

УДК 616.36-005.4-08:547

DOI: 10.24412/2076-9091-2024-456-32-43

Яна Евгеньевна Тимошенко¹,
Елена Евгеньевна Есауленко²,
Игорь Юрьевич Цымбалюк³,
Алексей Станиславович Шевченко⁴

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

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ ХЕЛАТОТЕРАПИИ С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ ПАТОБИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Аннотация. Учитывая прооксидантный эффект Fe^{2+} в плазме крови и его активное резервирование в гепатоцитах, можно было бы ожидать высокого уровня результативности хелатотерапии для коррекции ишемически-реперфузионного поражения печени. Целью экспериментального исследования являлась сравнительная оценка протективного действия селективного и неселективного хелаторов ионов металлов при ишемии-реперфузии печени крыс.

Исследование было проведено на десяти группах крыс (по 10 особей в каждой): первая группа — контрольная, пять групп животных — с моделированием частичной сосудистой изоляции печени продолжительностью 40 минут и последующим отбором крови через 5, 30, 60, 120 или 180 минут после восстановления кровотока, и четыре группы — опытные, которым перед ишемией вводили по 0,5 мл физиологического раствора, 0,2 % раствора этилендиаминтетраацетата натрия (ЭДТА), 0,4 % раствора ЭДТА, раствор дефероксамина в дозировке 50 мг/кг.

Концентрация сывороточного Fe^{2+} , доступного для определения после моделирования ишемически-реперфузионного поражения органа в течение 180 минут, изменений не претерпевала. В этот период возрастало содержание ферритина в сыворотке крови с пиковой концентрацией в 10–13 раз через 60 минут после восстановления тока крови. Модуляция уровня лабильного железа в условиях окислительного стресса представляет собой потенциальную терапевтическую стратегию для предотвращения неспецифического окислительного повреждения. Введение дефероксамина сопровождалось снижением уровня аланинаминотрансферазы в 2,1 раза, аспаратаминотрансферазы — в 2,6 раза, а лактатдегидрогеназы — в 2,3 раза в сравнении с группой, получавшей физиологический раствор. Введение 0,2 % раствора ЭДТА оказывало менее выраженный протективный эффект. Защитное действие хелаторов, в особенности дефероксамина, сопровождалось нормализацией лабораторных показателей окислительного стресса, который выступает в роли ведущего патобиохимического звена в реализации ишемически-реперфузионного синдрома.

Определение цитопротективной активности хелаторов ионов металлов в условии моделирования частичной ишемии-реперфузии печени наглядно продемонстрировало преимущество селективного хелатора ионов железа — дефероксамина, — перед неселективным ЭДТА.

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, печень, хелаторы, этилендиаминтетрауксусная кислота, дефероксамин

UDC 616.36-005.4-08:547

DOI: 10.24412/2076-9091-2024-456-32-43

Yana Evgenievna Timoshenko¹,
Elena Evgenievna Esaulenko²,
Igor Yurievich Tsybalyuk³,
Alexey Stanislavovich Shevchenko⁴

^{1, 2, 3, 4} *Kuban State Medical University,
Krasnodar, Russia*

POSSIBILITIES OF USING SELECTIVE CHELATION THERAPY TO CORRECT PATHOBIOCHEMICAL CHANGES IN EXPERIMENTAL ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY OF THE LIVER

Abstract. Considering the prooxidant effect of Fe²⁺ in blood plasma and its active reservation in hepatocytes, one could expect a high level of effectiveness of chelation therapy for the correction of ischemia-reperfusion liver injury. The aim of the experimental study was a comparative assessment of the protective effect of selective and non-selective metal ion chelators in ischemia-reperfusion of the rat liver.

The study was conducted on ten groups of rats (10 animals in each): the first group was a control group, five groups of animals with modeling of partial vascular isolation of the liver for 40 minutes and subsequent blood sampling 5, 30, 60, 120 or 180 minutes after blood flow restoration, and four groups were experimental, which were administered 0.5 ml of: physiological solution, 0.2 % sodium EDTA solution, 0.4 % sodium EDTA solution, deferoxamine solution at a dosage of 50 mg/kg before ischemia.

The concentration of serum Fe²⁺, available for determination after modeling ischemia-reperfusion damage to the organ for 180 minutes, did not change. During this period, the content of ferritin in the blood serum increased with a peak concentration of 10–13 times 60 minutes after blood flow restoration. Modulation of labile iron levels under oxidative stress conditions is a potential therapeutic strategy for preventing non-specific oxidative damage. Deferoxamine administration was accompanied by a 2.1-fold decrease in alanine aminotransferase, 2.6-fold decrease in aspartate aminotransferase, and 2.3-fold decrease in lactate dehydrogenase compared to the saline group. Administration of 0.2 % EDTA solution had a less pronounced protective effect. The protective effect of chelators, especially deferoxamine, was accompanied by normalization of laboratory parameters of oxidative stress, which acts as a leading pathobiochemical link in the implementation of ischemia-reperfusion syndrome.

Determination of the cytoprotective activity of metal ion chelators under conditions of modeling partial liver ischemia-reperfusion clearly demonstrated the advantage of the selective iron ion chelator, deferoxamine, over the non-selective EDTA.

Keywords: ischemia, reperfusion, liver, chelators, ethylenediaminetetraacetic acid, deferoxamine

Введение

Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) печени представляет собой последовательность клеточных и гуморальных процессов, которые в конечном счете приводят к гибели паренхиматозных и непаренхиматозных клеток органа [12]. Ишемия, частичное или полное ограничение кровотока, приводит к недостаточному снабжению кислородом, способствует снижению концентрации питательных веществ и накоплению метаболитических продуктов в пораженном органе [1]. Хотя реперфузия жизненно важна для спасения ишемизированных тканей, как ни парадоксально, она также усугубляет их повреждение в зависимости от продолжительности и распространенности ИРП [11]. Фазу реперфузии можно разделить на раннюю (< 4 ч) после реоксигенации, и позднюю, представляющую собой длительный постреперфузионный период (4–48 ч) [6]. Повреждение тканей происходит как на ранней, так и на поздней фазе, но на последней стадии оно является более серьезным. Реперфузионное повреждение возникает в различных органах и способствует заболеваемости и смертности при широком спектре заболеваний, включая инфаркт миокарда, цереброваскулярные заболевания, геморрагический шок, резекцию и трансплантацию печени [13, 14].

Патофизиологию ишемически-реперфузионного повреждения печени можно также рассматривать в рамках обсуждения молекулярных событий в отдельных фазах. Ишемия является первоначальным повреждением органа, которое, хотя и неплохо переносится печенью, но запускает выработку молекул, необходимых для индукции реперфузионного повреждения. Во время этой фазы клетками печени стимулируется внутриклеточная продукция ксантиноксидазы и НАДФН-оксидазы [7]. Сразу после реперфузии можно обнаружить активные формы оксидантов, вызывающие окислительный стресс в печени, а также в отдаленных органах [15]. Активные формы кислорода (АФК) активируют клетки Купфера, способствуя дальнейшему развитию окислительного стресса, а также выработке цитокинов [3].

С момента описания реакции Фентона (1894) множество исследований было сосредоточено на роли железа в патобиохимии окислительного стресса [2]. Как оказалось, железо играет важную роль в образовании АФК. В попытке устранить этот эффект и защитить ткани от повреждений, вызванных АФК, исследовали влияние хелатотерапии [3, 10]. Хелатирующие железо вещества, такие как дефероксамин и натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, использовались для того, чтобы ингибировать выработку АФК в различных органах,

включая печень [8]. Многие эксперименты также подтвердили положительный эффект данных препаратов при ишемии сердца и головного мозга. Исследования показали, что дефероксамин улучшает микроциркуляцию в печени за счет выработки TNF- α , также было отмечено уменьшение повреждения легких у животных после ИРП [5]. Группа исследователей из Кореи подтвердили ослабление ИРП за счет интракоронарного введения хелатирующего агента — этилендиаминтетрацетата натрия (ЭДТА) при инфаркте миокарда [4]. Этилендиаминтетрауксусная кислота снижает содержание кальция в тканях и облегчает выведение Ca^{2+} с мочой, концентрация которого увеличивается вследствие ИРП [9]. Учитывая прооксидантную роль железа и его активное запасание в печени, можно было бы ожидать высокую эффективность хелаторов для коррекции ИРП печени [12].

Целью экспериментального исследования являлась сравнительная оценка протективного действия селективного и неселективного хелаторов ионов металлов при ИРП печени крыс.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнялись на нелинейных белых половозрелых самцах крыс ($n = 100$) весом 200–250 грамм. При планировании исследования были сформированы 11 групп лабораторных животных. Из них 6 групп крыс (по 10 особей в каждой группе) составили контрольную группу (ложнооперированные животные без моделирования ИРП печени) и 5 групп крыс, которым после выполнения срединной лапаротомии моделировали 40-минутную частичную сосудистую изоляцию печени путем наложения зажима на сосудистые ножки, питающие левую боковую и центральную доли органа. Забирали биоматериал (кровь из каудальной хвостовой вены) через 5, 30, 60, 120 и 180 минут после восстановления кровотока у животных 2–6-й групп соответственно. В сыворотке крови животных определяли концентрацию сывороточного железа, ферритина. В эритроцитарной взвеси — тиобарбитуровой кислоты (ТБК) — реактивные продукты, активность каталазы и глутатион.

Для оценки протективного действия хелаторов ионов металлов с переменной валентностью были дополнительно сформированы еще четыре группы крыс (по 10 животных в каждой группе), которым перед моделированием ИРП печени вводили: 0,5 мл физиологического раствора (7-я группа); 0,5 мл 0,2 % раствора ЭДТА (8-я группа); 0,5 мл 0,4 % раствора ЭДТА (9-я группа) или раствор дефероксамина (Desferal 500 мг, Novartis) в пересчете на дозировку 50 мг/кг (10-я группа). Моделирование патологического процесса включало выполнение 40-минутной частичной ишемии с последующим 180-минутным периодом реперфузии и отбора крови из каудальной полой вены. В сыворотке крови определяли уровни активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общей антиоксидантной активности (железавосстанавливающая способность (FRAP)),

в эритроцитарной взвеси выявляли активность каталазы, содержание глутатиона и ТБК-реактивных продуктов (продукты липопероксидации). Проведение работ было одобрено независимым этическим комитетом КубГМУ (протокол № 80 от 27.09.2019).

Статистические методы исследования включали программы AnalystSoft Inc., StatPlus версия 7. Данные в работе были представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения в каждой группе и проанализированы с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований и обсуждение

В результате экспериментального исследования были выявлены изменения маркеров обмена Fe^{2+} в ранние сроки реперфузии после частичной 40-минутной сосудистой изоляции печени крыс. При исследовании было выявлено, что в сыворотке крови животных 2–6-й групп после реперфузии содержание сывороточного железа статистически значимых изменений не претерпевает, вопреки гипотезе о высвобождении этого иона пропорционально повреждению паренхимы печени. При этом увеличение длительности реперфузии привело к повышению концентрации ферритина в сыворотке крови. После 5 минут реперфузии концентрация ферритина была увеличена в 6,0 раз, спустя 30 минут после восстановления кровотока — уже в 9,6 раза. Продолжение наблюдений за сывороточным уровнем ферритина продемонстрировало сохранение уровня анализируемого лабораторного показателя в пределах значений, достигнутых к 60-й минуте реперфузии (табл. 1). В гепатоцитах лабильное железо находится в основном в лизосомах, митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме, менее высокие концентрации присутствуют в цитоплазме и ядре. Большая часть внутриклеточного железа связана с белком ферритином и в таком виде недоступна для участия в реакциях типа Фентона с H_2O_2 или с другими гидропероксидами. По изменению уровня ферритина можно судить о способности гомеостатических механизмов биологических жидкостей контролировать разрушительное воздействие окислительного стресса [2]. Кроме того, как белок острой фазы, ферритин увеличивается в крови также в случаях воспаления или инфекции, что должно опосредовать снижение уровня лабильного железа в клетках и, как следствие, предотвращение вредных эффектов окислительного стресса. Таким образом, модуляция уровня лабильного железа в условиях окислительного стресса представляет собой потенциальную терапевтическую стратегию для предотвращения неспецифического окислительного повреждения. Это можно модулировать не только изменением уровня эндогенного ферритина, но и фармакологическими средствами, используя экзогенное введение соответствующих хелатирующих агентов для связывания ионов железа.

Таблица 1

Изменения маркеров обмена Fe^{2+} в ранние сроки реперфузионного периода после частичной ишемии печени у крыс

Длительность реперфузии, мин	Сывороточное железо, мкмоль/л	Ферритин, нг/мл
0 (1-я группа) ($n = 10$)	26,84 ± 1,80	45,81 ± 3,15
5 (2-я группа) ($n = 10$)	24,18 ± 1,38	264,93 ± 17,45*
30 (3-я группа) ($n = 10$)	25,21 ± 1,53	416,24 ± 22,52*
60 (4-я группа) ($n = 10$)	26,78 ± 1,56	242,32 ± 24,70*
120 (5-я группа) ($n = 10$)	27,08 ± 1,34	552,22 ± 23,45
180 (6-я группа) ($n = 10$)	24,91 ± 1,49	504,06 ± 22,50

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия при сравнении с данными, полученными в предыдущей группе с меньшей длительностью реперфузии.

Для определения воздействия хелатотерапии на выраженность цитолитического синдрома при моделировании ИРП были оценены маркеры цитолитического синдрома — активность аланинаминотрансаминазы, аспаргатаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы в плазме крови крыс 7–10-й групп. В результате эксперимента было выявлено, что предварительное введение 0,5 мл 0,2 % раствора ЭДТА сопровождалось снижением активности аланинаминотрансаминазы в 1,5 раза, аспаргатаминотрансферазы — в 1,9 раз, лактатдегидрогеназы — в 1,4 раза, по сравнению с 7-й группой животных, которым вводили 0,5 мл физиологического раствора перед ИРП печени (табл. 2). Увеличение дозировки натриевой соли ЭДТА в 2 раза привело к заметно меньшему снижению уровня ферментов. Так, в 9-й группе крыс активность АЛТ была снижена в 1,2 раза, а АСТ и ЛДГ — в 1,1 раза относительно значений соответствующих показателей крыс 7-й группы. Такой обратный дозозависимый эффект может быть обусловлен неселективным связыванием ионов железа и увеличением токсичности препарата ввиду связывания других ионов металлов, прежде всего кальция и магния.

Таблица 2

Влияние хелатотерапии на выраженность цитолитического синдрома при моделировании ишемически-реперфузионного поражения печени экспериментальных животных

Группы	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	ЛДГ, ед/л
7-я группа (физраствор) ($n = 10$)	881,13 ± 110,03	1019,27 ± 163,43	2056,8 ± 364,82
8-я группа (ЭДТА 0,2 %) ($n = 10$)	481,65 ± 28,06*	438,45 ± 20,73*	1009 ± 49,34*
9-я группа (ЭДТА 0,4 %) ($n = 10$)	594,76 ± 41,12	683,36 ± 38,69	1249 ± 89,14
10-я группа (дефероксамин) ($n = 10$)	346,64 ± 30,16*	320,67 ± 19,23*	650,4 ± 46,13*

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия при сравнении с данными 1-й группы.

Наиболее значительные изменения уровня анализируемых ферментов были установлены при введении дефероксамина. Так, АЛТ был ниже в 2,1 раза, АСТ — в 2,6 раза, а ЛДГ — в 2,3 раза, по сравнению с показателями 7-й группы экспериментальных крыс. Такие отклонения показывают, что специфичный хелатор ионов железа дефероксамин эффективнее анализируемых хелатирующих агентов снижает концентрацию трансаминаз при лизисе клеток печени, вызванном ишемией и реперфузией органа, и, соответственно, имеет предпочтения при выборе в качестве средства для фармакологического preconditionирования.

Анализ изменений прооксидантно-антиоксидантного баланса в условии моделирования ИРП печени продемонстрировал активацию процессов перекисного окисления липидов в зависимости от длительности реперфузионной фазы. Это проявлялось в первую очередь ростом концентрации продуктов липопероксидации в эритроцитарной взвеси крыс. Так, спустя 5 минут реперфузии уровень ТБК-реактивных продуктов увеличился всего на 20 %, однако это может быть связано с задержкой вымывания продуктов измененного метаболизма из поврежденной паренхимы органа и недостатком 5 минут для реализации этого процесса. Однако уже спустя 30 минут после восстановления кровотока анализируемый маркер в крови был увеличен в 2,1 раза, а пик наблюдался спустя 60 минут — в 2,8 раза (табл. 3). Далее вплоть до 180 минуты поддерживался высокий уровень анализируемого показателя.

Таблица 3

Изменения маркеров прооксидантно-антиоксидантного баланса в ранние сроки реперфузионного периода после частичной ишемии печени у крыс

Длительность реперфузии, мин	ТБК-РП, усл. ед.	Глутатион, мкмоль/мл	Каталаза, моль/(л*мин)
0 (1-я группа) (n = 10)	0,42 ± 0,01	2,46 ± 0,02	28,41 ± 0,32
5 (2-я группа) (n = 10)	0,51 ± 0,02*	2,53 ± 0,08	23,24 ± 1,01*
30 (3-я группа) (n = 10)	0,92 ± 0,03*	2,85 ± 0,06	23,45 ± 1,29
60 (4-я группа) (n = 10)	1,19 ± 0,05*	2,43 ± 0,05*	26,42 ± 1,80
120 (5-я группа) (n = 10)	1,07 ± 0,05	1,90 ± 0,04*	14,46 ± 1,67*
180 (6-я группа) (n = 10)	0,96 ± 0,03	2,01 ± 0,03	20,33 ± 1,53*

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия при сравнении с данными, полученными в предыдущей группе с меньшей длительностью реперфузии.

Активность каталазы — фермента второй линии антиоксидантной защиты — изменялась противоположно концентрации ТБК-реактивных продуктов. Так, у крыс 2-й группы этот параметр был меньше контрольных цифр на 18 %, а у крыс 5-й группы был снижен на 42 % (см. табл. 2). Изменения активности каталазы в эритроцитарной взвеси были не столь значительными, что в некоторой степени отражает распространение патологического процесса на системном уровне, тогда как рост концентрации продуктов липопероксидации

вызван в первую очередь высвобождением их из поврежденного органа. Высокий адаптационный потенциал ферментного звена антиоксидантной системы подтверждается сохранением относительно высокого уровня активности каталазы в пределах контроля спустя 180 минут после завершения ишемической фазы. В некоторой степени это можно считать позитивным прогностическим сигналом для дальнейшего прогрессирования метаболических осложнений и развития полиорганной недостаточности, характерной для наиболее тяжелых форм ИРП печени [15].

Концентрация восстановленной формы глутатиона поддерживалась на высоком уровне, соответствующем контрольному, вплоть до 120 минуты реперфузионной фазы патологического процесса (см. табл. 2). На 120-й минуте после восстановления кровотока по системе воротной вены и печеночных артерий содержание анализируемого трипептида в эритроцитарной взвеси было меньше на 60 % относительно контрольной группы ложнооперированных животных. Однако дальнейшего прогрессирующего снижения данного регулятора редокс гомеостаза не наблюдалось, наоборот, его концентрация имела тенденцию к нормализации, что подтверждает предположения о компенсированном характере окислительного стресса на системном уровне после 40 минут частичной ишемии печени и 180 минут реперфузионной фазы.

Анализ изменений прооксидантно-антиоксидантного баланса в условии ИРП печени и проведения хелатотерапии позволил сделать ряд наблюдений (табл. 4). На фоне введения дефероксамина, который, как было указано выше, оказался наиболее эффективным цитопротектором, наблюдалось поддержание нормального уровня общей антиоксидантной активности, не отличающегося от показателя соответствующего маркера крыс 7-й группы. Аналогично в сыворотке крови животных 8-й группы сохранялся высокий уровень железовосстанавливающей способности, небольшое снижение можно рассматривать лишь как тенденцию, статистически значимых различий выявлено не было. Однако для крыс 9-й группы, у которых защитное действие хелатотерапии, по данным изменений ферментов-маркеров цитолиза гепатоцитов, отсутствовало, было характерно снижение данного лабораторного показателя на 24 %. Концентрация глутатиона в эритроцитах крыс 8–10-й групп сохранялась в пределах контрольных значений, причем наиболее высокий уровень данного показателя был выявлен в плазме крови крыс 10-й группы, которым вводили дефероксамин.

В ходе исследования было выявлено, что уровень продуктов липопероксидации на фоне введения хелаторов имел тенденцию к снижению (см. табл. 4). Так, данный показатель уменьшился в 8-й группе на 28,5 %, в 9-й — на 20,4 %, а в 10-й группе — на 44 %, по сравнению со значением аналогичного параметра крыс 7-й группы. Это наглядно свидетельствует о снижении процессов перекисного окисления липидов после ИРП на фоне хелатотерапии и демонстрирует один из механизмов ее действия, опосредованный, вероятнее всего, связыванием ионов железа.

Таблица 4

Влияние хелатотерапии на параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса при моделировании ишемически-реперфузионного поражения печени животных

Группы	ОАОА-FRAP, мМ вит С	ТБК-РП, усл. ед.	Глутатион, мкмоль/мл	Каталаза, моль/(л*мин)
7-я группа (физраствор) (n = 10)	0,38 ± 0,02	0,96 ± 0,02	2,01 ± 0,03	20,15 ± 1,60
8-я группа (ЭДТА 0,2 %) (n = 10)	0,29 ± 0,01	0,71 ± 0,02*	1,86 ± 0,05	25,63 ± 0,84*
9-я группа (ЭДТА 0,4 %) (n = 10)	0,28 ± 0,01*	0,80 ± 0,03	1,94 ± 0,02	21,15 ± 0,76
10-я группа (дефероксамин) (n = 10)	0,39 ± 0,01	0,54 ± 0,01*	2,18 ± 0,03*	27,32 ± 0,82*

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия при сравнении с данными 1-й группы.

Заключение

Возможности применения селективной хелатотерапии при ишемически-реперфузионном повреждении печени показали, что концентрация доступного определению сывороточного железа после моделирования ИРП печени в течение 180 минут изменений не претерпевает. В этот период в сыворотке крови в 10–13 раз возрастает концентрация ферритина, способного ограничивать участие ионов железа в индукции свободнорадикальных процессов. Определение цитопротективной активности хелаторов ионов металлов в условиях моделирования частичной ишемии и последующей реперфузии печени наглядно продемонстрировало преимущество селективного хелатора ионов железа — дефероксамина — перед неселективным ЭДТА. Повышение дозировки ЭДТА быстро нивелирует протективное действие хелатотерапии, вероятно за счет преобладания эффекта преимущественного связывания ионов кальция и магния в крови. Защитное действие хелаторов, в особенности дефероксамина, сопровождается нормализацией лабораторных показателей окислительного стресса, который выступает в роли ведущего патобиохимического звена в реализации ишемически-реперфузионного синдрома.

Список источников

1. Попов К. А., Быков И. М. Цымбалюк И. Ю., Быков М. И., Азимов Э. А., Столярова А. Н., Тимошенко Я. Е. Патобиохимия ишемически-реперфузионных повреждений печени: монография / под ред. К. А. Попова, И. М. Быкова. Краснодар: Качество, 2023. 212 с.

2. Adel N., Mantawy E. M., El-Sherbiny D. A. Iron chelation by deferasirox confers protection against concanavalin A-induced liver fibrosis: A mechanistic approach // Toxicology and Applied Pharmacology. 2019. Vol. 382, № 1. P. 114748. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114748>

3. Ali F., Abo-Youssef A., Messiha B., Hemeida R. Hepatic Ischemia Reperfusion Injury: Pathophysiology and Therapeutic Strategies // *Pharm. J. of Innovative Drug R&D*. 2016. Vol. 1, № 2. P. 45–61.
4. Arkadopoulos N., Nastos C., Kalimeris K. Iron chelation for amelioration of liver ischemia-reperfusion injury // *Hemoglobin*. 2010. Vol. 34, № 3. P. 265–277. <https://doi.org/10.3109/03630269.2010.484766>
5. Han D., Kang Si.-H., Yoon C.-H., Youn T.-J., Chae I.-H. Attenuation of ischemia-reperfusion injury by intracoronary chelating agent administration // *Scientific reports*. 2022. Vol. 12. № 1. P. 2050. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05479-2>
6. Ikeyama Y., Sato T., Takemura A., Sekine S., Ito K. Hypoxia/reoxygenation exacerbates drug-induced cytotoxicity by opening mitochondrial permeability transition pore: possible application for toxicity screening // *Toxicology In Vitro*. 2020. Vol. 67. P. 104889. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104889>
7. Luo S., Luo R., Deng G., Huang F., Leia Z. Programmed cell death, from liver Ischemia-Reperfusion injury perspective: An overview // *Heliyon*. 2024. Vol. 10. № 13. P. 32480. <https://doi.org/10.3109/03630269.2010.484766>
8. Mantelou A. G., Barbouti A., Goussia A., Zacharioudaki A. Combined administration of membrane-permeable and impermeable iron-chelating drugs attenuates ischemia/reperfusion-induced hepatic injury // *Free Radical Biology and Medicine*. 2022. Vol. 193, № 1. P. 227–237. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.10.266>
9. Nastos C., Kalimeris K., Papoutsidakis N., Tasoulis M.-K., Lykoudis P. M., Theodoraki K., Nastou D., Smyrniotis V., Arkadopoulos N. Global Consequences of Liver Ischemia/Reperfusion Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014:906965. <https://doi.org/10.1155/2014/906965>
10. Nousis L., Kanavaros P., Barbouti A. Oxidative Stress-Induced Cellular Senescence: Is Labile Iron the Connecting Link? // *Antioxidants*. 2023. Vol. 12, № 6. P. 1250. <https://doi.org/10.3390/antiox12061250>
11. Ovalle R. A History of the Fenton Reactions (Fenton Chemistry for Beginners) // *Reactive Oxygen Species*. 2022. Vol. 67. P. 11. <https://doi.org/10.5772/intechopen.99846>
12. Tian C., Wang A., Huang H., Chen Y. Effects of remote ischemic preconditioning in hepatectomy: a systematic review and meta-analysis // *BMC Anesthesiology*. 2024. Vol. 24, № 118. P. 13. <https://doi.org/10.1186/s12871-024-02506-9>
13. Yamada N., Karasawa T., Wakiya T., Sadatomo A., Ito H., Kamata R., Watanabe S., Komada T., Kimura H., Sanada Y., Sakuma Y., Mizuta K., Ohno N., Sata N., Takahashi M. Iron overload as a risk factor for hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplantation: Potential role of ferroptosis // *American Journal of Transplantation*. 2020. Vol. 20, № 6. P. 1606–1618. <https://doi.org/10.1111/ajt.15773>
14. Zdujic P., Bogdanovic A., Djindjic U., Kovac J. D., Basaric D., Zdujic N., Dugalic V. Impact of prolonged liver ischemia during intermittent Pringle maneuver on postoperative outcome following liver resection // *Asian Journal of Surgery*. 2024. Vol. 47, № 8. P. 3485–3491. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2024.03.005>
15. Zhang C. H., Yan Yu.-J., Luo Q. The molecular mechanisms and potential drug targets of ferroptosis in myocardial ischemia–reperfusion injury // *Life Sciences*. 2024. Vol. 340, № 1. P. 122439. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122439>

References

1. Popov K. A., Bykov I. M., Tsybalyuk I. Yu., Bykov M. I., Azimov E. A., Stolyarova A. N., Timoshenko Ya. E. Pathobiochemistry of ischemic-reperfusion liver injuries: monograph / ed. K. A. Popova, I. M. Bykova. Krasnodar: Quality LLC. 2023. 212 p. (In Russ.).
2. Adel N., Mantawy E. M., El-Sherbiny D. A. Iron chelation by deferasirox confers protection against concanavalin A-induced liver fibrosis: A mechanistic approach. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2019;382(1):114748. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114748>
3. Ali F., Abo-Youssef A., Messiha B., Hemeida R. Hepatic Ischemia Reperfusion Injury: Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Pharm. J. of Innovative Drug R&D*. 2016;1(2):45–61.
4. Arkadopoulos N., Nastos C., Kalimeris K. Iron chelation for amelioration of liver ischemia-reperfusion injury. *Hemoglobin*. 2010;34(3):265–277. <https://doi.org/10.3109/03630269.2010.484766>
5. Han D., Kang Si.-H., Yoon C.-H., Youn T.-J., Chae I.-H. Attenuation of ischemia-reperfusion injury by intracoronary chelating agent administration. *Scientific reports*. 2022;12(1):2050. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05479-2>
6. Ikeyama Y., Sato T., Takemura A., Sekine S., Ito K. Hypoxia/reoxygenation exacerbates drug-induced cytotoxicity by opening mitochondrial permeability transition pore: possible application for toxicity screening. *Toxicology In Vitro*. 2020;67:104889. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104889>
7. Luo S., Luo R., Denga G., Huang F., Leia Z. Programmed cell death, from liver Ischemia-Reperfusion injury perspective: An overview. *Heliyon*. 2024;10(13):32480. <https://doi.org/10.3109/03630269.2010.484766>
8. Mantelou A. G., Barbouti A., Goussia A., Zacharioudaki A. Combined administration of membrane-permeable and impermeable iron-chelating drugs attenuates ischemia/reperfusion-induced hepatic injury. *Free Radical Biology and Medicine*. 2022;193(1):227–237. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.10.266>
9. Nastos C., Kalimeris K., Papoutsidakis N., Tasoulis M.-K., Lykoudis P. M., Theodoraki K., Nastou D., Smyrniotis V., Arkadopoulos N. Global Consequences of Liver Ischemia/Reperfusion Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014:906965. <https://doi.org/10.1155/2014/906965>
10. Nouis L., Kanavaros P., Barbouti A. Oxidative Stress-Induced Cellular Senescence: Is Labile Iron the Connecting Link? *Antioxidants*. 2023;12(6):1250. <https://doi.org/10.3390/antiox12061250>
11. Ovalle R. A History of the Fenton Reactions (Fenton Chemistry for Beginners). *Reactive Oxygen Species*. 2022;67:11. <https://doi.org/10.5772/intechopen.99846>
12. Tian C., Wang A., Huang H., Chen Y. Effects of remote ischemic preconditioning in hepatectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiology*. 2024;24(118):13. <https://doi.org/10.1186/s12871-024-02506-9>
13. Yamada N., Karasawa T., Wakiya T., Sadatomo A., Ito H., Kamata R., Watanabe S., Komada T., Kimura H., Sanada Y., Sakuma Y., Mizuta K., Ohno N., Sata N., Takahashi M. Iron overload as a risk factor for hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplantation: Potential role of ferroptosis // *American Journal of Transplantation*. 2020;20(6):1606–1618. <https://doi.org/10.1111/ajt.15773>

14. Zdujic P., Bogdanovic A., Djindjic U., Kovac J. D., Basaric D., Zdujic N., Dugalic V. Impact of prolonged liver ischemia during intermittent Pringle maneuver on postoperative outcome following liver resection. *Asian Journal of Surgery*. 2024;47(8):3485–3491. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2024.03.005>
15. Zhang C. H., Yan Yu.-J., Luo Q. The molecular mechanisms and potential drug targets of ferroptosis in myocardial ischemia–reperfusion injury. *Life Sciences*. 2024;340(1):122439. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122439>

Информация об авторах / Information about the authors:

Тимошенко Яна Евгеньевна — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

Timoshenko Yana Evgenievna — Assistant of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

iana.denisova.1994@mail.ru

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

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

esaulenkoe@bk.ru

Цымбалюк Игорь Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

Tymbalyuk Igor Yuryevich — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

igor_ts@inbox.ru

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

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

forester5858@mail.ru