

Влияние пероксиредоксина VI на сохранение тонкой кишки крысы при ишемии/реперфузии

А.Е. Гордеева¹, М.Г. Шарапов¹, В.И. Новоселов¹, Е.Е. Фесенко¹, А.А. Темнов², М.Ш. Хубутия²

¹ ФГБУН «Институт биофизики клетки Российской академии наук», Пущино

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва

Контакты: Андрей Александрович Темнов, aa-temnov@yandex.ru

Высокая потребность кишечника в кислороде делает его весьма чувствительным к ишемически-реперфузионному поражению (И/Р). Целью данной работы является исследование влияния пероксиредоксина VI (Prx VI) на сохранение тонкой кишки при И/Р-повреждении в модели странгуляционной тонкокишечной непроходимости. Моделирование тонкокишечной странгуляционной непроходимости было выполнено путем окклюзии дистальной петли подвздошной кишки и сосудов брыжейки в течение 60 минут, последующий период реперфузии составил 2 часа. Части животных внутривенно было введено 10 мг/кг Prx VI за 15 минут до ишемии. Для проведения гистологического анализа отбирались образцы тонкой кишки. Было показано, что ишемия/реперфузия сопровождается разрушением целостности кишечных ворсинок и крипт, инфильтрацией лимфоцитов и окислительным стрессом с серьезным поражением слизистой оболочки. Предварительное введение крысам Prx VI защищает кишечник от И/Р-повреждения, уменьшая последствия окислительного стресса и сохраняя композицию слизистой тонкой кишки. Эти результаты показали, что Prx VI оказывает благоприятное антиоксидантное действие, к тому же ослабляет последствия И/Р-повреждения в ущемленном сегменте кишечника.

Ключевые слова: тонкая кишка, ишемия/реперфузия, ферменты-антиоксиданты.

The effects of Peroxiredoxin VI on the preservation of the small intestine in rats after ischemia/reperfusion damage

A.E. Gordeeva¹, M.G. Sharapov¹, V.I. Novoselov¹, E.E. Fesenko¹, A.A. Temnov², M.Sh. Khubutiya²

¹ Institute of cell biophysics Russian Academy of Sciences, Pushchino

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow

The intestine is an extremely sensitive organ with regard to ischemia/reperfusion damage (I/R) because of its high oxygen requirement. The aim of this study is to investigate the effects of Peroxiredoxin VI (Prx VI) on preservation of the small intestine after the intestinal ischemia/reperfusion injury in strangulation ileum model. Intestinal ischemia/reperfusion injury in strangulation model was produced by occlusion of the distal ileum loop and mesentery with its blood vessels for 60 min followed by a 120-min reperfusion period. A group of animals received intravenous injections of 10 mg/kg Prx VI 15 min prior to the intestinal ischemia/reperfusion in the strangulation model. After surgery, part of the intestine was collected for histological analysis. In I/R group a breakdown in the integrity of villi and crypts was revealed, as well as infiltration of lymphocytes, oxidative damage with serious mucosal loss. Prx VI pretreatment to rats with ischemia/reperfusion injury protected the intestine from ischemia/reperfusion injury by reducing oxidative damage and preserving intestinal mucosal composition. These results demonstrated that Prx VI possessed advantageous antioxidant effects as well as effectively attenuated ischemia-reperfusion trauma of the strangulated intestine segment.

Keywords: small intestine, ischemia/reperfusion, enzymes-antioxidants.

Введение

Среди внутренних органов тонкая кишка является наиболее чувствительной к ишемически-реперфузионным (И/Р) поражениям. Слизистая тонкой кишки состоит из кле-

ток, которые легко повреждаются при ишемии. Последующее восстановление кровотока в ишемизированном кишечнике – реперфузия – приводит к дальнейшему повреждению слизистой. И/Р-повреждение может случиться в различных ситуациях, таких как трансплантация кишечни-

ка, неонатальный некротический энтероколит, ущемленная грыжа, гиповолемический/септический шок и др. [1].

До сих пор плохо изучены изменения, которые происходят в тонкой кишке после восстановления кровотока при разрешении странгуляционной тонкокишечной непроходимости. Странгуляционная тонкокишечная непроходимость представляет особую опасность, так как при ней происходит нарушение циркуляции крови как в мезентериальных сосудах, так и в сосудах кишечной стенки вследствие их пережатия. Многие исследователи отмечают, что восстановление кровотока в ишемизированном кишечнике в послеоперационном периоде является началом всех морфопатологических изменений как в кишечнике, так и в организме в целом [2–5].

Ишемию/реперфузию рассматривают исключительно как комплексный 2-этапный процесс, в котором повреждения, возникающие при острой ишемии, усугубляются, а часто и приобретают необратимый характер при восстановлении кровообращения в органе [6]. При ишемии прекращается синтез аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях, в клетках происходит быстрое снижение уровня креатинфосфата, а затем и АТФ. Энергоемкие фосфаты деградируют до аденозина, который метаболизируется до инозина и гипоксантина [7]. Гипоксический стресс запускает преобразование ксантидегидрогеназы в ксантиоксидазу, которая генерирует свободные радикалы кислорода. Восстановление кровообращения в ишемизированном органе инициирует целый каскад событий, приводящих к дополнительному повреждению слизистой оболочки органа. В течение реперфузии молекулярный кислород проникает в ткани, где взаимодействует с гипоксантином и ксантиоксидазой. Это приводит к «взрыву» производства свободных радикалов кислорода, таких как супероксид-анион (O_2^-) и гидроксипероксид (H_2O_2) [8].

Таким образом, следствиями реперфузии в ишемизированном кишечнике являются мощный окислительный стресс и последующая деструкция кишечного эпителия за счет массовой гибели клеток. Поэтому фармакологическая модуляция реперфузии может улучшить функциональную целостность тканей кишечника и последующее клиническое течение.

В настоящее время одним из возможных терапевтических агентов могут быть ферменты-антиоксиданты, в частности, семейство пероксиредоксинов – тиол-специфических бел-

ков-антиоксидантов, обладающих пероксидазной активностью. Один из представителей этого семейства – пероксиредоксин VI (Prx VI) – способен нейтрализовать органические и неорганические гидропероксиды, включая пероксинитриты [9]. Более того, в ряде работ уже был отмечен терапевтический эффект Prx VI. В частности, показан его вклад в регенерационные процессы эпителия трахеи после термического [10, 11], а также химического ожогов [12], отмечено влияние Prx VI на заживление резаных ран [14]. Таким образом, пероксиредоксины могут выступать прототипами лекарственных препаратов мощного антиоксидантного действия [13].

Материал и методы

Животные

Экспериментальное исследование было выполнено на белых крысах-самцах линии Wistar (масса тела – 200–220 г, возраст – 6–8 недель), которых содержали в условиях вивария Института биофизики клетки (ИБК) РАН г. Пущино. Работу с лабораторными животными проводили в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для эксперимента и других научных целей» и законодательством Российской Федерации.

Пища и вода для животных были обеспечены *ad libitum*. Их кормление прекращалось за 24 часа до хирургического вмешательства.

Рекомбинантный человеческий Prx VI был получен в лаборатории механизмов рецепции ИБК РАН г. Пущино; удельные активности Prx VI: пероксидазная – 80 мкм/мг/мин по H_2O_2 и 60 мкм/мг/мин по трет-бутилгидропероксиду.

Ишемия/реперфузия на модели странгуляционной тонкокишечной непроходимости

Протокол эксперимента включал введение животного в длительный наркоз смесью растворов 0,5 мл 3,5% Золетила® 100 (Zoletil® 100, «Virbac Sante Animale», Франция) и 0,1 мл Рометара (Rometar, «Bioveta», Чехия). Препараты вводили внутривенно (*vena caudalis*). Подготовка операционного поля после введения в наркоз включала удаление шерстяного покрова и антисептическую обработку 70% спиртовым раствором. У наркотизированной крысы срединным лапаротомным разрезом вскрывали брюшную полость. Из раны извлекали дистальную петлю подвздошной кишки (4–5 см) и прилегающую брыжейку с кровеносными сосудами. Странгуляцию петли кишки

вместе с питающими сосудами осуществляли путем наложения окклюзионного устройства, состоящего из шелковой лигатуры, зафиксированной в трубке (диаметр трубки = 1 мм) (рис. 1).



Рис. 1. Странгуляция дистальной петли подвздошной кишки вместе с питающими сосудами окклюзионным устройством, состоящим из шелковой лигатуры, зафиксированной в трубке

Ишемия дистальной петли подвздошной кишки вместе с сосудами брыжейки продолжалась 60 минут. Через 60 минут окклюзионное устройство удаляли с ишемизированной петли. Восстановление кровотока в петле определяли по изменению цвета ущемленного участка кишечника и видимой пульсации в сосудах брыжейки. После восстановления кровообращения в органе брюшную полость ушивали наглухо с помощью хирургической стерильной нити Policon Poliamide (Policon, «Tonzos 95», Bulgaria). Реперфузионный период после разрешения странгуляции составлял 2 часа.

Экспериментальный протокол

Животные случайным образом были разделены на следующие группы:

Группа I (отрицательный контроль). Животные данной группы были подвергнуты хирургической процедуре, которая включала вскрытие брюшной полости с целью изоляции петли кишечника на срок 60 минут без странгуляции ($n = 5$).

Группа II (И/Р). Животные были подвергнуты хирургической процедуре, которая включала вскрытие брюшной полости для моделирования И/Р путем создания странгуляционной тонкокишечной непроходимости. Была проведена окклюзия петли подвздошной кишки вместе с сосудами брыжейки в течение 60 минут. После ишемии

реперфузионный период продолжался в течение 2 часов ($n = 5$).

Группа III (Prx VI). Животным были введены внутривенно 10 мг/кг человеческого рекомбинантного Prx VI за 15 минут до ишемии петли тонкой кишки ($n = 5$).

Гистологический анализ повреждения кишечника

Образцы ущемленной подвздошной кишки экспериментальных животных были отобраны для гистологического исследования. Полученные образцы фиксировали в Myrsky's Fixative («Merck», USA) и заключали в парафин. Серии срезов толщиной 2 μm были получены на микротоме («Thermo Electron Corporation», USA). Срезы окрашивали гематоксилин-эозином (Hematoxylin-Eosin according to Ehrlich, «Fluka», USA). Микроскопический анализ срезов от животных разных экспериментальных групп проводили на микроскопе Leica DM 6000, фотографии получали с помощью цифровой камеры для микроскопии Leica DFC 490.

Для каждого среза были исследованы двенадцать полей с увеличением $\times 200$, а итоговый уровень повреждения был оценен в соответствии с критериями, описанными Chiu et al. [15]. Срезы независимо оценивались двумя экспертами.

Результаты

Гистологический анализ

При гистологической оценке сегмента подвздошной кишки из экспериментальной группы I отмечены следующие характеристики: здоровая структура слизистой оболочки; поверхность слизистой оболочки имеет неровный вид благодаря хорошо развитой системе ворсинок и крипт. В однорядном призматическом каемчатом эпителии кишечных ворсинок и крипт представлено несколько популяций клеток: столбчатые эпителиоциты, бокаловидные экзокриноциты, экзокриноциты с ацидофильными гранулами (клетки Панета) в криптах (рис. 2). В образцах подвздошной кишки из группы I степень повреждения оценена как «0 – нормальная слизистая» (по Chiu et al.).

При гистологической оценке сегмента подвздошной кишки из экспериментальной группы II (И/Р) отмечены следующие признаки патологических изменений: деструкция слизистой оболочки; разрушение и массивная десквамация эпителия ворсинок и крипт; дезинтеграция



Рис. 2. Микрофото. Стенка подвздошной кишки животных из экспериментальной группы I: здоровая структура слизистой оболочки кишечника (окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$)

подслизистой основы; отсутствие четких границ между эпителиальными клетками. Кроме того, имели место кровоизлияния, воспаление слизистой с инфильтрацией ее лейкоцитами (рис. 3). В образцах подвздошной кишки из группы II степень повреждения оценена как «5 – дезинтеграция подслизистой основы, кровоизлияния и изъязвления» (по Chiu et al.).

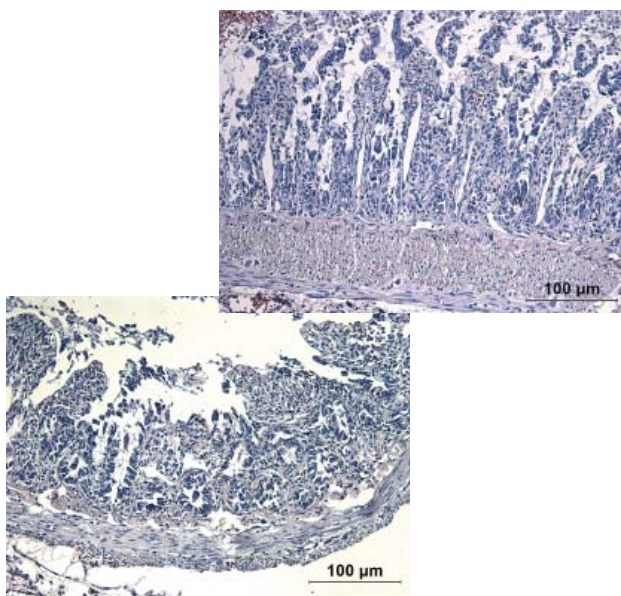


Рис. 3. Микрофото. Стенка ущемленной подвздошной кишки животных из экспериментальной группы II: сильное повреждение структур слизистой оболочки кишечника от И/Р-травмы (окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$)

Гистологическая оценка сегмента подвздошной кишки животных из экспериментальной группы III (Prx VI) показала, что Prx VI, введенный внутривенно за 15 минут до И/Р, защищает кишечник, ослабляя степень его реперфузионного поражения при разрешении странгуляционной тонкокишечной непроходимости. Prx VI сохраняет структуры слизистой оболочки кишки и целостность системы ворсинка-крипта. Тем не менее, в некоторых участках ущемленной подвздошной кишки были отмечены нарушение целостности ворсинок и крипт, инфильтрация лейкоцитами и умеренная гиперемия (рис. 4). В образцах подвздошной кишки из группы III степень повреждения оценена как «3 – эпителиальный лифтинг ворсинок и оголенные участки ворсинок» (по Chiu et al.).

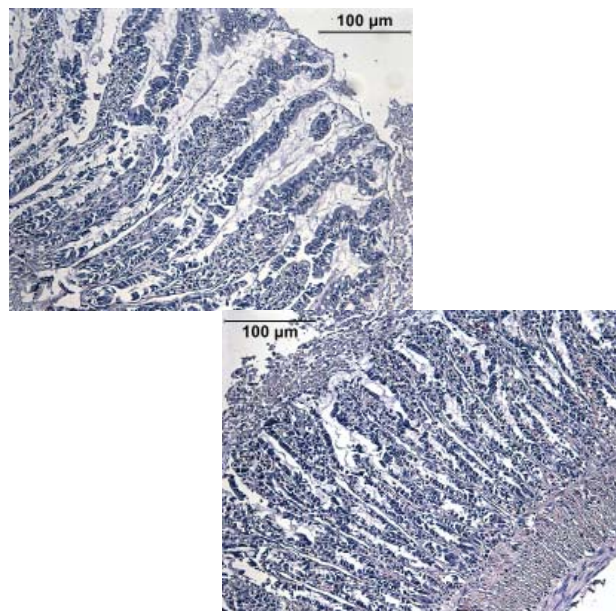


Рис. 4. Микрофото. Стенка ущемленной подвздошной кишки животных из экспериментальной группы III: сохранение структур слизистой оболочки кишечника при внутривенном введении Prx VI (окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$)

Обсуждение

И/Р-поражение органа – многофакторный патологический процесс. Одними из последствий реперфузии ишемизированного кишечника оказываются образование активных форм кислорода и мощный окислительный стресс [8, 16]. Окислительный стресс, развивающийся после разрешения странгуляции, является важным

звеном в патогенезе последующих повреждений тонкой кишки [17].

В нашей работе мы исследовали влияние на последствия реперфузии в ишемизированной тонкой кишке фермента-антиоксиданта Prx VI.

Было показано, что 60-минутная странгуляция петли тонкой кишки крысы с последующим восстановлением магистрального кровотока через 2 часа приводит к разрушительным структурным изменениям морфологии кишечной стенки – главным образом поражению слизистой оболочки. Это совпадает с литературными данными, которые показали, что реперфузия тонкой кишки вследствие устранения странгуляционной кишечной непроходимости сопровождается развитием некробиотических и некротических изменений в слизистой оболочке с прогрессивным отторжением покровного цилиндрического эпителия [17]. При этом к двум часам реперфузионного периода патоморфологические изменения в кишке достигают максимума.

В нашем исследовании мы обнаружили, что введение крысам Prx VI до И/Р может защитить кишечник от И/Р-повреждения. В кишечнике животных, которым вводили Prx VI, мы отметили сохранение композиции слизистой оболочки и целостность системы ворсинка – крипта. Таким образом, экзогенный Prx VI предотвращает массовую гибель клеток подвздошной кишки крысы, защищая ткани от разрушительного действия активных форм кислорода. Следует отметить, что Prx VI обнаружен во всех клетках млекопитающих, а его наибольшее количество выявлено в эпителиальных тканях легких, верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и ротовой полости [18]. Хотя было показано, что экспрессия гена Prx VI млекопитающих регулируется окислительным стрессом [20], по-видимому, активности собственного эндогенного Prx VI оказывается недостаточно для нейтрализации окислительного стресса при И/Р. В этом случае существенное повышение количества Prx VI в ткани тонкой кишки в результате его введения в

кровеносное русло стабилизирует окислительный стресс на безопасном уровне.

Защитный эффект экзогенного Prx VI для эпителиальных тканей был показан при различных поражениях органов. Аппликация Prx VI непосредственно на слизистую оболочку трахеи крысы после термического и химического ожогов верхних дыхательных путей значительно сохраняет клетки эпителия и способствует регенеративным процессам [10–12], а также существенно ускоряет заживление резаных ран [14]. В настоящей работе показан протекторный эффект пероксиредоксинов на тонкую кишку при ее странгуляции.

Заключение

Вопрос о реперфузионных поражениях тонкой кишки при странгуляции принципиален. Оптимальным решением этой проблемы, по-видимому, может явиться использование в клинике препаратов с мощным антиоксидантным действием. Данная работа указывает на то, что пероксиредоксины могут выступать основой для фармакологических препаратов, направленных на восстановление редокс-статуса в поврежденной ткани. Кроме того, полученные результаты могут быть применены при модификации реперфузионных сред, используемых для сохранения изолированных органов перед трансплантацией. Реперфузия изолированных органов перед трансплантацией средами, содержащими пероксиредоксины, может существенно увеличить антиоксидантный статус органа, что должно выразиться в уменьшении последующего И/Р-повреждения органа после трансплантации. Необходимы дальнейшие исследования по этим вопросам.

Работа поддержана грантами РФФИ 13-04-00537, РФФИ 13-04-00763 и Грантом Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология».

Литература

1. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury / I.H. Mallick, W. Yang, M.C. Winslet, A.M. Seifalian // *Dig. Dis. Sci.* – 2004. – Vol. 49, N.9. – P. 1359–1377.
2. Laws, E.G. Significance of reperfusion injury after venous strangulation obstruction of equine jejunum / E.G. Laws, D.E. Freeman // *J. Invest. Surg.* – 1995. – Vol. 8, N.4. – P. 263–270.
3. Ischemia-reperfusion injury following superior mesenteric artery occlusion and strangulation obstruction / A. Akcakaya, O. Alimoglu, M. Sahin, S.D. Abbasoglu // *J. Surg. Res.* – 2002. – Vol. 108, N.1. – P. 39–43.
4. Багненко, С.Ф. Лапароскопическая диагностика и лечение острой спаечной тонкокишечной непроходимости / С.Ф. Багненко, Г.И. Синенченко, В.Г. Чуприс // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2009. – № 1. – С. 27–30.
5. Гринев, М.В. Ишемия-реперфузия – универсальный механизм патогенеза критических состояний неотложной хирургии / М.В. Гринев, А.В. Бромбер // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2012. – № 4. – С. 94–100.
6. Биленко, М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения / М.В. Биленко. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
7. Капелько, В.И. Эволюция, концепция и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда / В.И. Капелько // *Кардиология*. – 2005. – № 9. – С. 55–61.
8. Harrison, R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: Where are we now? / R. Harrison // *Free Radic. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 33, N.6. – P. 774–797.
9. Identification of a 28 kDa secretory protein from rat olfactory epithelium as a thiol-specific antioxidant / I.V. Peshenko, V.I. Novoselov, V.A. Evdokimov [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 1998. – Vol. 25, N.6. – P. 654–659.
10. Роль антиоксидантных систем в регенерации эпителия трахеи после термического ожога верхних дыхательных путей / В.И. Новоселов, Э.К. Мубаракшина, В.А. Янин [и др.] // *Пульмонология*. – 2008. – № 6. – С. 80–83.
11. Новоселов, В.И. Роль пероксиредоксина при окислительном стрессе в органах дыхания / В.И. Новоселов // *Пульмонология*. – 2012. – № 1. – С. 83–87.
12. Эффект различных ферментов-антиоксидантов на регенеративные процессы в эпителии трахеи после химического ожога / А.Г. Волкова, М.Г. Шарапов, В.К. Равин [и др.] // *Пульмонология*. – 2014. – № 2. – С. 84–90.
13. Модифицированные пероксиредоксины как прототипы лекарственных препаратов мощного антиоксидантного действия / В.И. Новоселов, В.К. Равин, М.Г. Шарапов [и др.] // *Биофизика* 2011. – Т. 56, № 5. – С. 873–880.
14. Влияние пероксиредоксина VI на заживление резаной раны / В.И. Новоселов, Л.М. Барышникова, В.А. Янин [и др.] // *Докл. Академии наук РФ*. – 2003. – Т. 393, № 3. – С. 412–414.
15. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal / C.J. Chiu, A.H. McArdle, R. Brown [et al.] // *Arch. Surg.* – 1970. – Vol. 101, N. 4. – P. 478–483.
16. Halliwell, B. Free Radicals in Biology and Medicine / B. Halliwell, J. Gutteridge. – 4rd ed. – New York: Oxford University Press, 2007. – 704 p.
17. Коррекция реперфузионной дисфункции при острой кишечной непроходимости / С.Ф. Багненко, Г.И. Синенченко, А.А. Курыгин, В.Г. Чуприс // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2008. – № 4. – С. 32–35.
18. Localization of the 28-kDa peroxiredoxin in rat epithelial tissues and its antioxidant properties / S.V. Novoselov, I.V. Peshenko, V.V. Popov [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 1999. – Vol. 298, N.3. – P. 471–480.
19. Mice with targeted mutation of peroxiredoxin 6 develop normally but are susceptible to oxidative stress / X. Wang, S.A. Phelan, K. Forsman Semb [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, N.27. – P.25179–25190.
20. Шарапов, М.Г. Пероксиредоксины – многофункциональные ферменты / М.Г. Шарапов, В.К. Равин, В.И. Новоселов // *Молекулярная биология*. – 2014. – Т. 4, № 48. – С. 600–628.
21. Experimental studies to estimate the intestinal viability in a rat strangulated ileus model using a dielectric parameter / H. Matsuo, H. Hirose, K. Sakamoto, M. Yasumura // *Dig Dis Sci.* – 2004. – Vol. 49, N.4. – P. 633–63.
22. Патолофизиологические аспекты проблемы острой интестинальной ишемии / Д.А. Басараб, В.В. Багдасаров, Е.А. Багдасарова [и др.] // *Инфекции в хирургии*. – 2012. – № 2. – С. 6–13.

References

1. Mallick I.H., Yang W., Winslet M.C., Seifalian A.M.. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig. Dis. Sci.* 2004; 49 (9): 1359–1377.
2. Laws E.G., Freeman D.E. Significance of reperfusion injury after venous strangulation obstruction of equine jejunum. *J. Invest. Surg.* 1995; 8 (4): 263–270.
3. Akcakaya A., Alimoglu O., Sahin M., Abbasoglu S.D. Ischemia-reperfusion injury following superior mesenteric artery occlusion and strangulation obstruction. *J. Surg. Res.* 2002; 108 (1): 39–43.
4. Bagnenko S.F., Sinenchenko G.I., Chupris V.G. Laparoskopicheskaya diagnostika i lechenie ostroy spaechnoy tonkokishechnoy neprokhodimosti [Laparoscopic diagnosis and treatment of acute adhesive small bowel obstruction]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova.* 2009; 1: 27–30. (In Russian).
5. Grinev M.V., Bromber A.V. Ishemiya-reperfuziya – universal'nyy mekhanizm patogeneza kriticheskikh sostoyaniy neotlozhnoy khirurgii [Ischemia-reperfusion universal mechanism of pathogenesis of critical states of emergency surgery]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova.* 2012; 4: 94–100. (In Russian).
6. Bilenko M.V. Ishemicheskie i reperfuzionne povrezhdeniya organov (molekulyarnye mekhanizmy, puti preduprezhdeniya i lecheniya [Ischemic and reperfusion injury of organs (molecular mechanisms ways to prevent and treat]. Moscow: Meditsina Publ., 1989. 368 p. (In Russian).
7. Kapel'ko V.I. Evolyutsiya, kontseptsiya i metabolicheskaya osnova ishemicheskoy disfunktsii miokarda [The evolution of the concept and the metabolic basis of ischemic myocardial dysfunction]. *Kardiologiya.* 2005; 9: 55–61. (In Russian).
8. Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: Where are we now? *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33 (6): 774–797.
9. Peshenko I.V., Novoselov V.I., Evdokimov V.A., [et al.]. Identification of a 28 kDa secretory protein from rat olfactory epithelium as a thiol-specific antioxidant. *Free Radic. Biol. Med.* 1998; 25 (6): 654–659.
10. Novoselov V.I., Mubarakshina E.K., Yanin V.A., [et al.]. Rol' antioksidantnykh sistem v regeneratsii epiteliya trakhei posle termicheskogo ozhoga verkhnikh dykhatel'nykh putey [The role of antioxidant systems in the regeneration of the epithelium of the trachea after thermal burns of the upper respiratory tract]. *Pul'monologiya.* 2008; 6: 80–83. (In Russian).
11. Novoselov V.I. Rol' peroksiredoksinov pri okislitel'nom stresse v organakh dykhaniya [The role of peroxiredoxin in oxidative stress in the respiratory tract]. *Pul'monologiya.* 2012; 1: 83–87. (In Russian).
12. Volkova A.G., Sharapov M.G., Ravvin V.K., [et al.]. Effekt razlichnykh fermentov-antioksidantov na regenerativnye protsessy v epiteliy trakhei posle khimicheskogo ozhoga [The effect of different antioxidant enzymes on regenerative processes in the epithelium of the trachea after chemical burn]. *Pul'monologiya.* 2014; 2: 84–90. (In Russian).
13. Novoselov V.I., Ravin V.K., Sharapov M.G., [et al.]. Modifitsirovannye perokiredoksiny kak prototipy lekarstvennykh preparatov moshchnogo antioksidantnogo deystviya [Perokiredoksiny modified as prototypes of drugs powerful antioxidant action]. *Biofizika.* 2011; Suppl. 56 (5): 873–880. (In Russian).
14. Novoselov V.I., Baryshnikova L.M., Yanin V.A., [et al.]. Vliyanie peroksiredoksina VI na zazhivlenie rezanoy rany [Effect of peroxiredoxin VI in healing incised wounds]. *Dokl. Akademii Nauk RF.* 2003; Suppl. 393 (3): 412–414. (In Russian).
15. Chiu C.J., McArdle A.H., Brown R., [et al.]. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch. Surg.* 1970; 101 (4): 478–483.
16. Halliwell B., Gutteridge J. Free Radicals in Biology and Medicine. 4rd ed. New York: Oxford University Press, 2007. 704.
17. Bagnenko S.F., Sinenchenko G.I., Kurygin A.A., Chupris V.G. Korrektsiya reperfuzionnoy disfunktsii pri ostroy kishechnoy neprokhodimosti [Correction reperfusion dysfunction in acute intestinal obstruction]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova.* 2008; 4: 32–35. (In Russian).
18. Novoselov S.V., Peshenko I.V., Popov V.V., [et al.]. Localization of the 28-kDa peroxiredoxin in rat epithelial tissues and its antioxidant properties. *Cell Tissue Res.* 1999; 298 (3): 471–480.
19. Wang X., Phelan S.A., Forsman Semb K., [et al.]. Mice with targeted mutation of peroxiredoxin 6 develop normally but are susceptible to oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (27): 25179–25190.
20. Sharapov M.G., Ravin V.K., Novoselov V.I. Peroksiredoksiny – mnogofunktsional'nye fermenty [Peroxi-redoxins - multifunctional enzymes]. *Molekulyarnaya biologiya.* 2014; Suppl. 4 (48): 600–628. (In Russian).
21. Matsuo H., Hirose H., Sakamoto K., Yasumura M. Experimental studies to estimate the intestinal viability in a rat strangulated ileus model using a dielectric parameter. *Dig Dis Sci.* 2004; 49 (4): 633–63.
22. Basarab D.A., Bagdasarov V.V., Bagdasarova E.A., [et al.]. Patofiziologicheskie aspekty problemy ostroy intestinal'noy ishemii [Патофизиологические аспекты проблемы острой кишечальной ишемии]. *Infektsii v khirurgii.* 2012; 2: 6–13. (In Russian).