-4
12. Thibodeau A., Geng X., Previch L. E. Pyruvate dehydrogenase complex in cerebral ischemia-reperfusion injury // *Brain Circ*. 2016. Vol. 2 (2). P. 61–66. DOI: 10.4103/2394-8108.186256
13. Wu M. Y., Yiang G. T., Liao W. T. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury // *Cell Physiol Biochem*. 2018. Vol. 46 (4). P. 1650–1667. DOI: 10.1159/000489241