

УДК 616.36:591.413:616-005.4:547.853.3
DOI: 10.24412/2076-9091-2024-456-44-56

Анжела Николаевна Столярова¹,
Елена Евгеньевна Есауленко²,
Алексей Станиславович Шевченко³,
Константин Андреевич Попов⁴

^{1, 2, 3, 4} *Кубанский государственный медицинский университет,
Краснодар, Россия*

КОМБИНИРОВАННАЯ ЭНЕРГОТРОПНАЯ КОРРЕКЦИЯ ПАТОБИОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ВАСКУЛЯРНОЙ ЭКСКЛЮЗИИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Аннотация. Поиск фармакологических агентов для коррекции ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) печени может сосредоточиться на применении веществ, которые оказывают энерготропное воздействие. К таким средствам в широком смысле можно отнести антиоксиданты, кофакторы, субстраты и регуляторы энергетического обмена. Целью данного исследования была оценка цитопротективной эффективности самостоятельного или комбинированного использования дихлорацетата натрия (ДХА), липоевой кислоты и кокарбоксилазы в условиях васкулярной эксклюзии печени у крыс. Исследование выполнено на семи группах крыс: 1) ложнооперированные животные без моделирования ишемии-реперфузии печени; 2) группа сравнения — ИРП без коррекции; 3) ИРП после введения раствора ДХА; 4) ИРП после введения липоевой кислоты; 5) ИРП после введения кокарбоксилазы; 6) ИРП после введения ДХА и липоевой кислоты; 7) ИРП после введения ДХА и кокарбоксилазы. В результате проведенных экспериментов было выявлено, что при прекондиционировании путем введения ДХА отмечались наиболее низкие уровни маркеров цитолиза гепатоцитов у лабораторных животных — в 2,0–2,1 раза ниже показателей животных с ИРП без коррекции. В аналогичных условиях комбинированное введение крысам кокарбоксилазы или липоевой кислоты вместе с ДХА натрия сопровождалось сниженными значениями активности аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы только на 16–36 %. Использование ДХА натрия не обеспечивало поддержку функционального состояния антиоксидантной системы, однако фиксировалось накопление меньшего количества продуктов липопероксидации. Оценка эффективности ДХА натрия вместе с кокарбоксилазой или липоевой кислотой не выявила дополнительных преимуществ такой терапевтической стратегии по защите печени при моделировании ИРП у крыс.

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, сосудистая изоляция, печень, окислительный стресс, энергетический обмен, антиоксиданты

UDC 616.36:591.413:616-005.4:547.853.3
DOI: 10.24412/2076-9091-2024-456-44-56

Anzhela Nikolaevna Stolyarova¹,
Elena Evgenievna Esaulenko²,
Alexey Stanislavovich Shevchenko³,
Konstantin Andreevich Popov⁴

^{1, 2, 3, 4} *Kuban state medical university,
Krasnodar, Russia,*

COMBINED ENERGOTROPIC CORRECTION OF PATHOBIOCHEMICAL DISORDERS DURING VASCULAR LIVER EXCLUSION IN THE EXPERIMENT

Abstract. The search for pharmacological agents for the correction of ischemic reperfusion injury (IRP) to the liver can focus on the use of substances that have an energotropic effect. Such agents in a broad sense include antioxidants, cofactors, substrates and regulators of energy metabolism. The aim of this study was to evaluate the cytoprotective efficacy of the independent or combined use of sodium dichloroacetate (DHA), lipoic acid and cocarboxylase in the condition of vascular liver excretion in rats. The study was performed on 7 groups of rats: 1) falsely operated animals without modeling liver ischemia-reperfusion; 2) comparison group — IRP without correction; 3) IRP after administration of DHA solution; 4) IRP after administration of lipoic acid; 5) IRP after administration of cocarboxylase; 6) IRP after administration of DHA and lipoic acid; 7) IRP after administration of DHA and cocarboxylase. As a result of the experiments, it was revealed that preconditioning with the introduction of DHA was marked by the lowest level of markers of hepatocyte cytolysis in laboratory animals — 2.0–2.1 times lower than in animals with IRP without correction. Under similar conditions, the combined administration of cocarboxylase or lipoic acid to rats together with DHA was accompanied by reduced ALT and AST activity values by only 16–36 %. The use of DHA did not provide support for the functional state of the antioxidant system, however, it was accompanied by the accumulation of fewer lipoperoxidation products. Evaluation of the effectiveness of DHA together with cocarboxylase or lipoic acid did not reveal additional advantages of such a therapeutic strategy for liver protection when modeling IRP in rats.

Keywords: ischemia, reperfusion, vascular isolation, liver, oxidative stress, energy metabolism, antioxidants

Введение

Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) печени представляет собой серьезную проблему периоперационного периода в хирургической гепатологии и анестезиологии-реаниматологии, требующую изучения фундаментальных аспектов и разработку эффективных терапевтических стратегий. Ишемически-реперфузионный синдром считается типовым патологическим процессом при оперативных вмешательствах

на паренхиме печени, является основной причиной нарушений синусоидальной микроциркуляции, дополнительного травмирования органа и последующей печеночной недостаточности. Ведущим механизмом ишемически-реперфузионного повреждения печени считается несоответствие интенсификации свободнорадикальных процессов мощности системы антиоксидантной защиты при относительной гипероксии в фазе, наступающей после восстановления кровотока в органе [12, 14].

Патофизиология ИРП печени достаточно сложна, но активные формы кислорода (АФК) обычно рассматриваются как критические медиаторы повреждения клеточных мембран [3]. Основными механизмами окислительного стресса при реперфузии ишемизированных тканей является генерация АФК несколькими источниками, включая НАДФН-оксидазу активированных клеток Купфера и рекрутированных макрофагов. Другими важными источниками АФК служат компоненты дыхательной цепи митохондрий, ферменты ксантиноксидаза и синтаза оксида азота [6]. Так, низкая активность ксантиноксидазы в неишемизированных тканях предполагает, что реакция окисления ксантина и мочевой кислоты протекает довольно медленно в нормальных условиях и не может происходить в период ишемии из-за отсутствия кислорода, однако при восстановлении кровотока недостающий субстрат поступает внезапно и в большом избытке с быстрым перепроизводством АФК [1, 11, 15]. Другим возможным механизмом дисбаланса энергообмена после ишемии-реперфузии является ингибирование активности пируватдегидрогеназного комплекса повреждающими факторами реперфузии, такими как АФК [5, 6]. В результате после восстановления кровотока наблюдается парадоксальное снижение использования глюкозы — основной топливной молекулы организма человека и животных.

Таким образом, поиск фармакологических агентов для коррекции ИРП печени может быть нацелен на использование средств, обладающих энерготропной направленностью действия, к которым, в широком смысле этого понятия, относятся антиоксиданты, защищающие клеточные структуры от повреждающего действия АФК, кофакторы, субстраты и регуляторы энергетического обмена.

Целью данного исследования была оценка возможности коррекции патобиохимических нарушений при экспериментальном ишемически-реперфузионном повреждении печени путем комбинированного или самостоятельного введения кокарбоксилазы, дихлорацетата натрия, липоевой кислоты.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные модели на лабораторных животных были исследованы в учебно-производственном отделе (виварий), а мониторинг биожидкостей осуществлялся в экспериментальной и клинической лаборатории

нейрохимии на кафедре фундаментальной и клинической биохимии Кубанского государственного медицинского университета (Краснодар, Россия). Выполнение исследований было согласовано с независимым этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета (протокол № 80 от 27 сентября 2019 года). В нашей работе были задействованы семьдесят нелинейных белых крыс-самцов массой 200–250 г, прошедших не менее 10–14 суток карантин. Принципы ухода за экспериментальными крысами, предусмотренные Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986), соблюдались во всех исследованиях. Опыты на крысах проводились в помещении при комнатной температуре и относительной влажности воздуха 60–75 %. Во время проведения хирургических процедур у крыс поддерживали оптимальную температуру тела за счет дополнительного использования нагревательных ламп. Животным во всех группах заблаговременно перед хирургическим вмешательством вводили метаболические цитопротекторы, растворы которых, учитывая их относительную нестабильность, готовили непосредственно перед использованием. Экспериментальное моделирование патологического процесса включало подготовку операционного поля и выполнение срединной лапаротомии. Затем выполняли пережатие сосудистых пучков левой боковой и центральной долей печени с помощью нетравматичного микрососудистого зажима. Кровоснабжение вышеуказанных долей паренхимы печени прерывали на 40 минут. За ишемическим периодом следовала фаза реперфузии длительностью 180 минут, которую отсчитывали с момента снятия зажимов. В нашем эксперименте использовали частичную тепловую ишемию, которая приводит к меньшим повреждениям, чем полная ишемия печени, благодаря сохранению кровотока в правой и хвостатой долях, и позволяет пролонгировать проведение эксперимента более 20 минут без дополнительных хирургических манипуляций по созданию шунтов для сброса крови из системы воротной вены [4].

При выполнении эксперимента все животные (самцы половозрелых белых крыс, $n = 70$) были разделены на семь групп (по десять особей в каждой): пять опытных групп, группу сравнения и контрольную группу. Контрольная группа (1-я группа) включала ложнооперированных особей, которым не осуществляли моделирование ишемии и реперфузии печени. В группу сравнения (2-я группа) включались животные с воссозданием ишемии-реперфузии (40 минут ишемии частичной — 180 минут реперфузии). Перед опытом крысам вводили физиологический раствор. Лабораторным животным 3–7 групп моделировали патологический процесс после введения выбранных метаболитов: 3-я группа животных получала ДХА 300 мг/кг, 4-я группа — липоевую кислоту (ЛК) 120 мг/кг, 5 группа — кокарбоксилазу (КК) 200 мг/кг, 6-я группа — ДХА и ЛК (в вышеуказанных дозах), 7-я группа крыс — ДХА и КК (в вышеуказанных дозах). Разведение применяемых реактивов готовили

с использованием стерильного физиологического раствора. Введение растворов препаратов осуществляли внутривенно в количестве 1 мл.

Биоматериал (кровь из каудальной полой вены в пробирках с гепарином натрия), который был отобран через три часа после восстановления тока крови в постишемической ткани печени, центрифугировали с использованием Centrifuge 5424 R (Eppendorf, Германия) при $t = +4$ °С в течение 15–20 минут. Данные активности аланинтрансаминазы (АЛТ) и аспартаттрансаминазы (АСТ) определяли в плазме крови животных на автоматическом биохимическом анализаторе Super Z (Китай) с помощью наборов реагентов Randox (Великобритания). В плазме крови крыс также измеряли уровень общей антиоксидантной активности с использованием железовосстанавливающего метода (FRAP), а в эритроцитарной суспензии было определено содержание ТБК-реактивных продуктов и концентрация восстановленного глутатиона [2].

В статье представлены результаты научного исследования вышеперечисленных показателей в формате среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего значения. Количественные переменные соизмерялись с применением непараметрического критерия Манна – Уитни для двух независимых выборок. Для сравнения более трех независимых групп был применен критерий Краскела – Уоллиса. Любое экспериментальное значение $p < 0,05$ расценивалось как статистически значимое. Анализ полученных данных выполнялся с использованием статистического программного пакета для Windows Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Результаты исследования

Для оценки эффективности влияния используемых препаратов на печень в условии моделирования ИРП нами были исследованы некоторые биохимические показатели, характеризующие степень цитолиза гепатоцитов, определены показатели активности аминотрансфераз, являющиеся чувствительными индикаторами повреждения клеток печени, а также некоторые параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса, которые также хорошо отражают функциональное состояние органа и наличие системных метаболических нарушений [4]. При формировании экспериментальной модели с периодом ишемии 40 минут и последующей 180-минутной реперфузией, наблюдалось увеличение значений маркеров цитолиза у испытуемых животных. Уровни активности АСТ во второй группе сравнения выросли в 19 раз относительно значений в группе ложнопериорированных крыс без моделирования ИРП печени (табл. 1). Активность АЛТ была статистически значимо увеличена более чем в 15 раз.

Таблица 1

**Влияние метаболических цитопротекторов
на выраженность цитолитического синдрома при экспериментальном
моделировании ишемически-реперфузионного повреждения печени**

Группы	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л
1-я (контрольная), $n = 10$	$38,21 \pm 1,50$	$37,79 \pm 1,48$
2-я (сравнения), $n = 10$	$669,95 \pm 23,11^*$	$714,22 \pm 8,18^*$
3-я (ДХА), $n = 10$	$347,04 \pm 10,24^\wedge$	$346,63 \pm 5,36^\wedge$
4-я (ЛК), $n = 10$	$631,13 \pm 16,33$	$657,5 \pm 17,10$
5-я (КК), $n = 10$	$684,94 \pm 17,28$	$681,97 \pm 18,99$
6-я (ДХА + ЛК), $n = 10$	$567,10 \pm 22,20$	$556,93 \pm 18,59$
7-я (ДХА + КК), $n = 10$	$454,45 \pm 21,13$	$446,57 \pm 16,57$

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия при сравнении со значением показателя 1-й группы; \wedge — статистически значимые ($p < 0,05$) различия при сравнении со значением показателя 2-й группы. Сокращения: ДХА — дихлорацетат натрия, ЛК — липоевая кислота, КК — кокарбоксилаза.

Как показано в таблице 1, у экспериментальных животных, получавших кокарбоксилазу в дозировке 200 мг/кг, не регистрировалось значительных различий в уровнях активности АЛТ и АСТ относительно аналогичных показателей в группе сравнения. Значения печеночных маркеров в плазме крови крыс, которым предварительно вводили ЛК в дозировке 120 мг/кг, были снижены также несущественно, всего на 5–9 % относительно группы сравнения. Комбинированное введение лабораторным животным 7-й группы КК и ДХА показало уменьшение содержания трансаминаз: так, активность АЛТ была снижена на 31 %, активность АСТ — на 37 % относительно значений соответствующих маркеров животных второй группы.

За последние годы были отмечены антиоксидантные свойства кокарбоксилазы, содержащей тиаминпирофосфат, применяемой в нашей работе, а также связь поражений печени с метаболизмом этого кофермента, основанном на фосфорилировании в печени его предшественника — тиамин. Кокарбоксилаза может способствовать повышению выработки антиоксидантов и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН+Н⁺), который необходим для регенерации различных антиоксидантов, например таких как восстановленный глутатион [9]. Поскольку ИРП является патологическим процессом острого характера, использование тиаминпирофосфата — активного метаболита витамина В₁ — считается более эффективным. Однако в нашем исследовании цитопротективных эффектов данного препарата выявлено не было, что продемонстрировано выше отсутствием влияния на выраженность цитолитического синдрома после ИРП печени.

Уровень активности АЛТ и АСТ у крыс, получавших ДХА, был значительно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в других группах животных, включая группу сравнения и опытные группы, что свидетельствует

о наибольшей эффективности данного терапевтического агента. Из литературных данных известно, что ДХА может улучшать гликолиз, снижать окислительный стресс и гибель нейронов, повреждать гематоэнцефалический барьер и способствовать восстановлению окислительного метаболизма за счет ингибирования митохондриальной киназы пируватдегидрогеназы и активации пируватдегидрогеназы, которая является ключевым ферментом, обеспечивающим переход от анаэробного (гликолиза) к аэробному метаболизму глюкозы. Ранее также были получены данные, свидетельствующие о потенциальной цитопротективной активности ДХА на модели ИРП печени [8, 16], однако в нашем исследовании мы попытались дополнительно его усилить за счет использования ЛК или КК. Использование ДХА в клинической практике ограничено токсичностью этого вещества, поэтому перспективные исследования направлены или на поиск других модуляторов пируватдегидрогеназного комплекса, или на снижение токсичности препарата. Одним из таких приемов может быть применение комбинированной терапии при условии сочетания с веществами, потенцирующими эффекты ДХА, что позволило бы использовать его в более низкой концентрации.

Одним из метаболических антиоксидантов, выбранным нами для апробации на модели ИРП печени, была альфа-липоевая кислота, которая является природным дитиолом, мощным восстановителем с низким значением окислительно-восстановительного потенциала. Эффекты данного вещества достаточно давно известны, однако интерес к ее антиоксидантному и гепатопротекторному действию не ослабевает и наблюдается заметный рост числа публикаций, подтверждающих потенциальную терапевтическую пользу ЛК при различных патологических состояниях. Ранее было показано, что липоевая кислота может использоваться для лечения заболеваний печени, таких как цирроз, гепатомегалия при печеночной интоксикации и др. Недавние исследования в клинических испытаниях и на животных показали, что данный дитиол может ослаблять ИРП печени [10, 17]. Более того, на нескольких экспериментальных моделях *in vivo* было показано, что совместное применение липоевой кислоты с некоторыми другими лекарственными средствами оказывает больший защитный эффект, чем любое из этих средств по отдельности [11, 13].

Дополнительное использование кокарбоксилазы или липоевой кислоты совместно с ДХА было обусловлено общими механизмами воздействия на энергетический метаболизм, так как эти соединения также являются кофакторами пируватдегидрогеназного комплекса. Более того, было показано, что введение витамина В₁ вместе с ДХА у больных с злокачественными новообразованиями позволяет добиться лучшей переносимости препарата. Однако в нашем исследовании не было получено доказательств аддитивного или потенцирующего влияния используемых веществ. Комбинация ДХА с КК или ЛК сопровождалась более высоким уровнем цитолиза гепатоцитов, чем при самостоятельном введении активатора пируватдегидрогеназы.

Исследование состояния прооксидантно-антиоксидантной системы выявило снижение содержания восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси на 22 % после ишемии-реперфузии печени, по сравнению с показателями лабораторных животных 1-й группы. Глутатион является одним из самых значимых эндогенных неферментативных антиоксидантов, находящихся внутри клеток. Он способствует защите клеток от гидроксильных радикалов, супероксид-анионов, пероксинитрит-анионов и перекиси водорода [7]. Поэтому снижение его концентрации является чувствительным маркером состояния системы антиоксидантной защиты и сигнализирует о системных нарушениях метаболизма после ИРП печени. Действие используемых энерготропных средств оказывало слабые эффекты на концентрацию глутатиона на фоне моделирования васкулярной эксклюзии печени. В нашем исследовании не было обнаружено статистически значимого различия концентрации глутатиона у крыс 5-й или 7-й групп и группы сравнения ($p > 0,05$). Таким образом, кокарбоксилаза не продемонстрировала ожидаемого позитивного эффекта. Показатели содержания анализируемого трипептида у крыс, которым перед ИРП вводили липовую кислоту, одну или вместе с ДХА, выросли на 9–11 % (табл. 2).

Таблица 2

Влияние метаболических цитопротекторов на состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса при экспериментальном моделировании ишемически-реперфузионного повреждения печени

Группы	ОАОА-FRAP, мМ вит С	ТБК-РП, усл. ед.	Глутатион, мкмоль/мл
1-я (контрольная), $n = 10$	0,44 ± 0,02	0,44 ± 0,02	2,46 ± 0,02
2-я (сравнения), $n = 10$	0,31 ± 0,02	1,00 ± 0,03	1,98 ± 0,04
3-я (ДХА), $n = 10$	0,34 ± 0,02	0,75 ± 0,04	2,14 ± 0,04
4-я (ЛК), $n = 10$	0,54 ± 0,02	0,79 ± 0,04	2,20 ± 0,04
5-я (КК), $n = 10$	0,31 ± 0,01	1,03 ± 0,05	1,97 ± 0,04
6-я (ДХА + ЛК), $n = 10$	0,48 ± 0,02	0,84 ± 0,03	2,19 ± 0,07
7-я (ДХА + КК), $n = 10$	0,32 ± 0,01	0,81 ± 0,03	2,05 ± 0,04

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия при сравнении со значением показателя 1-й группы; ^ — статистически значимые ($p < 0,05$) различия при сравнении со значением показателя 2-й группы. Сокращения: ДХА — дихлорацетат натрия, ЛК — липовая кислота, КК — кокарбоксилаза.

Введение ДХА, несмотря на наиболее выраженный цитопротективный эффект, по данным снижения уровня активности аминотрансфераз, не оказывало существенного влияния на концентрацию глутатиона в эритроцитарной взвеси животных 3-й группы. Это свидетельствует о том, что нет обязательной связи между показателями оксидативного гомеостаза и основными маркерами повреждения тканей и органов, что, в свою очередь, снижает эффективность антиоксидантной терапии в определенных случаях.

Моделирование ИРП печени у крыс сопровождалось также снижением железовосстанавливающей способности плазмы крови на 28 %. Аналогичные

результаты, практически соответствующие данным группы сравнения, были получены в крови животных 3, 5 и 7-й групп. Ожидаемо наиболее высокие показатели наблюдались у крыс, которым предварительно вводили ЛК. Она является мощным метаболическим антиоксидантом широкого спектра действия и играет важную роль в защите клеток и удалении свободных радикалов [13].

Анализ продукции и накопления ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) продемонстрировал, что моделирование 40-минутной ишемии с последующей 180-минутной реперфузией приводит к увеличению данного показателя в 2,4 раза ($p < 0,05$). У животных 5-й группы, которым вводили раствор кокарбоксылазы до ИРП, рассматриваемый показатель соответствовал 2-й группе. Активность продуктов окислительных модификаций биомолекул в крови крыс 4, 6 и 7-й групп была снижена на 20 % относительно значения аналогичного биомаркера животных группы сравнения. Использование ДХА у 3-й группы опытных животных также сопровождалось уменьшением уровня ТБК-РП на 28 % (см. табл. 2).

Интересно, что использование ДХА никак не поддерживало систему антиоксидантной защиты, что продемонстрировано низким уровнем железовосстанавливающей способности плазмы крови и концентрации глутатиона в эритроцитах, однако наблюдалось сглаживание последствий интенсификаций свободнорадикальных процессов по данным накопления меньшего количества продуктов липопероксидации. Более того, это приводило к наиболее выраженному цитопротективному действию. Очевидно, что для реализации цитопротективного и гепатопротекторного действия недостаточно исключительно высокой антиоксидантной активности, здесь необходимы также косвенные механизмы, которые включают в себя элементы снижения интенсивности окислительного стресса. Поэтому перспективным направлением лабораторного мониторинга повреждений печени или эффективности гепатопротекторной терапии является дополнительное использование маркеров свободнорадикальных повреждений, таких как ТБК-реактивные продукты, малоновый диальдегид, 8-оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозин, остатки битирозина и др.

Заключение

Оценка возможности коррекции патобиохимических нарушений при экспериментальном ишемически-реперфузионном повреждении печени не продемонстрировала значительных преимуществ комбинированного применения раствора дихлорацетата натрия с раствором кокарбоксылазы или липоевой кислоты. Анализ изменений прооксидантно-антиоксидантного баланса в этих условиях позволяет сделать вывод о низком потенциале использования прямых антиоксидантов для коррекции ишемически-реперфузионного синдрома, хотя определение маркеров окислительного стресса может быть ценной стратегией лабораторного мониторинга повреждения печени.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Даниленко Л. М., Покровский М. В., Татаренкова И. А., Елагин В. В., Братчиков О. И. Фармакологическое прекондиционирование с ресвератролом при ишемических/реперфузионных повреждениях миокарда: роль оксида азота // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. Т. 155. № 6. С. 35–38.
2. Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник. СПб.: Интермедика, 2002. 600 с.
3. Маслов Л. Н., Нарыжная Н. В., Подоксенов Ю. К., Прокудина Е. С., Горбунов А. С., Жанг И., Пей Ж. М. Активные формы кислорода — триггеры и медиаторы повышения устойчивости сердца к действию ишемии-реперфузии // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2015. Т. 101. № 1. С. 3–24.
4. Попов К. А., Денисова Я. Е., Столярова А. Н., Азимов Э. А., Есауленко Е. Е., Быков М. И., Балачевская О. В., Басов А. А. Динамика изменений показателей окислительно-гомеостаза в процессе реперфузии печени крыс после васкулярной эксклюзии // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021. Т. 11. № 2. С. 40–45. <https://doi.org/10.37279/2224-6444-2021-11-2-40-46>
5. Попов К. А., Денисова Я. Е., Быков И. М., Цымбалюк И. Ю., Ермакова Г. А., Завгородняя А. Г., Шевченко А. С. Роль пируватдегидрогеназного комплекса в развитии ишемически-реперфузионного синдрома // Кубанский научный медицинский вестник. 2022. Т. 29 (4). С. 75–93. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-75-93>
6. Патобиохимия ишемически-реперфузионных повреждений печени: монография / под ред. К. А. Попова, И. М. Быкова. Краснодар: Качество, 2023. 212 с.
7. Ходосовский М. Н. Коррекция окислительных повреждений при синдроме ишемии-реперфузии печени // Журнал ГрГМУ. 2016. № 4. С. 20–25.
8. Цымбалюк И. Ю., Мануйлов А. М., Попов К. А., Басов А. А. Метаболическая коррекция дихлорацетатом натрия ишемически-реперфузионного повреждения при сосудистой изоляции печени в эксперименте // Новости хирургии. 2017. Т. 25. № 5. С. 447–453. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2017.5.447>
9. Altuner D., Cetin N., Suleyman B., Aslan Z., Hacimuftuoglu A., Gulaboglu M., Isaoglu N., Demiryilmaz I., Suleyman H. Effect of thiamine pyrophosphate on ischemia-reperfusion induced oxidative damage in rat kidney // Indian J Pharmacol. 2013. Vol. 45 (4). P. 339–343. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.115005>
10. Ding Y., Zhang Y., Zhang W., Shang J., Xie Z., Chen C. Effects of Lipoic Acid on Ischemia-Reperfusion Injury // Oxid. Med. Cell. Longev. 2021. P. 5093216. <https://doi.org/10.1155/2021/5093216>
11. Farag M. M., Ahmed S. M., Elhadidy W. F., Rashad R. M. Superior protective effects of febuxostat plus alpha-lipoic acid on renal ischemia/reperfusion-induced hepatorenal injury in rats // Saudi J Kidney Dis Transpl. 2019. Vol. 30 (6). P. 1364–1374. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.275480>
12. Lee E. J., Hwang H. J., Ko J. S., Park M. Effects of Extracellular Calcium Concentration on Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model // Exp Clin Transplant. 2024. Vol. 22 (2). P. 120–128. <https://doi.org/10.6002/ect.2023.0307>
13. Ren Y., Wang L. H., Deng F. S., Li J. S., Jiang L. Protective effect and mechanism of alpha-lipoic acid on partial hepatic ischemia-reperfusion injury in adult male rats // Physiol Res. 2019. Vol. 68 (5). P. 739–745. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934095>

14. Yilmaz A. H., Dogan U., Özgül H., Uzmay Y., Ellidag H. Y., Yildirim S., Aslaner A. Effect of ischemia-reperfusion injury on elafin levels in rat liver // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2024. Vol. 30 (2). P. 80–89. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2024.32728>
15. Zhang M., Liu Q., Meng H., Duan H., Liu X., Wu J., Gao F., Wang S., Tan R., Yuan J. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets // *Signal Transduct Target Ther.* 2024. Vol. 9 (1). P. 12. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01688-x>
16. Zhao X., Li S., Mo Y., Li R., Huang S., Zhang A., Ni X., Dai Q., Wang J. DCA Protects against Oxidation Injury Attributed to Cerebral Ischemia-Reperfusion by Regulating Glycolysis through PDK2-PDH-Nrf2 Axis // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2021. Vol. 11. P. 1–12. <https://doi.org/10.1155/2021/5173035>
17. Zhu C., Wang Y., Li Y., Wang T., Ye F., Su W., Chen T., Zhang C., Xiong L. Discovery of neuroprotective Agents: Potent, brain Penetrating, lipoxic acid derivatives for the potential treatment of ischemic stroke by regulating oxidative stress and inflammation — a Preliminary study // *Bioorg Chem.* 2024. Vol. 147. P. 107339. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107339>

References

1. Danilenko L. M., Pokrovsky M. V., Tatarenkova I. A., Elagin V. V., Bratchikov O. I. Pharmacological preconditioning of resveratrol in ischemic/reperfusion injury: the role of nitric oxide. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2015;155(6):35–38. (In Russ.).
2. Karpishchenko A. I. Handbook. Medical Laboratory Technology. SPb.: Intermedika, 2002. 600 p. (In Russ.).
3. Maslov L. N., Naryzhnaia N. V., Podoksenov Yu. K., Prokudina E. C., Gorbunov A. S., Zhang I., Pei J. M. Reactive oxygen species are triggers and mediators of an increase in cardiac tolerance to impact of ischemia-reperfusion. *Russ. J. Physiol.* 2015;101(1):3–24. (In Russ.).
4. Popov K. A., Denisova Ya. E., Stolyarova A. N., Azimov E. A., Esaulenko E. E., Bykov M. I., Balachevskaya O. V., Basov A. A. Dynamics of changes in oxidative homeostasis parameters during rat liver reperfusion after vascular exclusion. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2021;11(2):40–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.37279/2224-6444-2021-11-2-40-46>
5. Popov K. A., Denisova Y. E., Bykov I. M., Tsybalyuk I. Y., Ermakova G. A., Zavorodnyaya A. G., Shevchenko A. S. The Role of the Pyruvate Dehydrogenase Complex in the Development of Ischemic-Reperfusion Syndrome. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2022;29(4):75–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-75-93>
6. Patobiochemistry of liver ischemia-reperfusion injury: Monograph / edited by K. A. Popov, I. M. Bykov. Krasnodar: Kachestvo, 2023. 212 p. (In Russ.).
7. Khodosovsky M. N. Correction of oxidative damages during hepatic ischemia-reperfusion syndrome. *Journal GrSMU.* 2016;(4):20–25. (In Russ.).
8. Tsybalyuk I. Y., Manuilov A. M., Popov K. A., Basov A. A. Metabolic correction of the ischemia-reperfusion injury with sodium dichloroacetate in vascular isolation of the liver in experiment. *Novosti Khirurgii.* 2017;25(5):447–453. (In Russ.). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2017.5.447>
9. Altuner D., Cetin N., Suleyman B., Aslan Z., Hacimuftuoglu A., Gulaboglu M., Isaoglu N., Demiryilmaz I., Suleyman H. Effect of thiamine pyrophosphate on ischemia-reperfusion induced oxidative damage in rat kidney // *Indian J Pharmacol.* 2013;45(4):339–343. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.115005>

10. Ding Y., Zhang Y., Zhang W., Shang J., Xie Z., Chen C. Effects of Lipoic Acid on Ischemia-Reperfusion In-jury. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021. P. 5093216. <https://doi.org/10.1155/2021/5093216>
11. Farag M. M., Ahmed S. M., Elhadidy W. F., Rashad R. M. Superior protective effects of febuxostat plus alpha-lipoic acid on renal ischemia/reperfusion-induced hepatorenal injury in rats. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30(6):1364–1374. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.275480>
12. Lee E. J., Hwang H. J., Ko J. S., Park M. Effects of Extracellular Calcium Concentration on Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model. *Exp Clin Transplant.* 2024;22(2):120–128. <https://doi.org/10.6002/ect.2023.0307>
13. Ren Y., Wang L. H., Deng F. S., Li J. S., Jiang L. Protective effect and mechanism of alpha-lipoic acid on partial hepatic ischemia-reperfusion injury in adult male rats. *Physiol Res.* 2019;68(5):739–745. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934095>
14. Yilmaz A. H., Dogan U., Özgül H., Uzmay Y., Ellidag H. Y., Yildirim S., Aslaner A. Effect of ischemia-reperfusion injury on elafin levels in rat liver. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2024;30(2):80–89. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2024.32728>
15. Zhang M., Liu Q., Meng H., Duan H., Liu X., Wu J., Gao F., Wang S., Tan R., Yuan J. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):12. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01688-x>
16. Zhao X., Li S., Mo Y., Li R., Huang S., Zhang A., Ni X., Dai Q., Wang J. DCA Protects against Oxidation Injury Attributed to Cerebral Ischemia-Reperfusion by Regulating Glycolysis through PDK2-PDH-Nrf2 Axis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2021;11:1–12. <https://doi.org/10.1155/2021/5173035>
17. Zhu C., Wang Y., Li Y., Wang T., Ye F., Su W., Chen T., Zhang C., Xiong L. Discovery of neuroprotective Agents: Potent, brain Penetrating, lipoic acid derivatives for the potential treatment of ischemic stroke by regulating oxidative stress and inflammation — a Preliminary study. *Bioorg Chem.* 2024;147:107339. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107339>

Информация об авторах / Information about the authors:

Столярова Анжела Николаевна — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

Stolyarova Angela Nikolaevna — Assistant of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

anzhelika.stolyarova.94@mail.ru

Есауленко Елена Евгеньевна — доктор биологических наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

Esaulenko Elena Evgenievna — Doctor of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

esaulenkoe@bk.ru

Шевченко Алексей Станиславович — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

Shevchenko Alexey Stanislavovich — Assistant of the Department of the Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

forester5858@mail.ru

Попов Константин Андреевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

Popov Konstantin Andreevich — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

naftalin444@mail.ru