https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-2-244-259

CC BY 4.0

Малоизученные мишени патогенеза ишемически-реперфузионного повреждения при трансплантации печени

П.О. Свищева[1], А.А. Каниболоцкий[1,2,4], Б.И. Яремин[1,3,4], Е.Ю. Аносова✉[1,3], Я.С. Карина[5], З.Г. Казиахмедова[6], М.С. Новрузбеков[1,3,4,5]

[1] ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

[2] ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», 115184, Россия, Москва, Большая Татарская ул., д. 30;

[3] Кафедра трансплантологии и искусственных органов ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

[4] Московский медицинский университет «Реавиз», 107564, Россия, Москва, Краснобогатырская ул., д. 2, стр. 2;

[5] ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, 127006, Россия, Москва, Долгоруковская ул., д. 4;

[6] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

✉Автор, ответственный за переписку: Екатерина Юрьевна Аносова, врач-клинический ординатор отделения трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; старший лаборант кафедры трансплантологии и искусственных органов РНИМУ им. Н.И. Пирогова, anosova.kate@gmail.com

Аннотация

Актуальность. *Трансплантация печени в настоящее время является самым эффективным методом лечения заболеваний с терминальной стадией печеночной недостаточности. Осложнения связаны чаще всего с исходно тяжелым состоянием пациента, несовершенством методов консервации органов, с самим оперативным пособием и иммунологическими осложнениями. К числу наиболее распространенных осложнений трансплантации относится ишемически-реперфузионное повреждение, которое, в той или иной степени, возникает в каждом трансплантированном органе и ухудшает течение послеоперационного периода. В основе данного процесса лежат сложные патофизиологические механизмы повреждения клеток, возникшие вследствие ишемии и воспаления, вызванного реперфузией.*

Цель. *Обобщить современные данные о механизмах развития ишемического реперфузионнного повреждения при трансплантации печени и способах уменьшения неблагоприятных последствий.*

Материал и методы. *Проведен анализ данных зарубежных и отечественных экспериментальных и клинических исследований, посвященных вопросам патогенеза ишемического реперфузионного повреждения при трансплантации печени. Поиск литературных данных проводился в международных базах данных (PubMed/MedLine, ResearchGate), а также в научной электронной библиотеке России (eLIBRARY.RU) за период 2020–2024 гг.*

Заключение. *В проанализированных публикациях приводятся различные алгоритмы консервации донорских органов, в том числе с использованием аппаратной перфузии. Заслуживают внимания различные алгоритмы консервации донорских органов, в том числе с использованием аппаратной перфузии.*

Ключевые слова: ишемически-реперфузионное повреждение, трансплантация печени, аппаратная перфузия, холодовая ишемия, осложнения ишемически-реперфузионных повреждений

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Свищева П.О., Каниболоцкий А.А., Яремин Б.И., Аносова Е.Ю., Карина Я.С., Казиахмедова З.Г. и др. Малоизученные мишени патогенеза ишемически-реперфузионного повреждения при трансплантации печени. *Трансплантология.* 2024;16(2):244–259. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-2-244-259

© Свищева П.О., Каниболоцкий А.А., Яремин Б.И., Аносова Е.Ю., Карина Я.С., Казиахмедова З.Г., Новрузбеков М.С., 2024

Understudied targets of the ischemia-reperfusion injury pathogenesis in liver transplantation

P.O. Svishcheva[1], A.A. Kanibolotskiy[1,2,4], B.I. Yaremin[1,3,4], E.Yu. Anosova✉[1,3], Ya.S. Karina[5], Z.G. Kaziakhmedova[6], M.S. Novruzbekov[1,3,4,5]

[1] N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

[2] Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, 30 Bolshaya Tatarskaya St., Moscow 115184 Russia;

[3] Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov St., Moscow 117997 Russia;

[4] Moscow Medical University "Reaviz", 2 Bldg. 2 Krasnobogatyrskaya St., Moscow 107564 Russia;

[5] Russian University of Medicine, 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006 Russia;

[6] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Bldg. 2 Trubetskaya St., Moscow 119991 Russia

✉Corresponding author: Ekaterina Yu. Anosova, Clinical Resident, Physician, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Senior Laboratory Assistant at the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, anosova.kate@gmail.com

Abstract

Background. *Liver transplantation is currently the most effective method to treat diseases with end-stage liver failure. Complications are most often associated with the initially severe patient condition, imperfect organ preservation methods, the surgical management per se, and immune system incompetence. The most common complications of transplantation include ischemic reperfusion injury, which occurs to some or another extent in each transplanted organ and worsens the course of the postoperative period. The process is based on complex pathophysiological mechanisms of cell damage due to ischemia and inflammation caused by reperfusion.*

Objective. *To summarize current data on the mechanisms of the ischemic reperfusion injury development in liver transplantation and to find the ways to reduce adverse effects.*

Material and methods. *The analysis of data from foreign and homeland experimental and clinical studies on the pathogenesis of ischemic reperfusion injury in liver transplantation has been performed. The search for literature data was carried out in international databases (PubMed/MedLine, ResearchGate, as well as in the scientific electronic library of Russia (eLibrary.RU) for the period from 2020-2024.*

Conclusion. *The analyzed publications have provided various algorithms for the preservation of donor organs, including those using machine perfusion.*

Keywords: ischemic reperfusion injury, liver transplantation, machine perfusion, cold ischemia, complications of ischemic reperfusion injury

Conflict of interests Authors declare no conflict of interest
Financing The study was performed without external funding

For citation: Svishcheva PO, Kanibolotskiy AA, Yaremin BI, Anosova EYu, Karina YaS, Kaziakhmedova ZG, et al. Understudied targets of the ischemia-reperfusion injury pathogenesis in liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2024;16(2):244–259. (In Russ.). https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-2-244-259

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АТФ – аденозинтрифосфат
АФК – активная форма кислорода
ГП – гипотермическая перфузия
ИРП – ишемически-реперфузионное повреждение
ИТ – иммуносупрессивная терапия
МНС-АГ – антигены главного комплекса гистосовместимости
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
МСК – мезенхимальные стволовые клетки
ОТП – ортотопическая трансплантация печени
ТО – трансплантированный орган
ЭЦВ – экстрацеллюлярные везикулы
ALR/ERV1 – фактор усилителя регенерации печени
BDNF – мозговой нейротрофический фактор
ET-1 – эндотелин-1
GPX4 – глутатионпероксидазы 4
GSH – глутатиона
HIF – гипоксией индуцированный фактор
IL – интерлейкин
LIP – лабильного пула железа
NF-kB – ядерный фактор каппа-би
PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9
SPINK1 – панкреатический секреторный ингибитор трипсина-1
TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

Введение

Дисбаланс между донорскими органами, доступными для трансплантации, и растущими потребностями переместил внимание многих исследователей на поиск новых стратегий сохранения органов, ранее считавшихся непригодными для трансплантации. В этих условиях машинная перфузия признана одним из наиболее значительных достижений в области трансплантации за последние 20 лет [1]. Стратегии динамического сохранения могут предоставить возможность оценить качество органов перед имплантацией или для манипулирования некоторыми функциями; например, путем ослабления иммунного ответа. К наиболее распространенным осложнениям раннего периода трансплантации относится ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП), которое в той или иной степени возникает в каждом трансплантированном органе (ТО) и ухудшает течение послеоперационного периода [2]. В основе данного процесса лежат сложные патофизиологические механизмы повреждения клеток, возникшие вследствие ишемии и воспаления, вызванного реперфузией.

Цель. Обобщить современные данные о механизмах развития ишемического реперфузионного повреждения при трансплантации печени и способах уменьшения неблагоприятных последствий.

История сохранения органов

Первый аппарат для перфузии органов был представлен в 1935 году Алексисом Каррелем и Чарльзом Линдбергом. Хотя перспективы развития перфузионных аппаратов казались явными, большинство из этих усилий были прекращены в 1969 году, когда Джеффри Коллинз продемонстрировал жизнеспособность органов после статического хранения в холодильнике [3]. Аппаратная перфузия (АП) – это система, которая обеспечивает ткани постоянным физиологическим уровнем наиболее важных компонентов для аэробного, и следовательно, защитного для клеток метаболизма, а именно кислорода и глюкозы. Как правило, машинная перфузионная система состоит из резервуара для перфузата, заполненного консервирующим раствором, который насыщается кислородом и прокачивается через орган с использованием специфических для органа параметров температуры, давления и других.

Аппаратная перфузия – технология, которая не только уменьшает время холодовой ишемии, но и служит методом оценки жизнеспособности трансплантата [3, 4]. В настоящее время в зависимости от температуры различают 3 типа перфузата:

– нормотермическая перфузия (37˚C)
– гипотермическая перфузия (ГП) (0–4˚C)
– субнормотермическая перфузия (до 20˚C)

Наиболее изучены в клинической практике гипо- и нормотермическая перфузия. Гипотермическая перфузия может быть проведена как с активной оксигенацией, так и без нее, так как низкие температуры позволяют замедлить метаболизм, чтобы снизить потребности в кислороде [5]. Гипотермическая перфузия нацелена на ослабление ИРП посредством сохранения митохондрий и восстановления запасов клеточной энергии для уменьшения высвобождения активных форм кислорода после реперфузии. Гипотермическая перфузия – безопасный, простой метод, но он не позволяет подготовить трансплантаты от доноров с расширенными критериями. С другой стороны, нормотермическая перфузия имитирует нормальные физиологические условия путем перфузии крови, температура которой 37˚C. При такой температуре оксигенация необходима для поддержания метаболических процессов: печень получает оксигенированную кровь, нормальный клеточный метаболизм

продолжается, что позволяет оценить состояние органа и его функцию.

И гипо-, и нормотермическая АП способны восстановить и поддерживать энергетические запасы трансплантата печени и уменьшить ИРП после трансплантации. Нормотермическая перфузия является более перспективным направлением, так как позволяет расширить пул донорских органов благодаря возможности оценки их состояния, что поможет прогнозировать успех трансплантации печени от донора с расширенными критериями [6].

В настоящее время чаще используется статическая холодовая бесперфузионная консервация. В качестве консервирующего раствора используется раствор НТК («Кустодиол»), содержащий электролиты, снижающие энергетические потребности трансплантируемого органа, буферные системы для ингибирования гликолиза, замедляя тем самым снижение pH, маннитол – для снижения отека трансплантата и другие необходимые компоненты [7]. Также особенностью кустодиола является наличие в его составе растворенного кислорода. Данная система консервации, несмотря на свою доказанную эффективность, полноценно не осуществляет перенос кислорода, что, несомненно, усугубляет ИРП, преимущественно в органах, полученных от асистолических доноров.

Процесс повреждения тканей

Ишемическое реперфузионное повреждение представляет собой повреждение ткани вследствие восстановления притока крови к тканям после периода ишемии. Восстановление кровотока необходимо для разрешения ишемии в тканях, но, парадоксально, сама реперфузия вызывает дальнейшее повреждение, угрожающее функции и жизнеспособности органа.

В процесс ИРП ишемизированный орган может вовлекаться не только самостоятельно, но и вызывать системное повреждение других органов, приводя к полиорганной недостаточности.

Это сложный мультифакторный процесс, результатом которого является развитие ранней дисфункции трансплантата печени [8].

В патогенезе ИРП выделяют две фазы: ишемическую и реперфузионную.

Первая фаза – ишемическая, характеризуется прекращением синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), что замедляет работу Na/K помпы, нарушая баланс жидкости и ионов в клетке. Это приводит к отеку из-за накопления натрия внутри клетки. Ишемия вызывает увеличение кислотности, повреждение клеточных органелл, включая лизосомы, ускоряя секрецию ферментов. Нарушение электрохимического потенциала клеток эндотелия и увеличение молекул межклеточной адгезии способствуют миграции нейтрофилов в паренхиму печени. Этот процесс начинается на стадии ишемии с передачи сигнальных молекул через нейтрофилы, замедляя их движение в кровотоке. Дальнейшие события включают медленное перемещение нейтрофилов по эндотелию до полной адгезии и перехода в паренхиму печени, где они разрушают клеточные мембраны высвобождением лизосомальных ферментов.

Вторая стадия – реперфузионная, которая включает в себя:

– раннюю фазу (3–6 часов после реперфузии) – активация купфферовских клеток и синусоидальных эндотелиальных клеток может быть связана с ишемией печени, вызванной нарушением микроциркуляции при реперфузии. Дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилататоров в результате нарушения синтеза NO и эндотелина-1 (ЕТ-1) играет важную роль в этом процессе. При нормальной функции синусоидальных эндотелиальных клеток посредством синтеза NO тормозится активация звездчатых клеток печени, что способствует нормальной микроциркуляции и функционированию печени. Однако при ишемии печени этот баланс может быть нарушен, что приводит к активации купферовских клеток и синусоидальных эндотелиальных клеток, которые могут выделять провоспалительные факторы и индуцировать апоптоз эндотелиальных клеток, что может привести к дальнейшему ухудшению микроциркуляции и функции печени.

– позднюю фазу (6–48 часов после реперфузии), которая вызывается инфильтрацией нейтрофилов и CD4+ Т-лимфоцитов. Они выделяют протеазы и другие цитотоксические ферменты, задача которых состоит в разрушении клеток [9].

Гипоксия тканей во время консервации приводит к переходу на анаэробный гликолиз с выработкой двух молекул АТФ (для сравнения: в результате аэробного гликолиза образуется 38 молекул АТФ), образованием лактата, и как следствие понижением pH в клетке. В результате описанных изменений нарушается работа АТФ-зависимых ионных насосов и регуляция Na^+, K^+ и Ca^{2+} баланса [10]. В условиях ишемии происходит преобладание распада АТФ над его образованием, который расщепляется до гипоксантина, затем при реперфузии происходит активация

ксантиноксидазы вследствие изменения pH и накопления внутриклеточного Ca^{2+}, что приводит к расщеплению гипоксантина до мочевой кислоты и супероксидного аниона, которые нарушают проницаемость клеточных мембран. Активные формы кислорода стимулируют эндотелиальные клетки посредством активации ядерного фактора каппа-би, основная функция которого в подавлении апоптоза (NF-kB). Повышение уровня NF-kB вызывает системное воспаление за счет повышенной экспрессии цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) и интерлейкины-1, 6, 8 (IL-1, IL-6 и IL-8).

Клинически тяжесть ИРП в трансплантированной печени оценивается по уровню активности печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза – АЛТ/АСТ), однако, имеются данные, что числовые значения данных показателей не всегда коррелируют со степенью тяжести ИРП и не могут рассматриваться как абсолютно достоверный показатель дисфункции трансплантата. В ряде отечественных и зарубежных исследований показано, что уровень IL-8, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), мозгового нейротрофического фактора (BDNF), гипоксии индуцированного фактора (HIF-1α), а также тромбоцитов в послеоперационном периоде являются более надежными маркерами для прогноза развития дисфункции трансплантата печени [11], однако их использование в качестве маркеров ИРП более трудоемко для повседневной практики. Также для диагностики тяжести ИРП рассматривается неинвазивный метод, такой как ультразвуковая стеатофиброэластометрия, которая показала большую эффективность, сравниваемую с эффективностью тонкоигольной биопсии [12].

В настоящее время с целью уменьшения последствий ИРП, улучшения выживаемости трансплантата, а также снижения дозировок препаратов иммуносупрессивной терапии (ИТ) и расширения пула донорских органов используется таргетная терапия, направленная на хорошо изученные звенья патогенеза. Так, в ряде экспериментальных исследований были выполнены успешные попытки влияния на антиоксидантную систему путем введения препаратов, воздействующих на ее различные компоненты [12, 13].

Однако несмотря на получение данных результатов продолжается изучение новых способов воздействия на тяжесть и течение ИРП.

Наиболее перспективными мишенями для уменьшения тяжести течения ИРП, по данным изученной литературы, являются:

1. Дендритные клетки печени, которые играют роль в связывании врожденного и адаптивного иммунитета. Они делятся на плазмоцитоидные (pDC), которые производят интерферон-1 (IF-1) для формирования противовирусного ответа, и миелоидные (mDC), ответственные за выработку интерферона-3 (IF-3). Фенотип и функции интерстициальных дендритных клеток печени определяются микросредой, которая обычно способствует их иммунологической толерантности. В случае инфильтрации донорских миелоидных дендритных клеток хозяина происходит изменение фенотипа и функций клеток. Антигены главного комплекса гистосовместимости (MHC-АГ) регулируют донорские Т-клеточные ответы, способствуя угнетению иммунологических реакций. В проведенном в 2023 году доклиническом исследовании было продемонстрировано, что данные клетки способны снижать выраженность ИРП, влиять на иммунную реакцию организма реципиента, в частности путем снижения активности CD8+ Т-клеток [14, 15].

2. Пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Наиболее известной и клинически значимой функцией PCSK9 является ее воздействие на рецептор липопротеина низкой плотности, с которым он связывается, способствуя его лизосомальной деградации. До недавнего времени данная протеза рассматривалась как мишень в лечении дислипидемии [16], однако опубликованное в 2024 году исследование показывает, что PCSK9 гепатоцитов подавляет активность панкреатического секреторного ингибитора трипсина-1 (SPINK1) – опосредованную митофагию, приводящую к активации стимулятора гена интерферона/Nod-подобного рецептора (STING/NRLP3)-индуцированных воспалительных реакций, которые усиливают ИРП [17]. Митофагия – процесс элиминации поврежденных митохондрий с целью поддержания митохондриального гомеостаза. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что при ИРП данный процесс замедляется в связи с превышением потребности в элиминации поврежденных митохондрий по сравнению со способностью гепатоцитов трансплантированной печени их разрушать. Замедление процесса митофагии связано с митохондриальной дисфункцией, разобщением окисления-фосфорилирования и гибелью клеток.

Исходя из этого, рассматривается возможность применения данного фактора в качестве компонента перфузионной среды для сохранения митохондриального пула.

3. Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК). В ходе одного из исследований авторами была выявлена зависимость тяжести течения ИРП от экспрессии различных видов РНК в различных трансплантированных органах. Наиболее важные в регуляции иммунного ответа при ИРП виды РНК при ортотопической трансплантации печени (ОТП): мРНК-122, мРНК-450-5b, мРНК-155, мРНК-191, мРНК-146a, мРНК-497-5p.

– мРНК-122 является специфическим видом мРНК для печени, представляет более половины мРНК, экспрессируемых в этом органе. Этот вид участвует в регуляции липидного обмена, течении вирусных гепатитов, а также ИРП [18]. Регулируется данная мРНК фактором транскрипции HIF-1α. Было показано, что повышение экспрессии HIF-1α снижает окислительный стресс, уменьшая тяжесть ИРП в миокарде в экспериментальных моделях, что позволяет предположить аналогичный эффект в трансплантированной печени [19].

– мРНК-450-5b. Оказывает супрессорное воздействие на Кристаллин Альфа B (CRYAB), который играет существенную роль в подавлении иммунного ответа, а также в регуляции синтеза провоспалительных IL-1β, TNF-α, IL-6. Ингибирующее терапевтическое воздействие на данный вид мРНК позволит контролировать течение и выраженность иммунного ответа на ИРП [20].

– мРНК-155. Повышенная ее экспрессия активирует пролиферацию макрофагов, стимулирующих воспалительный ответ, активность нейтрофилов. Снижение экспрессии мРНК-155 ингибировало активацию Купферовских клеток, в результате уменьшая активность провоспалительных цитокинов [21].

– мРНК-191. Усиливает апоптоз клеток, экспрессия ее усиливается при воздействии HIF-1α. Подавление экспрессии данного вида мРНК – возможная цель терапии ИРП.

– мРНК-497-5p. Также повышается при ИРП, стимулируя апоптоз клеток путем активации NF-κB в изолированной популяции купферовских клеток [22].

– мРНК-146a – при ее подавлении увеличивается выработка провоспалительных цитокинов, так как данный вид мРНК ингибирует путь Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) путем прямого подавления IRAK1 (киназы 1, ассоциированной с рецептором IL-1) и TRAF6 (фактора 6, ассоциированного с рецептором TNF-α).

Несмотря на доказанную корреляцию тяжести течения ИРП и уровня экспрессии различных видов мРНК в экспериментальных животных моделях, имеется ряд ограничений, связанных с невозможностью смоделировать условия холодовой ишемии. Также имеются определенные трудности по оценке экспрессий различных видов мРНК, связанных с необходимостью введения антикоагулянтов, условиями хранения и обработки биоматериала. В связи с этим возникает необходимость разработки протоколов, регламентирующих сбор, хранение и обработку материала для получения достоверных результатов экспрессии тех или иных видов мРНК. Следовательно, для рассмотрения мРНК как биомаркера тяжести ИРП и иных процессов необходимо учитывать множество факторов, что затрудняет составление унифицированных протоколов.

4. фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором (NRF2) – находится в ингибированном состоянии при отсутствии нарушения гомеостаза, активизируется при окислительном стрессе, способствуя активации антиоксидантной системы [23]. В экспериментальных работах на мышиных моделях была показана способность NRF2 улучшать течение ИРП. Популяция Cd4+ Т-клеток, экспрессирующих NRF2, уменьшала повреждение гепатоцитов при длительной холодовой ишемии, а периоперационное повышение экспрессии NRF2 в трансплантате печени человека снижало выраженность повреждения гепатоцитов [24].

Исходя из полученных данных можно заключить, что сохранение ex vivo с помощью нормотермической машинной перфузии может в свою очередь усилить экспрессию NRF2, что улучшает выживаемость трасплантата. Наличие макровезикулярного стеатоза не означало непригодность трансплантата, улучшая свои свойства после проведения нормотермической машинной перфузии. Необходимо дальнейшее изучение возможностей использования NRF2 в маргинальных аллотрансплантатах, которые более восприимчивы к ИРП. В перспективе работа с данным фактором позволит расширить пул донорских органов.

5. Экстрацеллюлярные везикулы (ЭЦВ) – наноскопические везикулы различного размера, образуемые двумя путями. Первый тип (микрочастицы) – образуются путем почкования и расщепления плазматической мембраны клетки. Второй

тип (экзосомы) – образуются внутри мультивезикулярных эндосомальных телец. Апоптотические тельца – третий тип экстрацеллюлярных везикул. Учитывая, что данные везикулы участвуют в межклеточном взаимодействии, регуляции иммунного ответа, а также способны переносить различные типы белков, рассматривалась их роль в качестве «доставщиков» лекарственных средств у пациентов с отторжением [25]. Параллельно с ЭЦВ, полученными из трансплантата, изучались другие типы везикул, и было показано, что среди них ЭЦВ, полученные из мезенхимальных стволовых клеток (МСК-ЭЦВ), способны переносить специфические молекулы к иммунным клеткам реципиента. Так, МСК-ЭЦВ могут переносить специфическую микроРНК (22-3p) в клетки Купфера, ингибируя экспрессию регулятора фактора интерферона-8 (IRF8), способствующего пролиферации клеток-предшественников в моноциты [26]. Этот механизм приводит к подавлению местного иммунитета и предотвращению отторжения печени. Т-клетки, подвергшиеся воздействию ЭЦВ, полученных из CD80+ дендритных клеток, снижали экспрессию NLRP3 (клиопирина – участвующего в образовании активной формы ИЛ-18, 1β) и демонстрировали снижение пролиферации, адгезии, что свидетельствует о возможности индуцированной толерантности [27]. В отличие от терапии стволовыми клетками, ЭЦВ обладают рядом преимуществ, таких как низкая иммуногенность, отсутствие риска трансформации в опухолевые клетки, простота хранения и высокая клиническая безопасность. В печени защитные механизмы ЭЦВ против ИРП направлены, главным образом, на модуляцию иммунного ответа, регуляцию аутофагии [28] и активацию путей регенерации [29]. В печени крыс, подвергшихся воздействию ИРП, внутривенное введение МСК-ЭЦВ снижало инфильтрацию нейтрофилами и макрофагами, а также уровень маркеров окислительного стресса [30]. Аналогичным образом было обнаружено, что МСК-ЭЦВ снижают ИРП печени за счет уменьшения секреции провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-12 [31]. Терапевтическая эффективность ЭЦВ может быть улучшена путем добавления нацеливающей молекулы (антитело, аптамер – пептидные молекулы, специфически связывающиеся с клетками-мишенями и т.д.) к их поверхности путем загрузки наночастицы специфическим биологически активным агентом, или путем увеличения времени, которое ЭЦВ проводят в циркуляции посредством химических модификаций, создавая так называемый «гибридный ЭЦВ» [32]. В целом ЭЦВ явно обладают большим потенциалом для широкого применения в терапии заболеваний, будь то в их исходной форме, оказывающей противовоспалительное действие, или в качестве средств доставки лекарств. Однако одним из возможных недостатков является тот факт, что немодифицированные ЭЦВ подвержены быстрому выведению из кровообращения и демонстрируют относительно низкое накопление в тканях-мишенях [33]. Они также не способны к репликации, что снижает риск образования опухоли после их доставки, а присущие им механизмы таргетности снижают вероятность возникновения побочных эффектов. Эти факторы делают их перспективной системой доставки лекарств при трансплантации органов, обусловливая долгосрочную функцию трансплантата. Донорская печень является идеальным органом для изучения действия везикул, поскольку большинство из них способны накапливаться в печени [34].

Индуцируемый гипоксией фактор (HIF) представляет собой гетеродимерный транскрипционный фактор, который играет ключевую роль в обеспечении адаптивных ответов на гипоксию. Этот фактор состоит из кислородчувствительной субъединицы HIF-α и субъединицы HIF-β, также известной как ядерный транслокатор арилуглеводородного рецептора (ARNT). У млекопитающих существует три изоформы субъединицы HIF-α (HIF-1α, HIF-2α и HIF-3α). HIF-1α является ключевым фактором в пути восприятия кислорода, открытом Грегом Семенза в 1991 году, и особенно важен для поддержания кислородного гомеостаза в клетках млекопитающих. При раке, ишемической болезни сердца или хроническом обструктивном заболевании легких парциальное давление кислорода в тканях снижается, что приводит к активации HIF-1α. В условиях гипоксии белок HIF-1α не подвергается деградации кислородзависимой убиквитиновой протеасомной системой и стабильно экспрессируется. HIF-1α накапливается в цитоплазме, транслоцируется в ядро и впоследствии образует димер с ARNT для регулирования транскрипции гена-мишени. Активация HIF-1α улучшает выживаемость клеток в гипоксической среде за счет изменения энергетического метаболизма, пролиферации, ангиогенеза и ремоделирования сосудов. HIF-1α необходим для кардиозащиты от ИРП [35]. После открытия гена-мишени HIF-1α (эритропоэтина) было обнаружено множество нижестоящих мишеней, что подчеркивает сложность и важ-

ность сигнального пути HIF-1α. При ИРП HIF-1α может регулировать и участвовать в различных сигнальных путях. Так, предварительное воздействие севофлураном может увеличить экспрессию VEGF за счет активации сигнального пути AKT/HIF-1α/VEGF. VEGF тесно связан с процессом ангиогенеза. Усиление ангиогенеза при ИРП может эффективно уменьшить гипоксию в очагах поражения. Кроме того, iNOS, гемоксигеназа-1 (HO-1), адипонектин, инсулиноподобный фактор роста-2, GLUT также участвуют в защитном эффекте HIF-1α против ИРП [36].

При гипоксии HIF-1α регулирует различные сигнальные пути, включая митохондриальную функцию и аутофагию, что может оказывать защитное воздействие на клетки миокарда после ишемической реакции. Однако продолжительная аутофагия может быть вредной. HIF-1α также играет важную роль в контроле окислительного стресса и воспалении, что способствует уменьшению тяжести ишемической реакции. HIF-1α может воздействовать на функцию митохондрий, уменьшая их повреждение и смягчая тяжесть ишемической реакции. Он также способен индуцировать митохондриальную аутофагию через различные сигнальные пути, что помогает выживанию клеток миокарда после ишемической реакции. В начальной стадии ишемии активация HIF-1α может быть защитным механизмом, но продолжительная аутофагия может привести к гибели кардиомиоцитов. Кроме того, в контексте окислительного стресса HIF-1α активирует Nrf2 для защиты клеток через увеличение внутреннего клиренса аутофагии. Активация HIF-1α может уменьшить воспаление тканей и тяжесть ишемической реакции путем ингибирования NF-κB, что приводит к снижению выработки провоспалительных цитокинов [37]. Кроме того, HIF-1α регулирует различные сигнальные пути, такие как GSK3β/митохондриальный PTP, β-катенин, ERK1/2, Bcl-2, PI3K/AKT и mTOR, что влияет на разнообразные функции клеток и способствует уменьшению тяжести ишемической реакции.

HIF-1α – это комплексный белковый гетеродимер, состоящий из α и β субъединиц, который связывается с элементом ответа на гипоксию (HRE) в промоторе генов, регулируя их экспрессию. Некоторые металлические ионы, такие как Ni(II), Co(II), V(V) и Mn(II), способствуют стабилизации HIF-1α и активации генов, зависимых от него. Эти металлы также влияют на уровень ферритина и индуцируют транскрипцию генов, регулируемых HIF-1α. Существуют также факторы, взаимодействующие с мРНК HIF-1α, которые могут контролировать ее синтез, включая железорегулирующие белки. Влияние подавления активности HIF-1α на ранних стадиях повреждения головного мозга у крыс на объем инфаркта и выживаемость за счет снижения апоптоза изучено, но не ясно, возможно ли подобное воздействие при ишемической реперфузионной травме. Механизмы защитного эффекта HIF-1α при ишемической реперфузионной травме, включая роль генов, связанных с гликолизом, функцией митохондрий, клеточным выживанием, апоптозом и окислительным стрессом, остаются малоизученными. HIF-1α регулирует множество генов-мишеней и, следовательно, может выполнять различные функции на разных этапах развития ишемической реперфузионной травмы через разнообразные механизмы. Поэтому необходимы дальнейшие исследования роли HIF-1α в патофизиологии ИРП и лежащих в его основе механизмов [38].

Еще одним путем регулированной клеточной смерти при ИРП является относительно недавно описанный и малоизученный ферроптоз. Ферроптоз – недавно описанная форма программируемой клеточной смерти, которая реализуется взаимодействием ионов железа и активных форм кислорода (АФК). Исследования ИРП проводились во многих органах, включая сердце, головной мозг, почки и печень. Ингибирование ферроптоза может быть эффективной стратегией лечения таких заболеваний связанных органов, а также ИРП [39].

Ферроптоз характеризуется железозависимым накоплением перекисей липидов и вызывается исчезновением активности липид-восстанавливающего фермента и ингибированием синтеза антиоксидантного глутатиона (GSH), что приводит к железозависимой гибели клеток. Во время ферроптоза одновременно работают несколько путей биологической регуляции. Дефицит GSH или инактивация глутатионпероксидазы 4 (GPX4) вызывают ферроптоз. Кроме того, ферроптоз характеризуется чрезмерным перекисным окислением полиненасыщенных жирных кислот, опосредованным железом. Неумеренное накопление железозависимых гидроперекисей липидов приводит к ферроптозу [40].

Цистин-глутаматный переносчик состоит из гетеродимеров члена 2 семейства 3 растворенных переносчиков (SLC3A2) и члена 11 семейства 7 растворенных переносчиков каталитической субъединицы (SLC7A11). Система способствует

процессу обмена через плазматическую мембрану цистеина и глутамата. Цистеин – аминокислота, необходимая для выживания клеток, особенно в больших количествах вне клетки. Ее присутствие важно для процесса, при котором происходит обмен глутамата и GSH (глутатиона). Это помогает поддерживать окислительно-восстановительный баланс в клетке. GPX4 – важный антиоксидантный фермент, участвующий в борьбе со свободными радикалами, особенно с пероксидами фосфолипидов. Для его функционирования необходим глутатион и селен. Глутатион также играет роль в антиоксидантной защите и помогает восстанавливать GPX4. Некоторые белки, вовлеченные в метаболизм глутатиона, также связаны с ферроптозом [41]. GPX4 может быть напрямую или косвенно затронут в результате процесса, называемого ферроптозом, что снижает его активность. RSL3, который вызывает ферроптоз, ингибирует GPX4, вступая в химическую реакцию с селеном, содержащимся в аминокислоте селеноцистеине, что вызывает накопление пероксидов липидов и гибель клетки. Это ингибирование GPX4 ведет к накоплению пероксидов липидов, которые образуют токсичные радикалы липидов, опасные для клетки [42]. Erastin, другой индуктор ферроптоза, уменьшает уровень глутатиона (GSH), что нарушает работу GPX4 косвенным образом и снижает антиоксидантные способности клетки, способствуя образованию активных форм кислорода (ROS). Различные способы, которыми RSL3 и Erastin регулируют окислительно-восстановительные процессы и гибель клеток, включают разные механизмы: RSL3 вызывает ферроптоз в зависимости от наличия железа и пероксидов липидов, в то время как Erastin вызывает гибель клеток независимо от наличия железа, но все еще через пероксид липидов. Erastin является типичным индуктором [42]. Последние исследования показывают, что FSP1 (белок подавления ферроптоза 1) в связке с CoQ10 (убихинон) по пути НАДФ(Р)Н в синергии подавляют распространение липидных перекисей и процесс ферроптоза через влияние на GPX4 (глутатионпероксидаза 4) и GSH (восстановленный глутатион) как независимая система. FSP1 работает как оксидоредуктор, восстанавливающий CoQ10 через НАДФ(Ф)Н и производящий липофильный поглотитель свободных радикалов (RTA) для предотвращения формирования липидных перекисей. Есть доказательства, что агент, вызывающий ферроптоз (например, FIN56), провоцирует ферроптоз посредством блокирования этого процесса. Белковое соединение P53, которое является опухолевым супрессором, играет роль в разнообразных процессах клеточного умирания, таких как апоптоз, клеточное авторазрушение и некроз. P53 способен подавлять ген SLC7A11, тем самым влияя на деятельность GPX4, что ведет к аккумуляции окисления липидов. SAT1 действует как транскрипционная мишень P53, и его активация может индуцировать АФК-индуцированное перекисное окисление липидов и ферроптоз.

Полиненасыщенные жирные кислоты окисляются с образованием пероксидов липидов. К важным факторам, вызывающим ферроптоз, относится накопление перекисей липидов. Окисленный фосфатидилэтаноламин, содержащий арахидоновую кислоту (АА-ПЭ), действует как сигнал ферроптоза [43]. Недавнее исследование показало, что АА-ООН-ПЭ вместо других типов фосфолипидов-ООН является ключевым фосфолипидом, индуцирующим ферроптоз. Для создания АА-ООН-ПЭ требуется три фермента: арахидонатлипоксигеназа (ALOX), длинноцепочечные ацил-КоА-синтетазы 4 (ACSL4) и лизофосфатидилхолин-ацилтрансфераза 3 (LPCAT3). ACSL4 преобразует PUFA, особенно АА, в форму CoA, в то время как LPCAT3 регулирует превращение АА-CoA в АА-ПЭ. Под воздействием липоксигеназы (LOX) АА-ПЭ может превращаться в АА-ООН-ПЭ, что приводит к окислительным процессам. При избыточном уровне АА-ООН-ПЭ возникает ферроптоз, требующий железо в качестве катализатора. Кроме перекисного окисления липидов для ферроптоза необходим редокс-активный металл – железо. Железо, высвобождаемое из лабильного пула железа (LIP), может способствовать накоплению АФК через реакцию Фентона.

Последние исследования указывают на то, что ферропротеин FSP1 в соединении с коэнзимом CoQ10 по механизму НАДФ(р)Н синергетически снижает рост перекисей липида и ферроптоз за счет влияния на GPX4 и восстановленный глутатион GSH как на автономную систему. Данный ферропротеин функционирует как оксидоредуктаза и восстанавливает CoQ10 посредством НАДФ(ф)Н и создает липофильный антиокислитель RTA для предотвращения образования перекисей липидов. Доказательства демонстрируют, что индукторы ферроптоза (например, агент FIN56) вызывают ферроптоз блокировкой этого процесса. Белок-супрессор опухолей P53 участвует в многочисленных процессах клеточной смертности, включая апоптоз, автолизис кле-

ток и некроз. Этот белок может подавить экспрессию гена SLC7A11 и таким образом влиять на функцию GPX4.

Полиненасыщенные жирные кислоты подвергаются окислению с образованием липидных перекисей. Важным фактором, провоцирующим ферроптоз, является накопление липидных перекисей. Окисливший фосфатидилэтанолмин, обогащенный арахидоновой кислотой (AA-ПЭ) исполняет роль сигнала ферроптоза. Недавнее изучение показало, что AA-OOH-ПЭ (вместо других типов окисливших фосфолипидов) является основным фосфолипидным компонентом, вызывающим ферроптоз. Чтобы создать AA-OOH-ПЭ, требуется три фермента: арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX), длинноцепочечная Ацил-CoA-синтатаза4 (ACSL4), лизофосфатидилхолин ацилтрансфераза3 (LPCAT3)). ACSL4 трансформирует PUFA (особенно AA) в форму CoA. LPCAT3 контролирует преобразование AA-CoA в AA-ПЭ. Липоксигеназа (LOX) трансформирует AA-ПЭ в AA-OOH-ПЭ, вызывая окислительный процесс. В то же время ядерный коактиватор рецептора ферритина 4 (NCOA4) приводит к аутофагии и накоплению ферритина. Окислительный стресс индуцирует экспрессию HO-1 путем активации пути p62-Keap1-NRF2, противодействуя ферроптозу. Nrf2 активирует экспрессию различных генов-мишеней, необходимых для регуляции ферроптоза, регулируя метаболизм GSH, липидов, железа и функцию митохондрий [44, 45].

В последние несколько лет активно изучается воздействие ферроптоза на развитие ишемического реперфузионного повреждения почек. Исследователи предполагают, что ферроптоз может играть определенную роль в развитии острой почечной недостаточности. Проведенные эксперименты на мышах показали, что предварительное введение фермента ферростатина за различные промежутки времени до начала ишемии снижает уровень повреждения ткани почек, уровень креатинина и мочевины спустя 48 часов после начала ишемии. Это указывает на важную роль ферроптоза в механизме развития острой почечной недостаточности. В экспериментах на мышах с моделированием острой почечной недостаточности путем ишемического реперфузионного повреждения, ферроптоз был напрямую связан с синхронной гибелью почечных канальцев.

S.J. Dixon et al. продемонстрировали, что I/R индуцирует активацию миР-182-5р и миР-378a-3р и индуцирует ферроптоз при повреждении почек за счет подавления GPX4 и SLC7A11 [46]. Недавние исследования показали, что ферроптоз играет важную роль в ишемически-реперфузионном повреждении почек; однако точный механизм ферроптоза требует дальнейшего изучения.

Pannexin1 (PANX1) представляет собой белок семейства путей высвобождения АТФ, который может способствовать апоптозу при повреждении почек. Предыдущее исследование показало, что делеция PANX1 предотвращает ИРП почек путем ослабления ферроптоза, активируемого митоген-активируемой протеинкиназой/внеклеточной сигнализацией киназной передачи сигналов. Фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF) способен ограничивать некрозы, восстанавливать уровень внутриклеточного глутатиона (GSH) и снижать окисление липидов для снижения окислительного стресса. Этот цитокин играет важную роль в защите эпителиальных клеток почечных канальцев и обеспечивает защиту почек в условиях экспериментальной ишемии-реперфузии. Пахимовая кислота, выявленная в кокосовых порах, является тритерпеноидом ланостана. Согласно исследованиям, при лечении пахимовой кислотой функция почек у мышей с ИРП может быть улучшена, а повреждение почек может быть облегчено [47]. Защитный эффект пахимовой кислоты может быть связан с ингибированием почечного ферроптоза посредством прямой или косвенной активации Nrf2 и повышения регуляции нижестоящих GPX4, системы и HO-1. Кроме того, XJB-5-131 представляет собой нитроксид, нацеленный на митохондрии, с высоким сродством к эпителиальным клеткам канальцев [48]. XJB-5-131 ингибирует перекисное окисление липидов после ИРП и ингибирует ферроптоз в эпителиальных клетках канальцев, тем самым улучшая ишемическое повреждение почек. Иризин – это тип гормона, индуцируемого физической нагрузкой, который может улучшить функцию митохондрий и снизить выработку АФК. Лечение иризином у мышей может уменьшить острое повреждение почек за счет повышения регуляции GPX4, основного регулятора ферроптоза. Эти результаты показывают, что важнейший эндогенный антиоксидант GPX4 и его кофактор GSH являются важными мишенями для защиты от повреждения почек [49].

Основные факторы, способствующие ферроптозу, включая генерацию АФК и усиление перекисного окисления липидов, связаны с ИРП кишечника. Исследователи обнаружили,

что метаболит кишечной микрофлоры, капсиат, может увеличивать экспрессию GPX4, активируя рецептор TRPV1 и подавляя ферроптоз. Последний вызван ишемически-реперфузионным синдромом в кишечнике.

Также известно, что ИРП кишечника может привести к ферроптозу и острой травме легких. В предыдущих исследованиях уже было отмечено наличие ферроптоза при данной патологии.

Ученые полагают, что белок Nrf2 способен подавлять ферроптоз и стимулировать экспрессию белков SLC7A11 и HO-1. Это играет важную роль в защите от острой травмы легких [50].

Помимо этого, исследователи выяснили, что iASPP (ингибитор белка p53) может блокировать апоптоз стимулирующий белок p53, тем самым препятствуя развитию патологии [51].

Недавнее исследование показало, что у мышей Nrf2-/- с острым повреждением легких, вызванным I/R кишечника, iASPP может эффективно облегчать острое повреждение легких и ингибировать ферроптоз через сигнальный путь Nrf2/HIF-1 /TF [52].

Эдаравон (радикава), антиоксидантный защитный агент, оказывает действие против церебрального ишемического реперфузионного повреждения (CIRI), но механизм его действия неясен [53]. Результаты W. Li et al. [54] показали, что объем инфаркта головного мозга и показатели неврологических нарушений были увеличены у крыс с церебральной ишемией-реперфузией и нарушенной сенсомоторной способностью; кроме того, снижалось содержание глутатиона (GSH) в тканях головного мозга, повышалось содержание Fe2+, малонового диальдегида (MDA) и перекиси липидов (ПОЛ), а также снижался уровень экспрессии глутатионпероксидазы 4 (GPX4), ключевого белка ферроптоза. При этом уровень экспрессии Nrf2 повышался, а уровень экспрессии FPN снижался после церебральной ишеми-и-реперфузии, тогда как уровни интерлейкина (IL)-6, IL-1 , фактора некроза опухоли (TNF)- и миелопероксидазы снижались. Однако в соответствующих тестах эдаравон продемонстрировал защитное действие при инфаркте мозга, а также на неврологические и сенсомоторные функции. Эдаравон ингибирует ферроптоз, ослабляя CIRI, вероятно, за счет активации пути Nrf2/FPN [55, 56].

Обсуждение

В изученной литературе ИРП после пересадки печени описывается как последовательность процессов с различными механизмами действия. Для предотвращения ИРП, следовательно, требуются препараты, нацеленные на определенные звенья этой цепи реакций повреждения (рисунок).

Рисунок. Схематическое изображение основных описанных в литературе механизмов снижения тяжести ишемического реперфузионного повреждения

Figure. Schematic representation of the main literature-described mechanisms of reducing the ischemia-reperfusion injury severity

В последние годы достигнут значительный прогресс в изучении механизмов ишемически-реперфузионного повреждения. Первоначальные исследования в основном проводились на животных на клеточном уровне, а эффективность ферроптоза в клинической практике остается малоизученной. Необходимы дополнительные исследования для определения специфического воздействия ферроптоза на ишемически-реперфузионные повреждения различных органов, а также для разработки таргетированной терапии. Более глубокие исследования в этой области могут помочь в подавлении ферроптоза и разработке эффективных стратегий лечения заболеваний, связанных с ишемически-реперфузионными повреждениями органов. Ожидается, что создание модуляторов ферроптоза расширит возможности в лечении ишемически-реперфузионных повреждений и связанных с ними болезней [57]. В связи с этим проведение исследований с целью разработки инновационных методов лечения, которые могут обеспечить защиту от ишеми-

чески-реперфузионных повреждений, является крайне актуальным.

Заключение

Наиболее перспективными механизмами и мишенями воздействия на тяжесть течения ишемического реперфузионного повреждения, по данным изученной литературы, являются: а) регуляция экспрессии отдельных видов матричной рибонуклеиновой кислоты, влияющая на ишемическое реперфузионное повреждение в трансплантированной печени; б) воздействие на активность митофагии; в) ингибирование ферроптоза, а также г) использование перфузионных технологий в регуляции межклеточного взаимодействия и иммунного ответа. В перспективе разработка эффективных терапевтических способов воздействия на данные мишени может способствовать не только снижению тяжести ишемически-реперфузионных повреждений, но и уменьшению дозировки иммуносупрессивных препаратов, а также расширению пула донорских органов.

Список литературы / References

1. Новрузбеков М.С., Балкаров А.Г., Аносова Е.Ю., Дмитриев И.В., Анисимов Ю.А., Журавель Н.С. и др. Значение оксигенации при машинной перфузии почки и печени. *Трансплантология*. 2023;15(4):529–540. Novruzbekov MS, Balkarov AG, Anosova EYu, Dmitriev IV, Anisimov YuA, Zhuravel NS, et al. The importance of oxygenation in machine perfusion of the kidney and liver. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(4):529–540. (In Russ.). https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-4-529-540

2. Schlegel A, Muller X, Dutkowski P. Machine perfusion strategies in liver transplantation. *HepatoBiliary Surg Nutr*. 2019;8(5):490–501. PMID: 31673538 https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.04.04

3. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I, et al. First comparison of hypothermic oxygenated perfusion versus static cold storage of human donation after cardiac death liver transplants: an international-matched case analysis. *Ann Surg*. 2015;262(5):764–771. PMID: 26583664 https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001473

4. Sarvestani FS, Azarpira N, Al-Abdullah IH, Tamaddon A-M. microRNAs in liver and kidney ischemia reperfusion injury: Insight to improve transplantation outcome. *Biomed Pharmacother*. 2020;133:110944. PMID: 33227704 https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110944

5. Яремин Б.И., Новрузбеков М.С., Луцык К.Н., Олисов О.Д., Гуляев В.А., Магомедов К.М. и др. Новые факторы прогнозирования тяжести ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(S):75. URL: https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/1572/13 [Дата обращения 6 марта 2024 г.]. Yaremin BI, Novruzbekov MS, Lutsyk KN, Olisov OD, Gulyaev VA, Magomedov KM, et al. New factors for predicting the severity of ischemic reperfusion injury of a liver transplant. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022;24(S):75. Available at: https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/1572/1345 [Accessed March 6, 2024] (In Russ.).

6. Serifis N, Matheson R, Cloonan D, Rickert CG, Markmann JF, Coe TM. Machine perfusion of the liver: a review of clinical trials. *Front Surg*. 2021;8:625394. PMID: 33842530 https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.625394

7. Hadjiyannis Y, Thomson AW. Regulatory dendritic cell therapy in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2023;29(0):1–10. https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000001127

8. Rampes S, Ma D. Hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplant setting: mechanisms and protective strategies. *J Biomed Res*. 2019;33(4):221–234. PMID: 32383437 https://doi.org/10.7555/JBR.32.20180087

9. Цой Д.Л., Мойсюк Я.Г. Профилактика и лечение ишемически-реперфузионных повреждений при трансплантации печени – возможный путь к расширению донорского пула. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013;15(3):102–114. Tsoy DL, Moysyuk YG. Prevention and treatment of ischemia-reperfusion injury in liver transplantation-possible way to expand the donor pool. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013;15(3):102–114. (In Russ.). https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-3-102-114

10. Tran LM, Macedo C, Zahorchak AF, Gu X, Elinoff B, Singhi A, et al. Donor-derived regulatory dendritic cell infusion modulates effector CD8+ T cell and NK cell responses after liver transplantation. *Sci Transl Med*. 2023;15(717):eadf4287. PMID: 37820009 https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adf4287

11. Маляревская О.В., Намитоков А.М., Кручинова С.В., Космачева Е.Д. Ингибиторы PCSK9: роль в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости. *Южно-Российский журнал терапев-*

тической практики. 2022;3(2):32–40. Malyarevskaya OV, Namitokov AM, Rusinova SV, Kosmacheva ED. PCSK9 inhibitors: their role in reducing cardiovascular morbidity. *The South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):32–40. (In Russ.). https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-2-32-40

12. Zhang Y, Wang Z, Jia C, Yu W, Li X, Xia N, et al. Blockade of hepatocyte PCSK9 ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury by promoting pink1-parkin-mediated mitophagy. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2024;17(1):149–169. PMID: 37717824 https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.09.004

13. Mirzaei R, Karampoor S, Korotkova NL. The emerging role of miRNA-122 in infectious diseases: Mechanisms and potential biomarkers. *Pathol Res Pract*. 2023;249:154725. PMID: 37544130 https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154725

14. Singh SP, Maurya V, Kumar K, Singh D, Verma P, Samanta D, et al. Serum expression level of microRNA-122 and its significance in different stages of hepatitis B virus infection. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2023;69(6):36–40. PMID: 37605594 https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.6.6

15. Ju C, Wang M, Tak E, Kim B, Emontzpohl C, Yang Y, et al. Hypoxia-inducible factor–1α–dependent induction of miR122 enhances hepatic ischemia tolerance. *J Clin Invest*. 2021;131(7):e140300. PMID: 33792566 https://doi.org/10.1172/JCI140300

16. Huang Z, Mou T, Luo Y, Pu X, Pu J, Wan L, et al. Inhibition of miR-450b-5p ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury via targeting CRYAB. *Cell Death Dis*. 2020;11(6):455. PMID: 32532961 https://doi.org/10.1038/s41419-020-2648-0

17. Wu K, Tao G, Xu T, An Y, Yu X, Wang Y, et al. Downregulation of miR-497-5p prevents liver ischemia-reperfusion injury in association with MED1/TIMP-2 axis and the NF-κB pathway. *FASEB J*. 2021;35(4):e21180. PMID: 33715222 https://doi.org/10.1096/fj.202001029R

18. Li S, Zhu Z, Xue M, Pan X, Tong G, Yi X, et al. The protective effects of fibroblast growth factor 10 against hepatic ischemia-reperfusion injury in mice. *Redox Biol*. 2021;40:101859. PMID: 33445067 https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101859

19. Kojima H, Kadono K, Hirao H, Dery KJ, Kupiec-Weglinski JW. CD4+ T cell NRF2 signaling improves liver transplantation outcomes by modulating T cell activation and differentiation. *Antioxid Redox Signal*. 2023;38(7–9):670–683. PMID: 36070449 https://doi.org/10.1089/ars.2022.0094

20. Becker PD, Ratnasothy K, Sen M, Peng Q, Romano M, Bazoer J, et al. B lymphocytes contribute to indirect pathway T cell sensitization via acquisition of extracellular vesicles. *Am J Transplant*. 2021;21(4):1415–1426. PMID: 32483894 https://doi.org/10.1111/ajt.16088

21. Brandl K, Schnabl B. Intestinal microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(3):128–133. PMID: 28257306 https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000349

22. Ahmed O, Xu M, Zhou F, Wein AN, Upadhya GA, Ye L, et al. NRF2 assessment in discarded liver allografts: a role in allograft function and salvage. *Am J Transplant*. 2022;22(1):58–70. PMID: 34379880 https://doi.org/10.1111/ajt.16789

23. Zhou M, Hui J, Gao L, Liang J, Wang C, Xu J. Extracellular vesicles from bone marrow mesenchymal stem cells alleviate acute rejection injury after liver transplantation by carrying MiR-22-3p and inducing M2 polarization of Kupffer cells. *J Gene Med*. 2023;25(7):e3497. PMID: 36890611 https:// doi.org/10.1002/jgm.3497

24. Cui B, Sun J, Li SP, Zhou GP, Chen XJ, Sun LY, et al. CD80+ dendritic cell derived exosomes inhibit CD8+ T cells through down-regulating NLRP3 expression after liver transplantation. *Int Immunopharmacol*. 2022;109:108787. PMID: 35490667 https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108787

25. Malhi H. Emerging role of extracellular vesicles in liver diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(5):G739–G749. PMID: 31545919 https://doi.org/10.1152/ajpgi.00183.2019

26. Zhang L, Song Y, Chen L, Li D, Feng H, Lu Z, et al. MiR-20a-containing exosomes from umbilical cord mesenchymal stem cells alleviates liver ischemia/reperfusion injury. *J Cell Physiol*. 2020;235(4):3698–3710. PMID: 31566731 https://doi.org/10.1002/jcp.29264

27. Ichinohe N, Ishii M, Tanimizu N, Mizuguchi T, Yoshioka Y, Ochiya T, et al. Extracellular vesicles containing MiR-146a-5p secreted by bone marrow mesenchymal cells activate hepatocytic progenitors in regenerating rat livers. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):312. PMID: 34051870 https://doi.org/10.1186/s13287-021-02387-6

28. Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nature Medicine*. 2011;17(11):1391–1401. PMID: 22064429 https://doi.org/10.1038/nm.2507

29. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060–1072. PMID: 22632970 https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042

30. Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*. 2017;171(2):273–285. PMID: 28985560 https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021

31. ten Hove M, Lygate CA, Fischer A, Schneider JE, Sang AE, Hulbert K, et al. Reduced inotropic reserve and increased susceptibility to cardiac ischemia/reperfusion injury in phosphocreatine-deficient guanidinoacetate-N-methyltransferase-knockout mice. *Circulation*. 2005;111(19):2477–2485. PMID: 15883212 https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000165147.99592.01

32. Hanson LR, Roeytenberg A, Martinez PM, Coppes VG, Sweet DC, Rao RJ, et al. Intranasal deferoxamine provides increased brain exposure and significant protection in rat ischemic stroke. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330(3):679–686. PMID: 19509317 https://doi.org/10.1124/jpet.108.149807

33. Liang C, Zhang X, Yang M, Dong X. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy. *Adv Mater*. 2019;31(51):e1904197. PMID: 31595562 https://doi.org/10.1002/adma.201904197

34. Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, Tyurina YY, Tyurin VA, Hammond VJ, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol*. 2014;16(12):1180–1191. PMID: 25402683 https://doi.org/10.1038/ncb3064

35. Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Piña E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. 2008;147(1):153–159. PMID: 17707862 https://doi.org/10.1016/j.jss.2007.06.015

36. Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, Bauer AJ, Yang WS, Fridman DJ, et al. RAS-RAF-MEK-depen-

dent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature*. 2007;447(7146):864–868. PMID: 17568748 https://doi.org/10.1038/nature05859

37. Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol*. 2008;15(3):234–245. PMID: 18355723 https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2008.02.010

38. Fatokun V, Dawson L, Dawson TM. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol*. 2014;171(8):2000–2016. PMID: 24684389 https://doi.org/10.1111/bph.12416

39. Wu J, Tuo QZ, Lei P. Ferroptosis, a recent defined form of critical cell death in neurological disorders. *J Molr Neurosci*. 2018;66(2):197–206. PMID: 30145632 https://doi.org/10.1007/s12031-018-1155-6

40. Bochkov V, Oskolkova O, Birukov K, Levonen AL, Binder CJ, Stöckl J. Generation and biological activities of oxidized phospholipids. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(8):1009–1059. PMID: 19686040 https://doi.org/10.1089/ars.2009.2597

41. Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*. 2014;156(1–2):317–331. PMID: 24439385 https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010

42. Dixon SJ, Patel DN, Welsch M, Skouta R, Lee ED, Hayano M, et al. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis. *ELife*. 2014;3:e02523. PMID: 24844246 https://doi.org/10.7554/eLife.02523

43. Bröer S, Wagner CA. Structure-function relationships of heterodimeric amino acid transporters. *Cell Biochem Biophys*. 2002;36(2-3):155–168. PMID: 12139401 https://doi.org/10.1385/CBB:36:2-3:155

44. Conrad M, Sato H. The oxidative stress-inducible cystine/glutamate antiporter, system: cystine supplier and beyond. *Amino Acids*. 2012;42(1):231–246. PMID: 21409388 https://doi.org/10.1007/s00726-011-0867-5

45. Bridges R, Natale NR, Patel SA. System X_c^- cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS. *Br J Pharmacol*. 2012;165(1):20–34. PMID: 21564084 https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01480.x

46. Dixon SJ, Winter GE, Musavi LS, Lee ED, Snijder B, Rebsamen M, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death. *ACS Chemical Biology*. 2015;10(7):1604–1609. PMID: 25965523 https://doi.org/10.1021/acschembio.5b00245

47. Cardoso BR, Hare DJ, Bush AI, Roberts BR. Glutathione peroxidase 4: a new player in neurodegeneration? *Mol Psychiatry*. 2017;22(3):328–335. PMID: 27777421 https://doi.org/10.1038/mp.2016.196

48. Ingold I, Berndt C, Schmitt S, Doll S, Poschmann G, Buday K, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis. *Cell*. 2018;172(3):409–422. PMID: 29290465 https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.048

49. Yang WS, Kim KJ, Gaschler M, Patel MS, Shchepinov MS, Stockwell BR. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(34):E4966–E4975. PMID: 27506793 https://doi.org/10.1073/pnas.1603244113

50. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Ann Rev Biochem*. 1983;52(1):711–760. PMID: 6137189 https://doi.org/10.1146/annurev.bi.52.070183.003431

51. Maiorino M, Conrad M, Ursini F. GPx4, lipid peroxidation, and cell death: discoveries, rediscoveries, and open issues. *Antioxid Redox Signal*. 2018;29(1):61–74. PMID: 28462584 https://doi.org/10.1089/ars.2017.7115

52. Dolma S, Lessnick S, Hahn W, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell*. 2003;3(3):285–296. PMID: 12676586 https://doi.org/10.1016/s1535-6108(03)00050-3

53. Ke B, Tian M, Li J, Liu B, He G. Targeting programmed cell death using small-molecule compounds to improve potential cancer therapy. *Med Res Rev*. 2016;36(6):983–1035. PMID: 27357603 https://doi.org/10.1002/med.21398

54. Li W, Li W, Leng Y, Xiong Y, Xia Z. Ferroptosis is involved in diabetes myocardial ischemia/reperfusion injury through endoplasmic reticulum stress. *DNA Cell Biol*. 2020;39(2):210–225. PMID: 31809190 https://doi.org/10.1089/dna.2019.5097

55. Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, Magtanong L, Ford B, Tang PH, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature*. 2019;575(7784):688–692. PMID: 31634900 https://doi.org/10.1038/s41586-019-1705-2

56. Doll S, Freitas FP, Shah R, Aldrovandi M, da Silva MC, Ingold I, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*. 2019;575(7784):693–698. PMID: 31634899 https://doi.org/10.1038/s41586-019-1707-0

57. Shimada K, Skouta R, Kaplan A, Yang WS, Hayano M, Dixon SJ, et al. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis. *Nat Chem Biol*. 2016;12(7):497–503. PMID: 27159577 https://doi.org/10.1038/nchembio.2079

Информация об авторах

Полина Олеговна Свищева	врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-3799-7698, svischevapo@sklif.mos.ru 40% – написание выводов, редакция текста статьи
Александр Алексеевич Каниболоцкий	канд. мед. наук, врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; заведующий организационно-методическим отделом по патологической анатомии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ»; доцент кафедры морфологии и патологии Московского медицинского университета «Реавиз», https://orcid.org/0000-0001-6123-8387 10% – написание выводов, редакция текста статьи
Борис Иванович Яремин	доц., канд. мед. наук, врач-хирург и научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; доцент кафедры общей хирургии Московского медицинского университета «Реавиз», https://orcid.org/0000-0001-5889-8675, yareminbi@sklif.mos.ru 10% – написание выводов, редакция текста статьи
Екатерина Юрьевна Аносова	врач-клинический ординатор отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; старший лаборант кафедры трансплантологии и искусственных органов ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0002-0241-1298, anosova.kate@gmail.com 10% – обзор литературы и написание текста
Яна Сергеевна Карина	студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, https://orcid.org/0009-0003-3228-7325 10% – анализ данных литературы
Заира Гамидовна Казиахмедова	студент 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) 10% – обработка научной литературы
Мурад Сафтарович Новрузбеков	д-р мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; профессор кафедры хирургических болезней Московского медицинского университета «Реавиз»; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0002-6362-7914, novruzbekovms@sklif.mos.ru 10% подготовка заключения и выводов

Information about the authors

Polina O. Svishcheva	Pathologist-Anatomist, Anatomical Pathology Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-3799-7698, svischevapo@sklif.mos.ru 40%, writing conclusions, editing the text of the article
Aleksandr A. Kanibolotskiy	Cand. Sci. (Med.), Pathologist-Anatomist, Head of the Anatomical Pathology Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head of the Organizational and Methodological Department of Pathological Anatomy, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management; Associate Professor, Department of Morphology and Pathology, Moscow Medical University "Reaviz", https://orcid.org/0000-0001-6123-8387, kanibolotskiyaa@sklif.mos.ru 10%, writing conclusions, editing the text of the article
Boris I. Yaremin	Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Associate Professor of General Surgery Department, Moscow Medical University "Reaviz", https://orcid.org/0000-0001-5889-8675, yareminbi@sklif.mos.ru 10%, writing conclusions, editing the text of the article
Ekaterina Yu. Anosova	Clinical Resident, Physician, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Senior Laboratory Assistant at the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, https://orcid.org/0000-0002-0241-1298, anosova.kate@gmail.com 10%, literature review and text writing
Yana S. Karina	6th year student of the Faculty of Medicine, Russian University of Medicine, https://orcid.org/0009-0003-3228-7325 10%, analysis of literature data
Zaira G. Kaziakhmedova	6th year student at the Institute of Clinical Medicine named after. N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) 10%, scientific literature data processing
Murad S. Novruzbekov	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Professor of the Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz"; Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, the Scientific and Educational Institute "N.A. Semashko Higher School of Clinical Medicine", Russian University of Medicine, https://orcid.org/0000-0002-6362-7914, novruzbekovms@sklif.mos.ru 10%, making conclusions

Статья поступила в редакцию 11.03.2024;
одобрена после рецензирования 20.03.2024;
принята к публикации 27.03.2024

The article was received on March 11, 2024;
approved after reviewing March 20, 2024;
accepted for publication March 27, 2024