УДК 616-005.4
DOI 10.34822/2304-9448-2020-3-69-75

ПАРАДОКСЫ РЕПЕРФУЗИИ В ПРАКТИКЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ: ВОЗМОЖНОСТЬ РЕШЕНИЯ

А. В. Колядко [4], Е. А. Ланг [3], Н. В. Говорова [1], Т. В. Бойко [2], Ю. П. Орлов [1]
[1] Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия
[2] Омский государственный аграрный университет им. П. А. Столыпина, Омск, Россия
[3] Омская Городская клиническая больница № 1 им. А. Н. Кабанова, Омск, Россия
[4] Нижневартовская окружная клиническая больница, Нижневартовск, Россия

Цель – детализация патогенетических факторов синдрома ишемии/реперфузии при критических состояниях. **Материал и методы.** Проанализированы 122 открытые научные публикации в базах данных медицинской литературы Pubmed, Medline, Embase и e-Library.ru. В исследование включены данные 44 статей. **Результаты.** Представлены современные научные данные о синдроме ишемии/реперфузии с уточнением патогенетических факторов, определяющих основные повреждающие детерминанты, с указанием их влияния на тяжесть реперфузионных повреждений, с акцентом на роль кислородного парадокса реперфузии, потенцирующего свободнорадикальное окисление в присутствии ионов свободного железа, а также повреждение дыхательной цепи митохондрий. Указанные факторы, согласно исследованиям, лежат в основе развития эндотелиальной дисфункции, обусловливающей формирование полиорганной недостаточности при ряде критических состояний.

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, свободно-радикальное окисление, митохондрии, сукцинаты, железо, эндотелий, критические состояния.
Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.
Автор для переписки: Орлов Юрий Петрович, e-mail: orlov-up@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Впервые предположение о повреждающем действии реперфузии было высказано в середине прошлого века и в течение продолжительного периода времени являлось предметом споров главным образом из-за отсутствия обоснованных доказательств, свидетельствующих о прогрессировании повреждения тканей при восстановлении кровотока [1]. Впоследствии существование реперфузионного по-

PARADOXES OF REPERFUSION IN THE PRACTICE OF CRITICAL CONDITIONS: POSSIBLE SOLUTION

A. V. Kolyadko [4], E. A. Lang [3], N. V. Govorova [1], T. V. Boyko [2], Yu P. Orlov [1]
[1] Omsk State Medical University, Omsk, Russia
[2] Omsk State Agrarian University named after P. A. Stolypin, Omsk, Russia
[3] Omsk City Clinical Hospital No. 1 n.a. A. N. Kabanov, Omsk, Russia
[4] Nizhnevartovsk Regional Clinical Hospital, Nizhnevartovsk, Russia

The study aims to clarify the pathogenetic factors of ischemia/reperfusion syndrome in critical conditions. **Material and methods.** The 122 open scientific publications in Pubmed, Medline, Embase, and e-Library.ru databases are analyzed. Data from 44 articles are included in the study. **Results.** The review presents modern literary data on ischemia/reperfusion syndrome, clarifying pathogenetic factors that determine the main damaging determinants. The authors draw attention to the factors influencing the severity of reperfusion damage, with an emphasis on the role of the oxygen paradox of reperfusion, potentiating free-radical oxidation in the presence of free iron ions, and damage to the respiratory chain of mitochondria. These factors, according to research, are the basis of the development of endothelial dysfunction, which causes the formation of multiple organ dysfunction syndrome in a number of critical conditions.

Keywords: ischemia, reperfusion, free-radical oxidation, mitochondria, succinate, iron, endothelium, critical conditions.
Code: 14.03.03 Pathophysiology.
Corresponding Author: Yuri P. Orlov, e-mail: orlov-up@mail.ru

вреждения тканей было подтверждено большим количеством исследований, и сегодня общепризнано, что многие осложнения в течении различных заболеваний неразрывно связаны с реперфузией [2]. Данный факт послужил основанием для научного поиска, направленного на выявление механизмов, лежащих в основе ишемии/реперфузии, и мишеней для терапевтической фармакокоррекции.

Цель – детализация патогенетических факторов синдрома ишемии/реперфузии при критических состояниях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы 122 открытых научных источника в базах данных медицинской литературы Pubmed, Medline, Embase и e-Library.ru с использованием ключевых слов: ишемия/реперфузия, свободно-радикальное окисление, митохондрии, железо, эндотелий, критические состояния. В исследование включены данные 44 статей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Что же влияет на реперфузионное повреждение? Во-первых, длительность фазы ишемии – результат реперфузии будет различен в зависимости от «временного коридора» ишемии. Так, в одной из работ [3] продемонстрировано, что в начале длительной ишемии повреждение тканей обусловлено ею как таковой, но с течением времени все большую роль играет именно реперфузионное повреждение, обусловленное нарушением порозности сосудистой стенки и формированием периваскулярного отека, вторично вызывающего ишемию тканей. В ряде работ показано, что короткий (около 5 мин) период реперфузии не только не проходит бесследно, но оказывает протективное, тренирующее действие. В настоящее время этот феномен известен под названием «ишемическое прекондиционирование» [3–4]. Итак, ответ ткани на реперфузию бимодален и зависит от длительности фазы ишемии, что необходимо учитывать при выборе методов и средств патогенетического лечения.

Во-вторых, развитие реперфузионного повреждения зависит от ткани, подвергшейся ишемии/реперфузии. В связи с наиболее активным метаболизмом, отсутствием запасов глюкозы и низким уровнем ферментов антиоксидантной системы наиболее чувствительным к ишемии/реперфузии является головной мозг [5–6]. Сердце относится ко второму наиболее чувствительному к ишемии/реперфузии органу [7]. Третьим по чувствительности органом являются почки, в которых изменения, обусловленные ишемией/реперфузией, могут не наступить даже после 30-минутного воздействия патологическим фактором [8]. Сложнее ситуация с ишемией кишечника, так как верифицировать начало эпизода нарушения кровообращения трудно из-за стертой клинической картины. В экспериментах на животных было установлено, что изменения в стенке кишечника начинают регистрировать примерно с 30-й минуты ишемии [9]. Важно отметить, что интестинальная ишемия протекает на фоне активного участия микроорганизмов в воспалительном ответе на реперфузию (транслокация бактерий), в то время как в других органах реперфузия связана с асептическим воспалением. Существуют экспериментальные данные, в которых деконтоминация кишечника уменьшала тяжесть реперфузионного повреждения [10].

В-третьих, на результат ишемии/реперфузии влияет состояние пациента. Например, возраст напрямую коррелирует с частотой возникновения заболеваний, сопряженных с ишемией/реперфузией (инфаркт миокарда, инсульт, остановка сердца и т. д.). Другие факторы (сопутствующие заболевания, употребление алкоголя, наркотиков, метаболический синдром и т. д.) также будут оказывать влияние на степень выраженности реперфузионного ответа, который зависит от резерва защитных механизмов, прежде всего, адаптации организма к гипоксии и активности антиоксидантных веществ. Следует отметить, что в эксперименте ишемию/реперфузию, как правило, изучают на молодых, здоровых животных, что зачастую ведет к недооценке влияния образа жизни пациента и его сопутствующих заболеваний на тяжесть развития реперфузионного повреждения. Именно поэтому так велик разрыв между многообещающими фундаментальными исследованиями и неудачами в клинических испытаниях, которые списывают на парадоксы реперфузии.

Парадоксы реперфузии. Парадокс – ситуация (высказывание, утверждение, суждение или вывод), которая может существовать в реальности, но не имеет логического объяснения. Парадокс – это, казалось бы, абсурдная или невозможная концепция или теория, которую часто трудно понять или объяснить.

Известны три «парадокса» реперфузии, усугубляющие ишемическое повреждение: кислородный, кальциевый и водный. Причинно-следственная связь и функциональное значение каждого «парадокса» реперфузии позволяют выделить из трех известных только один как пусковой и наиболее ранний и тяжелый по последствиям – кислородный, запускающий все последующие [2].

В ишемической фазе, по мнению ряда авторитетных авторов, аноксическое повреждение начинается с уменьшения митохондриальной продукции энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ). Цитозольный уровень pH уменьшается из-за деградации АТФ и повышенной скорости гликолиза с последующим накоплением лактата и высвобождением H^+ из поврежденных лизосом. Из-за энергетического дефицита происходят дисбаланс клеточных ионов, активация гидролаз и критическое увеличение проницаемости клеточных мембран с развитием отека. Клеточный гомеостаз ионов нарушается, что приводит к увеличению в цитозоле уровней Na^+ и Ca^{2+}. Последний активирует протеазы, фосфолипазу A_2 и протеолиз цитоскелетных белков, способствующих процессу повреждения тканей. В свою очередь, отек митохондрий и повышенная проницаемость мембран приводят к выделению цитохрома-С (Fe^{3+}), который активизирует каспазы, что вызывает развитие клеточного апоптоза. В то же время внутриклеточный ацидоз и отек усугубляют повреждение плазматической мембраны, индуцируя смерть клетки путем некроза [11–14].

Во время ишемического состояния, когда ткани продолжают использовать остатки АТФ в качестве источника энергии, накапливается метаболический побочный продукт гипоксантин, который под воздействием ксантиндегидрогеназы должен метаболизироваться в мочевую кислоту, однако восстановление кровотока инициирует целый ряд событий, приводящих к дополнительному повреждению клеток активными формами кислорода (АФК). Старт активации свободно-радикального окисления (СРО) происходит

с помощью ксантиноксидазы, которая, используя поступающий кислород в качестве акцептора электронов, производит супероксид-анион (O^{2-}) [13].

Во время реоксигенации происходит увеличение выработки АФК в эпителиальных и эндотелиальных клетках, тромбоцитах и лейкоцитах [15–16]. O^{2-} синтезируется в реперфузированных тканях вследствие митохондриальных потерь электронов за счет неполного потребления кислорода и недостаточной функции оксидаз: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы [17–18]. Например, при воспалении производство АФК усиливает окислительный стресс в митохондриях через обратимое ингибирование дыхательной цепи и образование пероксинитрита (ONOO–), образующегося в реакции $O^{2-} + N^{O-}$ [13]. Последующая активация провоспалительных цитокинов еще больше увеличивает воспалительную реакцию и повреждение [19–22].

Доказано, что если первичные радикалы являются физиологическими и выполняют жизненно важные функции, такие как перенос электронов в дыхательной цепи (убихинон), защита от микроорганизмов (супероксид), регуляция кровяного давления (NO-), то гидроксильный радикал (OH-) оказывает только цитотоксическое действие. Наиболее активно образование вторичных АФК происходит во время реперфузии в присутствии ионов железа [13]. Синтез OH- происходит:

- в реакции Фентона – $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH + OH$-;
- в реакции Осипова – $Fe^{2+} + HClO \rightarrow Fe^{3+} + Cl- + HO$;-
- в реакции с гидроперекисью липидов – $Fe^{2+} + LOOH \rightarrow Fe^{3+} + HO^- + LO$ [13].

Таким образом, суть кислородного «парадокса» заключается в активной продукции токсичных АФК в период реперфузии и реоксигенации, так как дыхательная цепь митохондрий, обеспечивающая потребление кислорода и синтез АТФ, не может адекватно утилизировать кислород за счет потери электронов. Реперфузионное повреждение является суммой ишемического и реперфузионного повреждения в виде митохондриальной дисфункции.

Роль дыхательной цепи митохондрий в синтезе АФК. Уникальная функция сукцинатдегидрогеназы заключается в том, что в условиях напряжения механизмов синтеза АТФ (гипоксия, различные стрессорные воздействия), когда другие окислительные процессы цикла Кребса угнетены, сукцинатдегидрогеназа активно пропускает поток протонов и электронов на дыхательную цепь, минуя NAD-зависимое звено (I участок дыхательной цепи митохондрий). «Это имеет огромный физиологический смысл в плане адаптации к гипоксии на уровне клетки» – писал Б. Кребс в 1953 году [23, с. 99].

Как видно из рисунка, в строме (внутреннем пространстве) митохондрии постоянно проходит функционирование цикла Кребса. Образующийся в цикле Кребса восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (NADH) подхватывается плавающим по мембране первым дыхательным комплексом (I) и окисляется до NAD^+. Электроны с NADH передаются на плавающий в мембране липидорастворимый переносчик электронов (кофермент Q – убихинон). В процессе реакции из стромы в межмембранное пространство перекачиваются четыре протона H^+ [24].

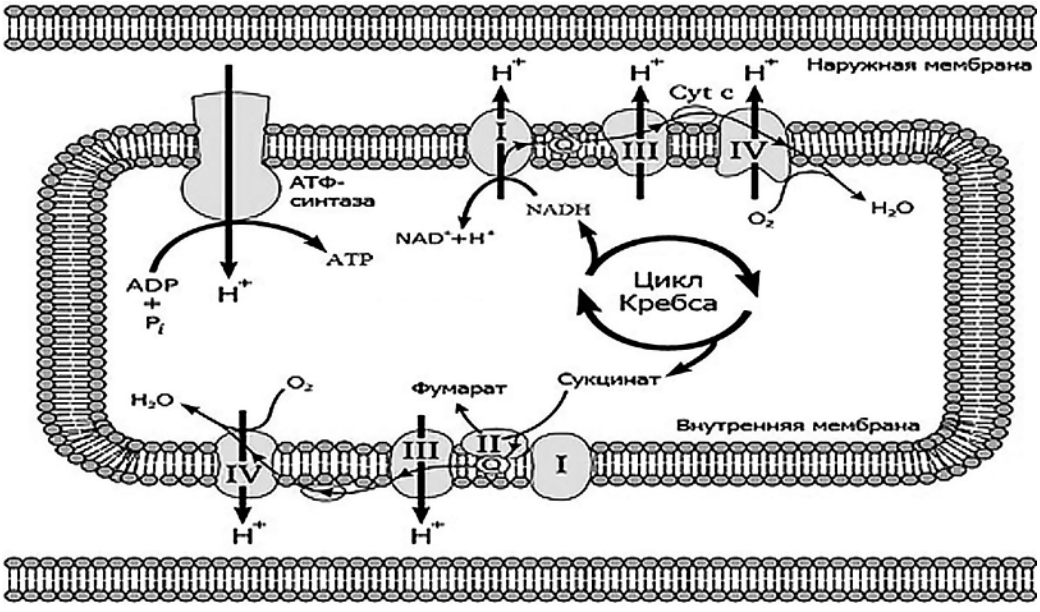

Рисунок. Дыхательная цепь переноса электронов в митохондрии [24]

Второй дыхательный комплекс (II), который имеет в своей структуре фермент сукцинатдегидрогеназу, окисляет образовавшийся в цикле Кребса сукцинат до фумарата и тоже переносит электроны на убихинон [24].

Третий комплекс (III) переносит электроны с убихинона на водорастворимый переносчик цитохром С (Cyt C), который плавает в межмембранном пространстве и при этом перекачивает из стромы в межмембранное пространство шесть протонов [24].

Четвертый комплекс (IV) переносит электроны с цитохрома-С на кислород. Кислород восстанавливается до воды и в процессе реакции из стромы в межмембранное пространство переносит еще четыре протона. В результате в строме оказывается мало протонов, а в межмембранном пространстве, наоборот, много, т. е. возникает протонный градиент, или мембранный потенциал (ΔΨ). Белковый комплекс АТФ-синтаза (часто его называют пятым дыхательным комплексом) исполь-

зует энергию этого градиента для синтеза АТФ. Потеря митохондриального мембранного потенциала имеет серьезные биоэнергетические последствия [24].

При ишемии, гипоксии митохондриальная внутренняя и наружная мембраны становятся проницаемыми за счет открытия пор переходной проницаемости [25]. Этот процесс включает набухание митохондрий, снижение мембранных потенциалов (ΔΨ) и расщепление АТФ. Параллельно происходит избыточный синтез АФК, в первую очередь O^{2-}, который образуется вследствие отставания потока электронов в дыхательной цепи митохондрий на I и III участках [25].

При нормоксии работа дыхательной цепи, как правило, зависит от окисления NAD-зависимых субстратов в комплексе I, т. е. связана с потреблением энергии. Но при гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме молекулы янтарной кислоты на II участке. В этом случае водород поступает на значительно более близкий к кислороду участок дыхательной цепи. Это альтернативный путь транспорта электронов через комплекс II, и окисление сукцината, даже при относительно низких концентрациях кислорода (0,2–0,4 мм рт. ст.), происходит в матриксе митохондрий, что имеет место при гипоксии [23]. Это чисто экономический эффект – организм при гипоксии экономит энергию! Гипоксия связана с активацией сукцинатдегидрогеназы и окислением сукцината, повышением вклада последнего в процессы тканевого дыхания и производство энергии, который, по мнению ряда авторов, может составлять 70–80 % [26]. Активацию сукцинатоксидазного окисления в этих условиях следует рассматривать как эволюционно сформированный, срочный, защитный, регуляторный и компенсаторный механизм, который встречается во всех тканях при любой форме дефицита кислорода, что обеспечивает сохранение аэробного производства энергии во время ранних нарушений кислородного гомеостаза [26].

Механизм доминирования окисления янтарной кислоты как энергетического субстрата в дыхательной цепи является самым мощным по сравнению со всеми другими субстратами и путями их окисления [27]. Так, Б. Чансом в 1956 г. было установлено, что при экстремальных состояниях в организме возникают условия нейрохимической регуляции, которые позволяют янтарной кислоте «монополизировать» дыхательную цепь по отношению к другим NAD-зависимым субстратам окисления. При этом массированный выброс адренергических гормонов-медиаторов обеспечивает мощный «разгон» дыхательной цепи, но при значительно меньших потребностях в кислороде. Возникает своеобразная цепная реакция, при которой нейрональный и экстранейрональный выбросы катехоламинов в органы и ткани стимулируют процесс образования янтарной кислоты, а она, в свою очередь, стимулирует процесс образования адреналина и норадреналина [27–28].

«Нищета и блеск» сукцината при реперфузии. Однако в период ишемии и прогрессивного уменьшения кислорода на II участке дыхательной цепи уменьшается активность сукцинатдегидрогеназы и в клетке накапливается субстрат (сукцинат). По данным R. Solberg [29], рост концентрации метаболитов в условиях гипоксии составил 850 %, 266 %, 8 000 % и 587 % для лактата, α-кетоглутарата, сукцината и фумарата соответственно. В период реперфузии, по данным E. T. Chouchani [30], концентрация сукцината возвращается к исходному уровню в течение нескольких минут.

Потенциальная значимость данного феномена связана, по мнению P. V. Sahni, J. Zhang [31], с сукцинатопосредованным биоэнергетическим восстановлением после ишемии. С учетом постишемического ингибирования активности I комплекса митохондриальное окисление накопленного сукцината имеет решающее значение для восполнения АТФ при начале реперфузии. При сердечной ишемии/реперфузии добавление сукцината в кардиоплегический раствор значительно сокращало зону инфаркта миокарда [32]. Нейропротекция при кетоацидозе и фокальном инсульте была также связана с предварительным постишемическим накоплением сукцината [33]. В неонатальном периоде черепно-мозговой травмы накопление сукцината приводило к улучшению неоангиогенеза и нейронайльному восстановлению [34–35]. Эти данные подтверждают существование механизмов выживания, индуцированных накоплением и преимущественным окислением сукцината в условиях глубокой гипоксии.

J. Zhang и др. [31] показывают, что во время ишемии сукцинат генерируется канонической активностью цикла Кребса, а не митохондриальным комплексом II, что улучшает ишемическую энергетику. При реперфузии большая часть сукцината смывается в цитозоль клетки. Увеличение канонической активности цикла Кребса с α-кетоглутаратом увеличивает ишемическое накопление сукцината и стимулирует фосфорилирование субстратного уровня сукцинил-КоА-синтетазы для улучшения ишемической энергетики в период после гипоксии. J. Zhang и др. [36] в своем исследовании показывают, что 2/3 ишемического накопления сукцината происходит внеклеточно, а оставшаяся треть метаболизируется во время ранней реперфузии, что и является защитным эффектом [36].

Исследованиями B. J. Hawkins и соавт. [25] установлено, что управляемый поток электронов II комплекса является основным средством, с помощью которого митохондриальная мембрана поляризуется в условиях гипоксии. Дефицит субстрата сукцината в комплексе II приводит к реверсивным мембранным потерям потенциала, которые возможно быстро восстановить путем введения сукцината [25].

Слабое звено реперфузии как мишень для терапевтической стратегии. В условиях ишемии страдает весь клеточный массив тканей, подвергшийся гипоксии, и эндотелиальные клетки не являются исключением, тем более что в просветах артериол концентрируется большое количество свободного гемоглобина [37], который метаболизируется до гема и свободного железа (Fe^{2+}), обеспечивающих активацию СРО в присутствии H_2O_2 в реакции Фентона, а ионы железа (Fe^{3+}) восстанавливаются супероксид анион радикалом до ионов железа (Fe^{2+}) в реакции Хабера – Вейса. Синтезированные в этих реакциях OH^- и Fe^{2+} являются наиболее агрессивными в отношении всех клеточных структур (особенно клеточных мембран), что приводит к повреждению, отеку эндотелиоцита и развитию эндотелиальной дисфункции [38–39]. Как известно, в основе повреждения эндотелия сосудов при реперфузии лежит гипоксическое/реперфузионное повреждение гликокаликса [40]. Гликокаликс может быть поврежден в результате воздействия многих факторов: аномального стресса, активации СРО и синтеза АФК, гипернатриемии, гипергликемии. В результате повышенной проницаемости сосудов происходит утечка липопротеидов в субэндотелиальное пространство с развитием отека.

Повреждение гликокаликса сегодня рассматривается как начальный шаг в патофизиологии сосудистых повреждений [40–41]. Более того, сочетание присутствия свободного гемоглобина и гипероксии увеличивает не только их собственную токсичность по отношению к эндотелию, но и степень сосудистой проницаемости на фоне имеющейся эндотелиальной дисфункции [42].

Какая же тактика может противостоять реперфузии? По мнению ряда авторов, основные средства профилактики ишемии и реперфузии должны быть нацелены на устранение ущерба на протяжении каждого из двух этапов [39–40].

Во-первых, *при ишемии* средства должны быть направлены на предотвращение энергетического коллапса из-за дефицита кислорода и активации путей защитной «клеточной сигнализации», которые возникают, когда ткани включают «автоматический ответ» для преодоления дефицита кислорода [26]. Учитывая, что эффект обратимой инактивации электронно-транспортной функции I и II комплексов дыхательной цепи при гипоксии – это первый этап в развитии гипоксии-индуцированной митохондриальной дисфункции, а ключевым моментом в развитии гипоксии является нарушение субстратного звена в дыхательной цепи митохондрий, использование сукцинатов в этот период вполне обоснованно [42–44].

Во-вторых, *в период реперфузии* фармакокоррекция должна быть направлена на предотвращение окислительных процессов, так как в это время основная угроза повреждения эндотелия обусловлена присутствием ионов железа и высоких концентраций кислорода, потенцирующих синтез токсичных гидроксильных радикалов [38, 40]. В связи с этим в постишемическом периоде заболевания целесообразно применение хелаторов железа.

И в-третьих, необходима адекватная защита гликокаликса, способная уменьшить как тяжесть эндотелиальной дисфункции, так и степень развития отека эндотелиоцита. На сегодняшний день это является приоритетной задачей медицины критических состояний, именно поэтому поиск средств фармакологической защиты эндотелия продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенные в обзоре данные позволяют определить потенциальные фармакологические цели для купирования синдрома реперфузии и уменьшения тяжести реперфузионных повреждений при критических состояниях. Это может быть достигнуто путем ингибирования ряда патогенетических факторов, влияющих на эндотелий, с помощью комплексного использования метаболитов цикла Кребса, хелаторов железа и средств, уменьшающих отек эндотелия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kalogeris T, Baines Ch. P., Krenz M., Korthuis R. J. Ischemia/Reperfusion // Compr Physiol. 2016. No. 7 (1). P. 113–170.
2. Halladin N. L. Oxidative and Inflammatory Biomarkers of Ischemia and Reperfusion Injuries // Dan Med J. 2015. No. 62 (4). P. B5054.
3. Grangera D. N., Kvietys P. R. Reperfusion Injury and Reactive Oxygen Species: The Evolution of a Concept // Redox Biol. 2015. No. 6. P. 524–551.
4. Billah M., Ridiandries A., Allahwala U., Mudaliar H., Dona A., Hunyor S., Khachigian L. M. Bhindi R. Circulating Mediators of Remote Ischemic Preconditioning: Search for the Missing Link Between Non-Lethal Ischemia and Cardioprotection // Oncotarget. 2019. No. 10 (2). P. 216–244.
5. Lee J. C., Park J. H., Kim I. H., Cho G. S., Ahn J. H., Tae H. J., Choi S. Y., Cho J. H., Kim D. W., Kwon Y. G. et al. Neuroprotection of Ischemic Preconditioning is Mediated by Thioredoxin 2 in the Hippocampal CA1 Region Following a Subsequent Transient Cerebral Ischemia // Brain Pathol. 2017. No. 27 (3). P. 276–291.
6. Adibhatla R. M., Hatcher J. F. Lipid Oxidation and Peroxidation in CNS Health and Disease: from Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities // Antioxid Redox Signal. 2010. No. 12 (1). P. 125–169.
7. Shaha V. K., Shalia K. K. Reperfusing the Myocardium – a Damocles Sword // Indian Heart J. 2018. No. 70 (3). P. 433–438.
8. Bagetti-Filho H. J., Sampaio F. J., Marques R. G., Pereira-Sampaio M. A. Different from Renal Artery only Clamping, Artery and Vein Clamping Causes a Significant Reduction in Number of Rat Glomeruli during Warm Ischemia // J Endourol. 2012. No. 26 (10). P. 1335–1339.
9. Victoni T., Coelho F. R., Soares A. L., de Freitas A., Secher T., Guabiraba R., Erard F., de Oliveira-Filho R. M., Vargaftig B. B., Lauvaux G. et al. Local and Remote Tissue Injury upon Intestinal Ischemia and Reperfusion Depends on the TLR/MyD88 Signaling Pathway // Med Microbiol Immunol. 2010. No. 199 (1). P. 35–42.
10. Yoshiya K., Lapchak P. H., Thai T. H., Kannan L., Rani P., Dalle Lucca J. J., Tsokos G. C. Depletion of Gut Commensal Bacteria Attenuates Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011. No. 301 (6). P. G1020–G1030.
11. Braunersreuther V., Jaquet V. Reactive Oxygen Species in Myocardial Reperfusion Injury: From Physiopathology to Therapeutic Approaches // Curr Pharm Biotechnol. 2012. No. 13. P. 97–114.

REFERENCES

1. Kalogeris T, Baines Ch. P., Krenz M., Korthuis R. J. Ischemia/Reperfusion // Compr Physiol. 2016. No. 7 (1). P. 113–170.
2. Halladin N. L. Oxidative and Inflammatory Biomarkers of Ischemia and Reperfusion Injuries // Dan Med J. 2015. No. 62 (4). P. B5054.
3. Grangera D. N., Kvietys P. R. Reperfusion Injury and Reactive Oxygen Species: The Evolution of a Concept // Redox Biol. 2015. No. 6. P. 524–551.
4. Billah M., Ridiandries A., Allahwala U., Mudaliar H., Dona A., Hunyor S., Khachigian L. M. Bhindi R. Circulating Mediators of Remote Ischemic Preconditioning: Search for the Missing Link Between Non-Lethal Ischemia and Cardioprotection // Oncotarget. 2019. No. 10 (2). P. 216–244.
5. Lee J. C., Park J. H., Kim I. H., Cho G. S., Ahn J. H., Tae H. J., Choi S. Y., Cho J. H., Kim D. W., Kwon Y. G. et al. Neuroprotection of Ischemic Preconditioning is Mediated by Thioredoxin 2 in the Hippocampal CA1 Region Following a Subsequent Transient Cerebral Ischemia // Brain Pathol. 2017. No. 27 (3). P. 276–291.
6. Adibhatla R. M., Hatcher J. F. Lipid Oxidation and Peroxidation in CNS Health and Disease: from Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities // Antioxid Redox Signal. 2010. No. 12 (1). P. 125–169.
7. Shaha V. K., Shalia K. K. Reperfusing the Myocardium – a Damocles Sword // Indian Heart J. 2018. No. 70 (3). P. 433–438.
8. Bagetti-Filho H. J., Sampaio F. J., Marques R. G., Pereira-Sampaio M. A. Different from Renal Artery only Clamping, Artery and Vein Clamping Causes a Significant Reduction in Number of Rat Glomeruli during Warm Ischemia // J Endourol. 2012. No. 26 (10). P. 1335–1339.
9. Victoni T., Coelho F. R., Soares A. L., de Freitas A., Secher T., Guabiraba R., Erard F., de Oliveira-Filho R. M., Vargaftig B. B., Lauvaux G. et al. Local and Remote Tissue Injury upon Intestinal Ischemia and Reperfusion Depends on the TLR/MyD88 Signaling Pathway // Med Microbiol Immunol. 2010. No. 199 (1). P. 35–42.
10. Yoshiya K., Lapchak P. H., Thai T. H., Kannan L., Rani P., Dalle Lucca J. J., Tsokos G. C. Depletion of Gut Commensal Bacteria Attenuates Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011. No. 301 (6). P. G1020–G1030.
11. Braunersreuther V., Jaquet V. Reactive Oxygen Species in Myocardial Reperfusion Injury: From Physiopathology to Therapeutic Approaches // Curr Pharm Biotechnol. 2012. No. 13. P. 97–114.

12. Chouchani E. T., Pell V. R., James A. M., Work L. M., Saeb-Parsy K., Frezza C., Krieg T., Murphy M. P. A Unifying Mechanism for Mitochondrial Superoxide Production during Ischemia-Reperfusion Injury // Cell Metab. 2016. No. 23. P. 254–263.
13. Conrad M., Angeli J. P., Vandenabeele P., Stockwell B. R. Regulated Necrosis: Disease Relevance and Therapeutic Opportunities // Nat Rev Drug Discov. 2016. No. 15. P. 348–366.
14. Feng M., Wang H., Wang Q., Guan W. Matrix Metalloprotease 9 Promotes Liver Recovery from Ischemia and Reperfusion Injury // J Surg Res. 2013. No. 180. P. 156–161.
15. Zorov D. B, Juhaszova M., Sollott S. T. Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and ROS-Induced ROS Release // Physiol Rev. 2014. No. 94 (3). P. 909–950.
16. Aon M. A., Stanley B. A., Sivakumaran V., Kembro J. M., O'Rourke B., Paolocci N., Cortassa SGlutathione/thioredoxin Systems Modulate Mitochondrial H2O2 Emission: an Experimental-Computational Study // J Gen Physiol. 2012. No. 139 (6). P. 479–491.
17. Jaeschke H., Woolbright B. L. Current Strategies to minimize Hepatic Ischemia –Reperfusion Injury by Targeting Reactive Oxygen Species // Transplant Rev (Orlando). 2012. No. 26 (2). P. 103–114.
18. Brand M. D. The Sites and Topology of Mitochondrial Superoxide Production // Exp Gerontol. 2010. No. 45 (7–8). P. 466–472.
19. Hernansanz-Agustín P., Ramos E., Navarro E., Parada E., Sánchez-López N., Peláez-Aguado L., Cabrera-García J. D., Tello D. et al. Mitochondrial Complex I Deactivation is Related to Superoxideproduction in Acute Hypoxia // Redox Biol. 2017. No. 12. P. 1040–1051.
20. Kurutas E. B. The Importance of Antioxidants which Play the Role in Cellular Response Against Oxidative/Nitrosative Stress: Current State // Nutr J. 2016. No. 15. P. 71.
21. Imam M. U., Zhang Sh., Ma J., Wang H., Wang F. Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress // Nutrients. 2017. No. 9 (7). P. 671.
22. Sies H. Oxidative Stress: a Concept in Redox Biology and Medicine // Redox Biol. 2015. No. 4. P. 180–183.
23. Krebs H. A. Some Aspects of the Energy Transformation in Living Matter // Br Med Bull. 1953. No. 9 (2). P. 97–104.
24. Granger D. N., Kvietys P. R. Reperfusion Injury and Reactive Oxygen Species: The Evolution of a Concept // Redox Biol. 2015. No. 6. P. 524–551.
25. Hawkins B. J., Levin M. D., Doonan P. J., Petrenko N. B., Davis C. W., Patel V. V., Madesh M. Mitochondrial Complex II Prevents Hypoxic but not Calcium- and Proapoptotic Bcl-2 Protein-Induced Mitochondrial Membrane Potential Loss // J Biol Chem. 2010. No. 285 (34). P. 26494–26505.
26. Лукьянова Л. Д. Актуальные вопросы адаптации к гипоксии. Механизмы сигнала и их роль в системе регулирования // Патолог. физиология и эксперимент. терапия. 2011. № 1. С. 3–19.
27. Chance B., Williams G. R. A Method for the Localization of Sites for Oxidative Phosphorylation // Nature. 1955. No. 176 (4475). P. 250–254.
28. Chance B., Williams G. R. Respiratory Enzymes in Oxidative Phosphorylation. VI. The Effects of Adenosine Diphosphate on Azide-Treated Mitochondria // J Biol Chem. 1956. No. 221 (1). P. 477–489.
29. Solberg R., Enot D., Deigner H. P., Koal T., Scholl-Bürgi S., Saugstad O. D., Keller M. Metabolomic Analyses of Plasma Reveals New Insights into Asphyxia and Resuscitation in Pigs // PLoS One. 2010. No. 5 (3).
30. Chouchani E. T., Pell V. R., Gaude E. et al. Ischaemic Accumulation of Succinate Controls Reperfusion Injury through Mitochondrial ROS // Nature. 2014. No. 515 (7527). P. 431–435.
31. Sahni P. V., Zhang J., Sosunov S., Galkin A., Niatsetskaya Z., Starkov A. et al. Krebs Cycle Metabolites and Preferential Succinate Oxidation Following Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Mice // Pediatr Res. 2018. No. 83 (2). P. 491–497.
32. Sakamoto M., Takeshige K., Yasui H. et al. Cardio Protective Effect of Succinate against Ischemia/Reperfusion Injury // Surg Today. 1998. No. 28 (5). P. 522–528.
33. Puchowicz M. A., Zechel J. L., Valerio J. et al. Neuroprotection in Diet-Induced Ketotic Rat Brain after Focal Ischemia // J Cereb Blood Flow Metab. 2008. No. 28 (12). P. 1907–1916.
34. Hamel D., Sanchez M., Duhamel F. et al. G-Protein-Coupled Receptor 91 and Succinate are Key Contributors in Neonatal Postcerebral Hypoxia Ischemia Recovery // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014. No. 34 (2). P. 285–293.
35. Pell V. R., Chouchani E. T., Frezza C. et al. Succinate metabolism: a new Therapeutic Target for Myocardial Reperfusion Injury // Cardiovasc Res. 2016. No. 111 (2). P. 134–141.

12. Chouchani E. T., Pell V. R., James A. M., Work L. M., Saeb-Parsy K., Frezza C., Krieg T., Murphy M. P. A Unifying Mechanism for Mitochondrial Superoxide Production during Ischemia-Reperfusion Injury // Cell Metab. 2016. No. 23. P. 254–263.
13. Conrad M., Angeli J. P., Vandenabeele P., Stockwell B. R. Regulated Necrosis: Disease Relevance and Therapeutic Opportunities // Nat Rev Drug Discov. 2016. No. 15. P. 348–366.
14. Feng M., Wang H., Wang Q., Guan W. Matrix Metalloprotease 9 Promotes Liver Recovery from Ischemia and Reperfusion Injury // J Surg Res. 2013. No. 180. P. 156–161.
15. Zorov D. B, Juhaszova M., Sollott S. T. Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and ROS-Induced ROS Release // Physiol Rev. 2014. No. 94 (3). P. 909–950.
16. Aon M. A., Stanley B. A., Sivakumaran V., Kembro J. M., O'Rourke B., Paolocci N., Cortassa SGlutathione/thioredoxin Systems Modulate Mitochondrial H2O2 Emission: an Experimental-Computational Study // J Gen Physiol. 2012. No. 139 (6). P. 479–491.
17. Jaeschke H., Woolbright B. L. Current Strategies to minimize Hepatic Ischemia –Reperfusion Injury by Targeting Reactive Oxygen Species // Transplant Rev (Orlando). 2012. No. 26 (2). P. 103–114.
18. Brand M. D. The Sites and Topology of Mitochondrial Superoxide Production // Exp Gerontol. 2010. No. 45 (7–8). P. 466–472.
19. Hernansanz-Agustín P., Ramos E., Navarro E., Parada E., Sánchez-López N., Peláez-Aguado L., Cabrera-García J. D., Tello D. et al. Mitochondrial Complex I Deactivation is Related to Superoxideproduction in Acute Hypoxia // Redox Biol. 2017. No. 12. P. 1040–1051.
20. Kurutas E. B. The Importance of Antioxidants which Play the Role in Cellular Response Against Oxidative/Nitrosative Stress: Current State // Nutr J. 2016. No. 15. P. 71.
21. Imam M. U., Zhang Sh., Ma J., Wang H., Wang F. Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress // Nutrients. 2017. No. 9 (7). P. 671.
22. Sies H. Oxidative Stress: a Concept in Redox Biology and Medicine // Redox Biol. 2015. No. 4. P. 180–183.
23. Krebs H. A. Some Aspects of the Energy Transformation in Living Matter // Br Med Bull. 1953. No. 9 (2). P. 97–104.
24. Granger D. N., Kvietys P. R. Reperfusion Injury and Reactive Oxygen Species: The Evolution of a Concept // Redox Biol. 2015. No. 6. P. 524–551.
25. Hawkins B. J., Levin M. D., Doonan P. J., Petrenko N. B., Davis C. W., Patel V. V., Madesh M. Mitochondrial Complex II Prevents Hypoxic but not Calcium- and Proapoptotic Bcl-2 Protein-Induced Mitochondrial Membrane Potential Loss // J Biol Chem. 2010. No. 285 (34). P. 26494–26505.

26. Lukyanova L. D. Aktualnyie voprosyi adaptatsii k gipoksii. Mehanizmyi signala i ih rol v sisteme regulirovaniya // Patolog. fiziologiya i eksperiment. terapiya. 2011. No. 1. P. 3–19. (In Russian).

27. Chance B., Williams G. R. A Method for the Localization of Sites for Oxidative Phosphorylation // Nature. 1955. No. 176 (4475). P. 250–254.
28. Chance B., Williams G. R. Respiratory Enzymes in Oxidative Phosphorylation. VI. The Effects of Adenosine Diphosphate on Azide-Treated Mitochondria // J Biol Chem. 1956. No. 221 (1). P. 477–489.
29. Solberg R., Enot D., Deigner H. P., Koal T., Scholl-Bürgi S., Saugstad O. D., Keller M. Metabolomic Analyses of Plasma Reveals New Insights into Asphyxia and Resuscitation in Pigs // PLoS One. 2010. No. 5 (3).
30. Chouchani E. T., Pell V. R., Gaude E. et al. Ischaemic Accumulation of Succinate Controls Reperfusion Injury through Mitochondrial ROS // Nature. 2014. No. 515 (7527). P. 431–435.
31. Sahni P. V., Zhang J., Sosunov S., Galkin A., Niatsetskaya Z., Starkov A. et al. Krebs Cycle Metabolites and Preferential Succinate Oxidation Following Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Mice // Pediatr Res. 2018. No. 83 (2). P. 491–497.
32. Sakamoto M., Takeshige K., Yasui H. et al. Cardio Protective Effect of Succinate against Ischemia/Reperfusion Injury // Surg Today. 1998. No. 28 (5). P. 522–528.
33. Puchowicz M. A., Zechel J. L., Valerio J. et al. Neuroprotection in Diet-Induced Ketotic Rat Brain after Focal Ischemia // J Cereb Blood Flow Metab. 2008. No. 28 (12). P. 1907–1916.
34. Hamel D., Sanchez M., Duhamel F. et al. G-Protein-Coupled Receptor 91 and Succinate are Key Contributors in Neonatal Postcerebral Hypoxia Ischemia Recovery // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014. No. 34 (2). P. 285–293.
35. Pell V. R., Chouchani E. T., Frezza C. et al. Succinate metabolism: a new Therapeutic Target for Myocardial Reperfusion Injury // Cardiovasc Res. 2016. No. 111 (2). P. 134–141.

36. Zhang J., Wang Y. T., Miller J. H., Day M. M., Munger J. C., Brookes P. S. Accumulation of Succinate in Cardiac Ischemia Primarily Occurs via Canonical Krebs Cycle Activity // Cell Rep. 2018. No. 23 (9). P. 2617–2628.
37. Belcher J. D., Chen C., Nguyen J., Milbauer L., Abdulla F., Alayash A. I. et al. Heme Triggers TLR4 Signaling Leading to Endothelial Cell Activation and Vasoocclusion in Murine Sickle Cell Disease // Blood. 2014. No. 123. P. 377–390.
38. Belcher J. D., Beckman J. D., Balla G., Balla J., Vercellotti G. Heme Degradation and Vascular Injury // Antioxid Redox Signal. 2010. No. 12 (2). P. 233–248.
39. Frati-Munari A. C. Medical Significance of Endothelial Glycocalyx // Arch Cardiol Mex. 2013. No. 83 (4). P. 303–312.
40. Shaver C. M., Wickersham N., McNeil J. B., Nagata H., Miller A., Landstreet S. R. et al. Cell-free Hemoglobin Promotes Primary Graft Dysfunction through Oxidative Lung Endothelial Injury // JCI Insight. 2018. No. 3 (2).
41. Panisello-Roselló A., Verde E., Lopez A., Flores M. et al. Cytoprotective Mechanisms in Fatty Liver Preservation against Cold Ischemia Injury: A Comparison between IGL-1 and HTK // Int J Mol Sci. 2018. No. 19. P. 348.
42. Ambrosi N., Guerrieri D., Caro F., Sanchez F., Haeublein G., Casadei D. et al. Alpha Lipoic Acid: A Therapeutic Strategy that Tend to Limit the Action of Free Radicals in Transplantation // Int J Mol Sci. 2018. No. 19. P. 102.
43. Ehinger J. F., Piel S., Ford R., Karlsson M. Cell-Permeable Succinate Prodrugs Bypass Mitochondrial Complex I Deficiency // Nat Commun. 2016. No. 7.
44. Яроцкая Н. Н., Гостищев В. К., Косинец В. А., Самсонова И. В. Ультраструктурные и морфофункциональные изменения митохондриального аппарата гепатоцитов при экспериментальном распространенном перитоните // Новости хирургии. 2018. № 26 (1). С. 5–15.

36. Zhang J., Wang Y. T., Miller J. H., Day M. M., Munger J. C., Brookes P. S. Accumulation of Succinate in Cardiac Ischemia Primarily Occurs via Canonical Krebs Cycle Activity // Cell Rep. 2018. No. 23 (9). P. 2617–2628.
37. Belcher J. D., Chen C., Nguyen J., Milbauer L., Abdulla F., Alayash A. I. et al. Heme Triggers TLR4 Signaling Leading to Endothelial Cell Activation and Vasoocclusion in Murine Sickle Cell Disease // Blood. 2014. No. 123. P. 377–390.
38. Belcher J. D., Beckman J. D., Balla G., Balla J., Vercellotti G. Heme Degradation and Vascular Injury // Antioxid Redox Signal. 2010. No. 12 (2). P. 233–248.
39. Frati-Munari A. C. Medical Significance of Endothelial Glycocalyx // Arch Cardiol Mex. 2013. No. 83 (4). P. 303–312.
40. Shaver C. M., Wickersham N., McNeil J. B., Nagata H., Miller A., Landstreet S. R. et al. Cell-free Hemoglobin Promotes Primary Graft Dysfunction through Oxidative Lung Endothelial Injury // JCI Insight. 2018. No. 3 (2).
41. Panisello-Roselló A., Verde E., Lopez A., Flores M. et al. Cytoprotective Mechanisms in Fatty Liver Preservation against Cold Ischemia Injury: A Comparison between IGL-1 and HTK // Int J Mol Sci. 2018. No. 19. P. 348.
42. Ambrosi N., Guerrieri D., Caro F., Sanchez F., Haeublein G., Casadei D. et al. Alpha Lipoic Acid: A Therapeutic Strategy that Tend to Limit the Action of Free Radicals in Transplantation // Int J Mol Sci. 2018. No. 19. P. 102.
43. Ehinger J. F., Piel S., Ford R., Karlsson M. Cell-Permeable Succinate Prodrugs Bypass Mitochondrial Complex I Deficiency // Nat Commun. 2016. No. 7.
44. Yarotskaya N. N., Gostischev V. K., Kosinets V. A., Samsonova I. V. Ultrastrukturnyie i morfofunktsionalnyie izmeneniya mitohondrialnogo apparata gepatotsitov pri eksperimentalnom rasprostranennom peritonite // Novosti hirurgii. 2018. No. 26 (1). P. 5–15. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колядко Андрей Васильевич – врач – анестезиолог-реаниматолог, Нижневартовская окружная клиническая больница, Нижневартовск, Россия.

Ланг Евгений Андреевич – врач – анестезиолог-реаниматолог, Омская городская клиническая больница № 1 им. А. Н. Кабанова, Омск, Россия.

Говорова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

Бойко Татьяна Владимировна – доктор ветеринарных наук, профессор, заведующая кафедрой диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства факультета ветеринарной медицины, Омский государственный аграрный университет им. П. А. Столыпина, Омск, Россия.

Орлов Юрий Петрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: orlov-up@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Andrey V. Kolyadko – Anaesthesiologist-reanimatologist, Nizhnevartovsk Regional Clinical Hospital, Nizhnevartovsk, Russia.

Yevgeny A. Lang – Anaesthesiologist-reanimatologist, Omsk City Clinical Hospital No. 1 n. a. A. N. Kabanov, Omsk, Russia.

Natalya V. Govorova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Anesthesiology and Reanimation Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

Tatiyana V. Boyko – Doctor of Sciences (Veterinary), Professor, Head, Department of Diagnostics, Internal Non-Infectious Diseases, Pharmacology, Surgery and Obstetrics, Faculty of Veterinary Medicine, Omsk State Agrarian University named after P. A. Stolypin, Omsk, Russia.

Yuri P. Orlov – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Anesthesiology and Emergency Medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: orlov-up@mail.ru