

УДК 616.36-005-089:615.272]-092.9

## Метаболическая коррекция ишемически-реперфузионного повреждения печени при ее васкулярной эксклюзии в эксперименте

© И.Ю. ЦЫМБАЛЮК, А.М. МАНУЙЛОВ, К.А. ПОПОВ, О.В. ДЬЯКОВ

Кубанский государственный медицинский университет, ул. Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация

**Актуальность.** Поиск и применение средств, обладающих тканевым протекторным действием, с целью повышения потенциала собственной антиоксидантной системы в условиях васкулярной эксклюзии печени, удовлетворяющих практическую медицину, являются актуальной задачей хирургической гепатологии.

**Цель** настоящего исследования заключается в изучении влияния внутрибрюшинного введения дихлорацетата натрия на течение ишемически-реперфузионного синдрома в условиях моделирования васкулярной эксклюзии печени.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 105 нелинейных крысах-самцах, разделенных на 7 групп. Животным после лапаротомии под наркозом вводили интраперитонеально в дозировке 300 мг/кг дихлорацетат натрия, затем пережимали гепатодуоденальную связку на 10, 15 и 20 минут. Группы сравнения были сформированы из животных, подвергавшихся тем же манипуляциям, но без введения дихлорацетата натрия. Контрольную группу составили 15 крыс, которым производилась только лапаротомия. Через 15 минут реперфузии у животных забиралась кровь из каудальной полой вены и печень для лабораторных исследований. В плазме крови определялась активность лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, а также содержание общих тиоловых групп. В эритроцитах и гомогенате печени определялась активность каталазы и супероксиддисмутазы. Для оценки уровня эндотоксикоза исследовалось содержание веществ средней и низкой молекулярных масс в эритроцитах и плазме крови.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе проведенных исследований было установлено, что дихлорацетат натрия существенно снижает проявления цитолитического синдрома. Повышение активности трансаминаз в плазме крови при введении дихлорацетата натрия отставало в среднем на 5 минут при сравнении с группами без метаболической коррекции. Активность лактатдегидрогеназы в плазме крови была ниже значений групп сравнения в 2-3 раза. Активность же ферментов антирадикальной защиты при введении дихлорацетата возрастала как в эритроцитах, так и в гомогенате печени, на фоне снижения в группах сравнения. Содержание тиоловых групп в плазме крови в течение 10-20 минут васкулярной эксклюзии в группах коррекции снижалось на 25-38% и поддерживалось на этом уровне, тогда как в группах сравнения к 20 минуте наблюдалось уменьшение их концентрации на 51,2%. При коррекции развивался существенно более низкий уровень эндотоксикоза. Одним из вероятных механизмов цитопротективного действия дихлорацетата натрия является активация антиоксидантной системы ввиду развития окислительного стресса как ведущего повреждающего фактора при реперфузии.

**Заключение.** Полученные данные демонстрируют цитопротективные свойства дихлорацетата натрия в условиях развития ишемически-реперфузионного синдрома на модели васкулярной эксклюзии печени в эксперименте. Результаты исследования позволяют в перспективе расширить возможности применения васкулярной эксклюзии печени в различных ее вариантах в хирургической гепатологии.

**Ключевые слова:** маневр Прингла, ишемически-реперфузионное повреждение печени, метаболическая цитопротекция, дихлорацетат натрия, антиоксидантная система

## Metabolic Correction of the Ischemic-reperfusion Liver Damage Against the Background of its Vascular Exclusion in Experimental Conditions

© I.Y. TSYMBALYUK, A.M. MANUILOV, K.A. POPOV, O.V. DYAKOV

The Kuban State Medical University, 4 Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russian Federation

**Relevance.** It is an urgent issue of practical hepatology to find and to use means possessing the tissue protective properties to increase the potential of the own antioxidant system in conditions of the vascular liver exclusion which have to satisfy the practical medicine.

**The purpose** of the present study is to research the influence of intraperitoneal injections of the sodium dichloroacetate on the course of the ischemic-reperfusion syndrome in conditions of the modeled vascular liver exclusion.

**Materials and methods.** The study has been performed on 105 non-linear male rats divided into 7 groups. After the laparotomy animals have undergone the intraperitoneal injection of the sodium dichloroacetate in dosage 300 mg/kg under the general anesthesia, then the hepatoduodenal ligament has been clamped for 10, 15 and 20 minutes. The comparison groups have been formed from animals that have undergone the same manipulations without injections of the sodium dichloroacetate. The control group has been made up of 15 rats only laparotomy has been performed on. After 15 minutes of reperfusion the blood sampling from the caudal vena cava and liver has been carried out to perform further laboratory analysis. In the blood plasma the activity of lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase has been determined as well as the content of general thiol groups. In erythrocytes and liver homogenate the activity of catalase and superoxide dismutase have been determined. To evaluate the endotoxikosis level the content of substances of medium and low molecular mass in erythrocytes and the blood plasma has been studied.

**Results and discussion.** It has been revealed during the performed study that the sodium dichloroacetate significantly decreases the manifestation of the cytolytic syndrome. The increase of transaminase activity in the blood plasma by injection of the sodium dichloroacetate has fallen behind for 5 minutes in average in comparison with the groups without metabolic correction. The activity of lactate dehydrogenase in the blood plasma has been lower than the indices of the comparison groups by 2-3 times. The activity of enzymes of antiradical protection by injections of the sodium dichloroacetate has increased both in erythrocytes and the liver homogenate against the background of the lowering in the comparison groups. The content of thiol groups in the blood plasma within 10-20 minutes of the vascular exclusion has decreased by 25-38% and has persisted on this level while in the comparison groups the concentration decrease by 51.2% has been revealed to the 20th minute. By the correction the significantly lower level of endotoxemia has been developing. One of the possible mechanisms of cytoprotective action of the sodium dichloroacetate is the activation of antioxidant system due to the development of oxidative stress as the leading damage factor by reperfusion.

**Conclusion.** The received data demonstrate the cytoprotective properties of the sodium dichloroacetate in conditions of the developing ischemic-reperfusion syndrome on the model of the vascular liver exclusion in experimental conditions. The results of the study perspective allow expanding the usage possibilities of the vascular liver exclusion in its various types in the field of surgical hepatology.

**Key words:** Pringle maneuver, hepatic ischemia reperfusion injury, metabolic cytoprotection, sodium dichloroacetate, antioxidant system

По данным ВОЗ, треть взрослого населения планеты страдает теми или иными заболеваниями печени. Для радикального лечения тяжелых ее поражений, таких как терминальные диффузные заболевания различной этиологии и очаговые опухолевые образования, в мировой практике все шире используется трансплантация, а также частичная резекция печени [8].

В современной хирургической гепатологии огромное значение придается профилактике кровопотери. Для этой цели успешно используется современное оборудование, позволяющее осуществлять электролигирование сосудов технологией LigaSure™, ультразвуковую кавитационную хирургическую аспирацию (CUSA), водоструйную диссекцию (WaterJet), аргоноплазменную коагуляцию, радиочастотную абляцию [1]. Для снижения объема интраоперационной кровопотери используются также техники сосудистого контроля [7] – превентивная сосудистая изоляция печени в различных ее вариантах в сочетании со снижением центрального венозного давления и обработкой резекционной поверхности препаратами на основе фибрина. Наиболее доступным и легко осуществимым является пережатие печеночно-двенадцатиперстной связки (ПДС), внедренное еще в 1908 году ирландским хирургом Принглом [8]. Такой вариант сосудистой изоляции позволяет редуцировать артериальный и портальный приток крови в печень без значимых гемодинамических нарушений. Однако вследствие ишемии и последующей реперфузии органа запускается каскад метаболических, морфологических и иммунологических изменений [9, 12], получивших название ишемически-реперфузионного синдрома (ИРС), который потенциально может привести к развитию печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде [14], что особенно опасно для пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени. Помимо этого, имеются данные [17] об ускорении роста колоректальных метастазов при длительном ишемическом повреждении печени в условиях сосудистой окклюзии. Кроме того, ИРС трансплантата разной степени выраженности присутствует при каждой трансплан-

тации печени и вносит значительный вклад в раннюю послеоперационную его дисфункцию [15].

В связи с этим актуальны поиск и применение способов метаболической коррекции, способствующих минимизации последствий ишемически-реперфузионного повреждения, уменьшая при этом тканевую гипоксию или подавляя интенсификацию свободнорадикальных процессов в момент восстановления кровотока [12, 14]. Одной из ключевых мишеней на субклеточном уровне при ишемии является митохондрия, повреждаемая как при редуцировании кровотока в сосудах органа, так и при его восстановлении. Митохондриальное окислительное повреждение усиливается образованием активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов, факторов активации апоптоза [11]. В условиях тканевой гипоксии ферментные системы клеточного дыхания представляются потенциальной точкой коррекции. В связи с этим особый интерес приобретает исследование дихлорацетата натрия (ДХА), стимулирующего активность пируватдегидрогеназного комплекса [16], в качестве митохондриального цитопротектора с целью возможной коррекции последствий ишемически-реперфузионного повреждения печени в условиях ее васкулярной эксклюзии.

Цель: изучение влияния внутрибрюшинного введения дихлорацетата натрия на течение ишемически-реперфузионного синдрома в условиях моделирования васкулярной эксклюзии печени.

### Материалы и методы

Экспериментальное исследование проведено на 105 нелинейных крысах-самцах массой 230-260 г, содержавшихся в условиях вивария ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России в стандартной экспериментальной биологически чистой комнате при t 22-24°C и освещении 12 ч/12 ч – светлый/темный цикл. Все исследования проводили в одно и то же время суток в первой половине дня с соблюдением принципов, изложенных в «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

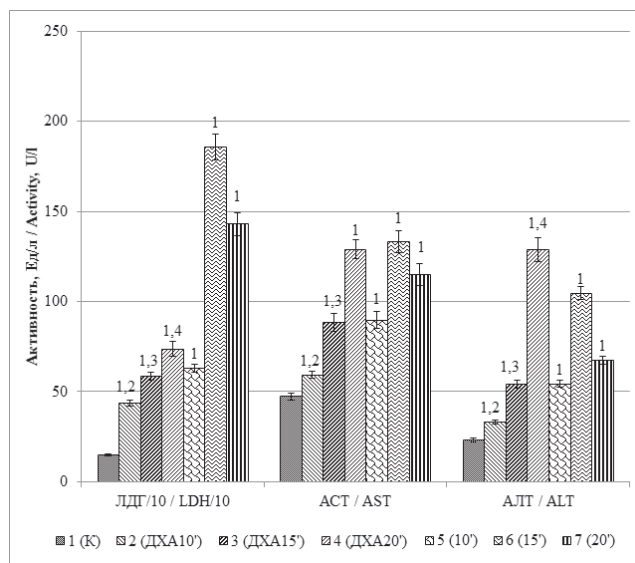


Рис. 1. Влияние дихлорацетата натрия на активность маркеров цитолиза при васкулярной эксклюзии печени ( $M \pm m$ ) / Fig. 1. Influence of the sodium dichloroacetate on the activity of cytolysis markers against the background of the vascular liver exclusion ( $M \pm m$ ).

Примечание: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к группе 1, <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к группе 5, <sup>3</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к группе 6, <sup>4</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к группе 7 / Note: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  in comparison with Group 1, <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  in comparison with Group 5, <sup>3</sup> –  $p < 0,05$  in comparison with Group 6, <sup>4</sup> –  $p < 0,05$  in comparison with Group 7.

Лабораторные животные были разделены на 7 групп. Все манипуляции проводились под общим обезболиванием Зоветилом 100 («Virbac», Франция) в дозировке 15 мг/кг внутримышечно. Контрольную группу 1 (К) составили ложнооперированные крысы ( $n=15$ ), подвергавшиеся только лапаротомии. Животным опытных групп после лапаротомии интраперитонеально вводился ДХА в дозировке 300 мг/кг массы

тела животного, предварительно разведенный в 0,5 мл физиологического раствора, выделялась ПДС и пережималась на 10 минут [группа 2 (ДХА 10'),  $n=15$ ], 15 минут [группа 3 (ДХА 15'),  $n=15$ ] и 20 минут [группа 4 (ДХА 20'),  $n=15$ ]. Группы сравнения составили 45 крыс, которым также производилась лапаротомия, выделялась и пережималась ПДС на 10 минут [группа 5 (10'),  $n=15$ ], 15 минут [группа 6 (15'),  $n=15$ ] и 20 минут [группа 7 (20'),  $n=15$ ], но без введения ДХА. По окончании моделирования васкулярной эксклюзии печени на 15 минуте реперфузии у животных всех групп забиралась печень и кровь из каудальной полой вены для лабораторных исследований. В качестве антикоагулянта использовался гепарин. Кровь подвергалась центрифугированию при 3000 об/мин в течение 10 минут, отбиралась плазма, а эритроцитарная масса трижды отмывалась физиологическим раствором. Печень подвергалась гомогенизации. В плазме крови лабораторных животных определяли активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) энзиматическими кинетическими методами с помощью наборов реагентов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Санкт-Петербург, Россия). В гемолизате эритроцитов и гомогенате печени определяли активность фермента первой линии антирадикальной защиты (АРЗ) – супероксиддисмутазы (СОД) – с помощью методики, основанной на реакции торможения аутоокисления кверцетина [4]. Также определялась активность фермента второй линии АРЗ – каталазы (КАТ) – по способности его утилизировать пероксид водорода, концентрация которого измерялась спектрофотометрически при 260 нм [3]. С целью оценки функционирования неферментного звена антиоксидантной системы (АОС) в плазме крови определяли содержание общих тиоловых групп по методике, основанной на взаимодействии их с реак-

Таблица 1 / Table 1

Показатели функционирования антиоксидантной системы крови при васкулярной эксклюзии печени ( $M \pm m$ ) / Functioning indices of the blood antioxidant system against the background of the vascular liver exclusion ( $M \pm m$ )

Группы / Groups	КАТ, ммоль/(мин*л) / CAT, mmol/(min*l)	СОД, %ing / SOD, %ing	SH-группы, (с.о.п./1 г белка)* $10^3$ / SH-groups, (u.o.d./1 g of protein)* $10^3$
1 (К)	26698±895	45,80±1,71	4,49±0,21
2 (ДХА 10') / 2 (Sodium Dichloroacetate 10')	32757±1042 <sup>1</sup>	54,58±1,84 <sup>1</sup>	3,10±0,11 <sup>1</sup>
3 (ДХА 15') / 3 (Sodium Dichloroacetate 15')	29079±1024	57,15±1,75 <sup>1</sup>	2,78±0,12 <sup>1</sup>
4 (ДХА 20') / 4 (Sodium Dichloroacetate 20')	43490±1740 <sup>1</sup>	50,99±1,60	3,39±0,16 <sup>1</sup>
5 (10')	23498±907 <sup>1,2</sup>	38,20±1,51 <sup>1,2</sup>	3,21±0,14 <sup>1</sup>
6 (15')	24652±964 <sup>3</sup>	33,70±1,55 <sup>1,3</sup>	3,03±0,13 <sup>1</sup>
7 (20')	18807±836 <sup>1,4</sup>	52,30±1,84	2,19±0,08 <sup>1,4</sup>

Примечание: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к группе 1, <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к группе 2, <sup>3</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к группе 3, <sup>4</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к группе 4 / Note: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  in comparison with Group 1, <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  in comparison with Group 2, <sup>3</sup> –  $p < 0,05$  in comparison with Group 3, <sup>4</sup> –  $p < 0,05$  in comparison with Group 4.

Таблица 2 / Table 2

**Показатели функционирования антиоксидантной системы печени при ее васкулярной эксклюзии (M±m) /  
Functioning indices of the liver antioxidant system against the background of its vascular exclusion (M±m)**

Группы / Groups	КАТ, ммоль/(мин*л) / CAT, mmol/(min*l)	СОД, %ing / SOD, %ing
1 (К)	14806±591	48,6±1,87
2 (ДХА 10') / 2 (Sodium Dichloroacetate 10')	14098±409	56,26±2,12 <sup>1</sup>
3 (ДХА 15') / 3 (Sodium Dichloroacetate 15')	10071±423 <sup>1</sup>	55,79±2,06 <sup>1</sup>
4 (ДХА 20') / 4 (Sodium Dichloroacetate 20')	12454±436 <sup>1</sup>	53,03±2,35 <sup>1</sup>
5 (10')	12497±611 <sup>1,2</sup>	46,4±1,34 <sup>2</sup>
6 (15')	12239±558 <sup>1</sup>	45,00±2,02 <sup>3</sup>
7 (20')	12093±500 <sup>1</sup>	51,9±2,10

Примечание: <sup>1</sup> – p<0,05 по отношению к группе 1, <sup>2</sup> – p<0,05 по отношению к группе 2, <sup>3</sup> – p<0,05 по отношению к группе 3 / Note: <sup>1</sup> – p<0,05 in comparison with Group 1, <sup>2</sup> – p<0,05 in comparison with Group 2, <sup>3</sup> – p<0,05 in comparison with Group 3.

тивом Элмана [13]. Для оценки уровня эндотоксикоза определяли содержание веществ средней и низкой молекулярных масс (ВСиНММ) в эритроцитах и плазме крови по методике М.Я. Малаховой [5].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в соответствии с принятыми методами вариационной статистики с использованием программного обеспечения, находящегося в свободном доступе. Различия считали достоверными, если вероятность ошибки составляла p<0,05. Сравнения проводились между контрольной группой и всеми остальными группами, а также между основными опытными группами с коррекцией ДХА (2, 3 и 4) и соответствующими по продолжительности васкулярной эксклюзии печени группами сравнения (5, 6 и 7).

### Результаты и их обсуждение

Оценка влияния ДХА на развитие ИРС при васкулярной эксклюзии печени проводилась с помощью определения классических маркеров цитолиза гепатоцитов в плазме крови (рис. 1). В группах сравнения отмечался рост активности ЛДГ в плазме крови по сравнению с контрольной группой: в 4,3 раза в 5-й группе, в 6-й группе – в 12,6 раз и в 7-й группе – в 9,7 раз. Использование ДХА способствовало значительному снижению данного показателя. Так, во 2-й группе активность ЛДГ была ниже 5-й группы на 31%, в 3-й группе ниже 6-й на 68,6% и в 4-й группе, подвергавшейся васкулярной эксклюзии в течение 20 минут, ниже 7-й группы на 48,4%. Исследование активностей АСТ и АЛТ в плазме крови подтвердило указанные изменения. Применение ДХА с целью метаболической коррекции ишемически-реперфузионных изменений обеспечивало снижение уровней АСТ и АЛТ при 10-минутной васкулярной эксклюзии на 33,8% и 38,8% соответственно. В условиях 15-минутного пережатия ПДС активности АСТ и АЛТ в 3-й группе были ниже 6-й группы на 33,5% и 48,1% соответственно. При ишемии в течение 20-ти минут активности печеночных аминотрансфераз в 4-й группе приближались к пока-

зателям соответствующей группы сравнения (группы 7).

Для оценки изменений ферментного звена АОС проводили определение активностей СОД и КАТ. В эритроцитах групп сравнения активность КАТ имела тенденцию к снижению (табл. 1). Так, в группах 5 и 6 снижение относительно контрольной группы составляло 7,7-12,0%, а в группе 7 с 20-минутной ишемией без коррекции – 29,6%. Применение ДХА, наоборот, способствовало увеличению активности КАТ на 22,7% и 62,9% во 2-й и 4-й группах соответственно. Активность СОД в эритроцитах имела ту же тенденцию – снижение в группах 5 и 6 на 16,6% и 26,4% и повышение в группах 2 и 3, животным которых вводился ДХА, на 19,2% и 24,8%. Полученные данные отражают усиление компенсаторных возможностей ферментов АОС крови при воздействии ДХА, что может являться одним из механизмов его цитопротективного эффекта.

Содержание общих тиоловых групп в плазме крови, представленных в основном белковыми SH-группами, снижалось по сравнению с контрольными значениями во всех изученных группах (табл. 1). Причем в соответствующих опытной группе и группе сравнения наблюдались похожие изменения, кроме групп с 20-минутной васкулярной эксклюзией печени. Так, в группах 2 и 5 отмечалось снижение уровня тиоловых групп плазмы крови на 28,5-31%, в группах 3 и 6 – на 32,5-38,1% по сравнению с контрольной группой. В группе 7 наблюдалось дальнейшее снижение содержания SH-групп на 51,2%, тогда как при использовании ДХА в группе 4 снижение на 24,5% соответствовало уровню 10-15-минутной ишемии. Такие результаты демонстрируют повышение функциональной активности АОС крови при использовании ДХА в условиях ишемии-реперфузии печени и являются отражением усиления ферментного звена АРЗ, нейтрализующего свободные радикалы и реактивные молекулы, а также поддерживающего концентрацию неферментных антиоксидантов на достаточном уровне [2]. В гомогенате печени активность КАТ снижалась как в группах сравнения, так и в опытных группах с коррекцией

Показатели уровня эндогенной интоксикации при васкулярной эксклюзии печени ( $M \pm m$ ) /  
Indices of the level of endogenous intoxication against the background of the vascular liver exclusion ( $M \pm m$ )

Группы / Groups	ВСиНММпл, отн. ед. / SM&LMM <sub>pl</sub> , rel. u.	ВСиНММэп, отн. ед. / SM&LMM <sub>ep</sub> , rel. u.
1 (К)	8,65±0,32	12,08±0,41
2 (ДХА 10') / 2 (Sodium Dichloroacetate 10')	9,34±0,35	19,15±0,67 <sup>1</sup>
3 (ДХА 15') / 3 (Sodium Dichloroacetate 15')	11,86±0,40 <sup>1</sup>	19,09±0,70 <sup>1</sup>
4 (ДХА 20') / 4 (Sodium Dichloroacetate 20')	14,36±0,45 <sup>1</sup>	18,49±0,64 <sup>1</sup>
5 (10')	11,23±0,31 <sup>1,2</sup>	20,63±0,72 <sup>1</sup>
6 (15')	15,78±0,56 <sup>1,3</sup>	20,28±0,75 <sup>1</sup>
7 (20')	16,02±0,59 <sup>1</sup>	15,81±0,60 <sup>1,4</sup>

Примечание: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к группе 1, <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к группе 2, <sup>3</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к группе 3, <sup>4</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к группе 4 / Note: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  in comparison with Group 1, <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  in comparison with Group 2, <sup>3</sup> –  $p < 0,05$  in comparison with Group 3, <sup>4</sup> –  $p < 0,05$  in comparison with Group 4.

ДХА (табл. 2). Но если в группах 5-7 это происходило уже при 10-минутной васкулярной эксклюзии, то в группах 2-4 снижение наблюдалось, начиная с 15 минут ишемии печени. В группах 5-7 каталазная активность в среднем снижалась на 15,6-18,3%, в группах 3-4 снижение активности происходило на 15,9-32,0%. Активность СОД в группах 5-7 не изменялась по сравнению с контрольной группой, а при метаболической коррекции с использованием ДХА отмечался рост ее активности на 9,1-15,8%. Таким образом, в гомогенате печени при введении ДХА происходят изменения, похожие на описанные выше в крови, направленные на повышение резистентности ткани к действию прооксидантных факторов на органном уровне [10].

Исследование содержания ВСиНММ продемонстрировало поэтапное развитие эндогенной интоксикации у лабораторных животных изученных групп (табл. 3). В группе 5 наблюдалось увеличение содержания ВСиНММ в плазме крови на 29,8% и в эритроцитах на 70,8%, что соответствует фазе накопления эндотоксинов из очага повреждения по М.Я. Малаховой [5, 6]. В то же время в группе 2 отмечался рост только эритроцитарной фракции ВСиНММ – на 58,5% при исходном уровне в плазме крови, что соответствует начальной фазе эндотоксикоза. При 15-минутной васкулярной эксклюзии печени в группе 6 наблюдалось дальнейшее увеличение содержания ВСиНММ плазмы крови – на 82,4% в сравнении с контрольной группой, содержание эритроцитарной фракции сохранялось на уровне 10-минутной ишемии, что соответствует фазе обратимой декомпенсации системы функциональной детоксикации. При этом в группе 3 наблюдался дальнейший рост плазменной фракции ВСиНММ на 37,1% при сравнении с группой 1, эритроцитарная фракция также стабилизировалась, что позволяет отнести эту группу к 3-й фазе – обратимой декомпенсации. Однако учитывая более низкий уровень плазменной фракции в сравнении с группой 6, можно говорить о менее существенном уровне инток-

сикации. В группе 7 наблюдалось уже падение содержания ВСиНММ в эритроцитах на 22% по сравнению с 6-й группой при сохранном уровне их в плазме крови, что может говорить о развитии фазы необратимой декомпенсации системы детоксикации. При этом в группе 4 уровень эритроцитарной фракции продолжал оставаться стабильным, а плазменная фракция возросла на 66,0%. Такие изменения отчетливо демонстрируют отставание повреждения печеночной паренхимы и развития интоксикации на 5 минут при использовании ДХА по сравнению с группами без применения метаболической коррекции.

### Заключение

Полученные данные демонстрируют цитопро-тективные свойства ДХА в условиях развития ИРС на модели васкулярной эксклюзии печени в эксперименте. Одним из вероятных механизмов его действия является активация АОС ввиду развития окислительного стресса как ведущего повреждающего фактора при реперфузии. Изменения показателей цитолиза гепатоцитов, активности ферментов АРЗ и параметров эндотоксикоза при использовании ДХА происходят в среднем с 5-минутной задержкой при сравнении с группами без метаболической коррекции. Результаты исследования позволяют в перспективе расширить возможности применения сосудистой изоляции печени в различных ее вариантах в хирургической гепатологии.

Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 28.01.2015 г. ч. 1, раздел 1) «Осуществление прикладных научных исследований, в том числе проведение доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов».

### Дополнительная информация

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Список литературы

1. Ахметзянов Ф.Ш., Идрисов М.Н. Способы резекции печени. Казанский медицинский журнал. 2015; 96: 4: 563-567.
2. Басов А.А., Джимаков С.С., Быкова Н.И. Мониторинг и коррекция свободнорадикальных процессов в экспериментальной и клинической практике. Монография. Краснодар. 2013; 169.
3. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник. Санкт-Петербург. 2002; 2: 600.
4. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопросы медицинской химии. 1990; 36: 2: 88-91.
5. Малахова М.Я., Зубаткина О.В., Слепышева В.В. Эндогенная интоксикация и методы ее верификации. Учебное пособие. Санкт-Петербург. 2011; 87.
6. Павлюченко И.И., Дынько Ю.В., Басов А.А. Показатели эндогенной интоксикации и окислительного стресса у больных с сахарным диабетом на фоне декомпенсированного кетоацидоза. Вестник интенсивной терапии. 2004; 5: 116-120.
7. Писецкая М.Э. Применение методов васкулярной эксклюзии печени при ее резекциях. Международный медицинский журнал. 2014; 20: 3: 67-71.
8. Сейсембаев М.А., Баймаханов Б.Б., Токсанбаев Д.С., Сахипов М.М., Садыков Н.К., Молдабеков Е.Т., Досханов М.О., Каниев Ш.А. Применение приема Прингла в хирургическом лечении пациентов с очаговыми заболеваниями печени. Практическая медицина. 2013; 2: 67: 74-77.
9. Ходосовский М.Н. Коррекция окислительных повреждений при синдроме ишемии-реперфузии печени. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016; 4: 56: 20-25.
10. Bykov M.I., Basov A.A. Change of parameters in prooxidant-antioxidant bile system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts. Medical News of North Caucasus. 2015; 10: 2: 131-135.
11. Cao L., Quan X.B., Zeng W.J., Yang X.O., Wang M.J. Mechanism of Hepatocyte Apoptosis. Journal of Cell Death. 2016; 9: 19-29.
12. Donadon M., Molinari A.F., Corazzi F., Rocchi L., Zito P., Cimino M., Costa G., Raimondi F., Torzilli G. Pharmacological Modulation of Ischemic-Reperfusion Injury during Pringle Maneuver in Hepatic Surgery. A Prospective Randomized Pilot Study. World Journal of Surgery. 2016; 40: 9: 2202-2212.
13. Ellman G.L. Tissue Sulfhydryl Groups. Archives of Biochemistry and Biophysics. 1959; 82: 1: 70-77.
14. Li J., Li R.J., Lv G.Y., Liu H.Q. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2015; 19: 11: 2036-2047.
15. Saidi R.F., Kenari S.K.H. Liver ischemia/reperfusion injury: an overview. Journal of Investigative Surgery. 2014; 27: 6: 366-379.
16. Salamon S., Podbregar E., Kubatka P., Büsselberg D., Caprnda M., Opatrilova R., Valentova V., Adamek M., Kruzliak P., Podbregar M. Glucose Metabolism in Cancer and Ischemia: Possible Therapeutic Consequences of the Warburg Effect. Nutrition and Cancer. 2017; 69: 2: 177-183.
17. van der Bilt J.D., Kranenburg O., Nijkamp M.W., Smakman N., Veenendaal L.M., Te Velde E.A., Voest E.E., van Diest P.J., Borel Rinkes I.H. Ischemia/reperfusion accelerates the outgrowth of hepatic micrometastases in a highly standardized murine model. Hepatology. 2005; 42: 1: 165-175.

## Информация об авторах

1. Цымбалюк И.Ю. – аспирант кафедры хирургии №2 Кубанского государственного медицинского университета, e-mail: igor\_ts@inbox.ru
2. Мануйлов А.М. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии №2 Кубанского государственного медицинского университета
3. Попов К.А. – аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии Кубанского государственного медицинского университета
4. Дьяков О.В. – студент лечебного факультета Кубанского государственного медицинского университета

## References

1. Akhmetzianov F.Sh., Idrisov M.N. Sposoby rezektsii pecheni [Methods for liver resection]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2015; 96: 4: 563-567. (in Russ.)
2. Basov A.A., Dzhimak S.S., Bykova N.I. Monitoring i korrektsiia svobodnoradikal'nykh protsessov v eksperimental'noi i klinicheskoi praktike. Monografiia [Monitoring and correction of free radical processes in experimental and clinical practice. Monograph]. Krasnodar. 2013; 169. (in Russ.)
3. Karpishchenko A.I. Meditsinskie laboratornye tekhnologii. Spravochnik [Medical laboratory technologies. Reference book]. St. Petersburg. 2002; 2: 600. (in Russ.)
4. Kostyuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.V. Prostoi i chuvstvitel'nyi metod opredeleniia superoksidismutazy, osnovannyi na reaktzii okisleniia kvvertsetina [A simple and sensitive method of determination of superoxide dismutase activity based on the reaction of quercetin oxidation]. Voprosy Meditsinskoi Khimii. 1990; 36: 2: 88-91. (in Russ.)
5. Malakhova M.Ia., Zubatkina O.V., Slepysheva V.V. Endogennaiia intoksikatsiia i metody ee verifikatsii. Uchebnoe posobie [Endogenous intoxication and methods of its verification. Training manual]. St. Petersburg. 2011; 87. (in Russ.)
6. Pavliuchenko I.I., Dyn'ko Iu.V., Basov A.A. Pokazateli endogennoi intoksikatsii i okislitel'nogo stressa u bol'nykh s sakharnym diabetom na fone dekompenirovannogo ketoatsidoza [Indicators of endogenous intoxication and oxidative stress in patients with diabetes mellitus against the background of decompensated ketoacidosis]. Vestnik intensivnoy terapii. 2004; 5: 116-120. (in Russ.)
7. Pisetskaia M.E. Primenenie metodov vaskuliarnoi eksklyuzii pecheni pri ee rezektsiiakh [Application of vascular liver exclusion during liver resection]. International medical journal. 2014; 20: 3: 67-71. (in Russ.)
8. Seisembaev M.A., Baimakhanov B.B., Toksanbaev D.S., Sakhypov M.M., Sadykov N.K., Moldabekov E.T., Doskhanov M.O., Kaniev Sh.A. Primenenie priema Pringla v khirurgicheskom lechenii patsientov s ochagovymi zabolevaniiami pecheni [Pringle's maneuver usage in surgical treatment of patients with focal lesions of the liver]. Practical medicine. 2013; 2: 67: 74-77. (in Russ.)
9. Khodosovskii M.N. Korrektsiia okislitel'nykh povrezhdenii pri sindrome ishemii-reperfuzii pecheni [Correction of oxidative damages during hepatic ischemia-reperfusion syndrome]. Journal of the Grodno State Medical University. 2016; 4: 56: 20-25. (in Russ.)
10. Bykov M.I., Basov A.A. Change of parameters in prooxidant-antioxidant bile system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts. Medical News of North Caucasus. 2015; 10: 2: 131-135.
11. Cao L., Quan X.B., Zeng W.J., Yang X.O., Wang M.J. Mechanism of Hepatocyte Apoptosis. Journal of Cell Death. 2016; 9: 19-29.
12. Donadon M., Molinari A.F., Corazzi F., Rocchi L., Zito P., Cimino M., Costa G., Raimondi F., Torzilli G. Pharmacological Modulation of Ischemic-Reperfusion Injury during Pringle Maneuver in Hepatic Surgery. A Prospective Randomized Pilot Study. World Journal of Surgery. 2016; 40: 9: 2202-2212.
13. Ellman G.L. Tissue Sulfhydryl Groups. Archives of Biochemistry and Biophysics. 1959; 82: 1: 70-77.
14. Li J., Li R.J., Lv G.Y., Liu H.Q. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2015; 19: 11: 2036-2047.
15. Saidi R.F., Kenari S.K.H. Liver ischemia/reperfusion injury: an overview. Journal of Investigative Surgery. 2014; 27: 6: 366-379.
16. Salamon S., Podbregar E., Kubatka P., Büsselberg D., Caprnda M., Opatrilova R., Valentova V., Adamek M., Kruzliak P., Podbregar M. Glucose Metabolism in Cancer and Ischemia: Possible Therapeutic Consequences of the Warburg Effect. Nutrition and Cancer. 2017; 69: 2: 177-183.
17. van der Bilt J.D., Kranenburg O., Nijkamp M.W., Smakman N., Veenendaal L.M., Te Velde E.A., Voest E.E., van Diest P.J., Borel Rinkes I.H. Ischemia/reperfusion accelerates the outgrowth of hepatic micrometastases in a highly standardized murine model. Hepatology. 2005; 42: 1: 165-175.
- 18.

## Information about the Authors

1. I.Y. Tsybalyuk – Post-graduate, Department of Surgery №2 of The Kuban State Medical University, e-mail: igor\_ts@inbox.ru
2. A.M. Manuilov – MD, Professor, the Head of the Department of Surgery №2 of The Kuban State Medical University
3. K.A. Popov – Post-graduate, Department of Fundamental and clinical biochemistry of The Kuban State Medical University
4. O.V. Dyakov – Student of the Medical faculty of The Kuban State Medical University

**Цитировать:**

Цымбалюк И.Ю., Мануйлов А.М., Попов К.А., Дьяков О.В. Метаболическая коррекция ишемически-реперфузионного повреждения печени при ее васкулярной эксклюзии в эксперименте. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2017; 10: 2: 130-136. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-2-130-136.

**To cite this article:**

Tsybalyuk I.Y., Manuilov A.M., Popov K.A., Dyakov O.V. Metabolic Correction of the Ischemic-reperfusion Liver Damage Against the Background of its Vascular Exclusion in Experimental Conditions. Vestnik of experimental and clinical surgery 2017; 10: 2: 130-136. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-2-130-136.