

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ ОКСИДОРЕДУКТАЗ В ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ: РОЛЬ ИНГИБИРОВАНИЯ p38 MAPK

Шурыгин М.Г.,
Шурыгина И.А.,
Чепурных Е.Е.,
Дремина Н.Н.

ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск, ул. Борцов
революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Дремина Наталья Николаевна,
e-mail: drema76@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В патогенезе синдрома эндогенной интоксикации при острой хирургической патологии органов брюшной полости играет значимую роль интенсификация окислительного стресса. Ферментные системы окислительного фосфорилирования и цитохромредуктазы являются ключевыми в поддержании энергетического потенциала гепатоцитов. Особую значимость приобретает исследование механизмов сохранения функциональной активности ферментных систем в условиях окислительного стресса при гнойном перитоните с применением ингибитора p38 MAPK для предотвращения развития энтеральной недостаточности.

Цель. Оценка экспрессии цитохром-b5-редуктазы 3, цитохром-с-оксидазы и влияния применения пролонгированной формы ингибитора p38 MAPK в печени при экспериментальном перитоните на содержание комплексов микросомального окисления и окислительного фосфорилирования в гепатоцитах.

Методы. На модели перитонита без лечебных мероприятий (контрольная группа, n = 15) и при однократном введении через 1 сутки после операции конъюгата адезмапимода (основная группа, n = 15) методом иммуноморфологического окрашивания оценена экспрессия цитохром-b5-редуктазы 3 и цитохромоксидазы в ткани печени на 3, 7, 14 сутки. Интенсивность окраски оценивали в баллах от 0 до 4. Различия в динамике процесса оценивались в тесте множественных сравнений, межгрупповые отличия – по критерию Манна – Уитни.

Результаты. При экспериментальном перитоните интенсивность окраски на CYB5R3 снижается с 2,5 [2,0;3,0] на 3 сутки до 1,0 [1,0;1,0] на 14 сутки в контрольной группе. Применение раствора конъюгата адезмапимода сохранило экспрессию фермента на высоком уровне во все сроки наблюдения. Уровень цитохромоксидазы между группами достоверно отличался на 3 сутки – 1,0 [1,0;2,0] в контрольной группе и 4,0 [3,0;4,0] в основной (p < 0,05).

Заключение. Применение конъюгата адезмапимода при перитоните оказало положительное воздействие на сохранность ферментных систем, обеспечивающих поддержание окислительно-восстановительного баланса в цитоплазме клетки и окислительное фосфорилирование в митохондриях гепатоцитов.

Ключевые слова: экспериментальный перитонит, ингибитор p38 MAPK, цитохром-b5-редуктаза 3, цитохромоксидаза, окислительное фосфорилирование, печень

Статья поступила: 17.04.2025
Статья принята: 27.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Чепурных Е.Е., Дремина Н.Н. Динамика экспрессии оксидоредуктаз в печени при экспериментальном перитоните: роль ингибирования p38 MAPK. Acta biomedica scientifica. 2025; 10(4): 234-243. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.23

THE DYNAMICS OF OXIDOREDUCTASE EXPRESSION IN THE LIVER DURING EXPERIMENTAL PERITONITIS AND THE ROLE OF p38 MAPK INHIBITION

**Shurygin M.G.,
Shurygina I.A.,
Chepurnyh E.E.,
Dremina N.N.**

Irkutsk Scientific Center of Surgery
and Traumatology (Bortsov Revolitsii str., 1,
Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya N. Dremina,
e-mail: drema76@mail.ru

RESUME

Background. Oxidative stress is crucial in the pathogenesis of endogenous intoxication syndrome in acute surgical abdominal pathology. The enzyme systems of oxidative phosphorylation and cytochrome reductase are vital for hepatocyte energy potential. This study aimed to investigate the effects of a p38 MAPK inhibitor on cytochrome b5 reductase 3 (CYB5R3), cytochrome c oxidase, and microsomal oxidation in experimental peritonitis.

Methods. A model of peritonitis was used with two groups: a control group without treatment ($n = 15$) and a main group treated with adezmapimod conjugate on end-of-surgery ($n = 15$). Immunomorphological staining was employed to evaluate CYB5R3 and cytochrome oxidase expression on days 3, 7, and 14. The intensity of staining was scored from 0 to 4, and differences were assessed using multiple comparison tests and the Mann-Whitney criterion.

Results. In the control group, CYB5R3 intensity decreased from 2.5 [2.0;3.0] on day 3 to 1.0 [1.0;1.0] on day 14. Conversely, in the main group, the inhibitor maintained high enzyme expression throughout the study. On day 3, cytochrome oxidase levels differed significantly between groups: 1.0 [1.0;2.0] in the control and 4.0 [3.0;4.0] in the main group ($p < 0.05$).

Conclusion. The findings suggest that adezmapimod conjugate positively affects the integrity of enzyme systems, maintaining redox balance and oxidative phosphorylation in hepatocytes during peritonitis.

Key words: experimental peritonitis, inhibitor of p38 MAPK, cytochrome b5 reductase 3, cytochrome-c-oxidase, oxidative phosphorylation, liver

Received: 17.04.2025
Accepted: 27.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Shurygin M.G., Shurygina I.A., Chepurnyh E.E., Dremina N.N. The dynamics of oxidoreductase expression in the liver during experimental peritonitis and the role of p38 MAPK inhibition. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 234-243. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.23

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее значимых патологических процессов, сопровождающих неотложные заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства, является эндогенная интоксикация. Чрезмерное накопление в организме токсичных веществ приводит к нарушению функционирования различных органов и систем, вплоть до развития их недостаточности, что может иметь опасные для жизни пациента последствия [1, 2].

В патогенезе синдрома эндогенной интоксикации при острой хирургической патологии органов брюшной полости играет значимую роль интенсификация окислительного стресса [2].

Митохондрии — это ключевые органеллы, выполняющие в первую очередь энергетические, а также регуляторные функции, включая поддержание редокс-баланса, кальциевый гомеостаз, биосинтез стероидов и апоптоз [3, 4]. Центральную роль в энергетическом метаболизме играет дыхательная цепь переноса электронов, локализованная во внутренней митохондриальной мембране и включающая четыре мультиферментные системы (комплексы I–IV) и АТФ-синтазу. Комплексы I и II осуществляют перенос электронов от НАДН и ФАДН₂ соответственно на убихинон, а комплекс III (цитохром-с-оксидоредуктаза) осуществляет Q-цикл, перенося электроны на цитохром С. Комплекс IV (цитохром-с-оксидаза) катализирует четырёхэлектронное восстановление О₂ до Н₂О. Комплексы I, III и IV функционируют также как протонные насосы, транспортируя Н⁺ из матрикса в межмембранное пространство. Это формирует электрохимический градиент ΔμН⁺, состоящий из мембранного потенциала ΔΨm (~150–200 мВ) и градиента рН. АТФ-синтаза использует энергию ΔμН⁺ для каталитического синтеза АТФ [5].

Нарушение транспорта электронов по цепочке комплексов I–IV приводит к их «утечке» и неполному восстановлению кислорода, что приводит к образованию супероксид-аниона О₂^{•-} – первичной активной формы кислорода (АФК). И в дополнении к этому снижение электрохимического градиента на мембране митохондрий приводит к уменьшению производства АТФ, вызывая энергетический дефицит в клетке.

Митохондрии особенно уязвимы к повышенному уровню окислительного стресса в критических ситуациях [6–9]. Цитохром-с-оксидаза, известная как комплекс IV, является частью сложной системы, обеспечивающей окислительное фосфорилирование в митохондриях. Комплекс играет ключевую роль в передаче электронов и обеспечении работы АТФ-синтазы для производства АТФ и при недостаточности функции вызывает утечку электронов с комплекса III [10].

При экспериментальном перитоните в клетках печени в ранее проведенных исследованиях отмечено снижение активности комплекса IV дыхательной цепи митохондрий [11].

Уязвимость митохондриальных комплексов цитохромов хорошо иллюстрируется экспериментальным примером, когда при однократном введении

мышам бактериального липополисахарида (ЛПС) – одного из компонентов интоксикации и важного компонента патогенеза при перитоните – в дозе 5 мг/кг у мышей увеличивалось образование активных форм кислорода в митохондриях. Через 6–48 ч. после введения ЛПС активность дыхательного комплекса I и содержание аденозинтрифосфата (АТФ) снижались [12].

Окислительно-восстановительные реакции происходят активно и в цитоплазме, где осуществляется перенос электронов с участием различных цитохромов. Цитохром-b5-редуктазы регулируют окислительно-восстановительный (редокс) баланс в клетках [13]. Наиболее изучен 3 тип цитохром-b5-редуктазы CYB5R3, который участвует в редокс-реакциях как в цитоплазме, так и в митохондриях. Мембраносвязанная форма, характерная для клеток организма за исключением эритроцитов, в которых преобладает растворимая форма, участвует в регуляции соотношения восстановленной и невосстановленной форм коэнзима Q, растворимой гуанилатциклазы, защите от перекисного окисления липидов, а также метаболизме токсинов и ксенобиотиков [13, 14].

При разобщении процессов переноса электронов в окислительно-восстановительных реакциях в клетке происходит образование АФК, которые не только повреждают структурные и функциональные макромолекулы, но и являются триггерами для активации стресс-активируемых сигнальных каскадов [15, 16].

В ранее проведенном исследовании было выявлено, что локальное применение пролонгированной формы ингибитора p38 MAPK при гнойном перитоните позволяло предотвратить развитие тяжелой энтеральной недостаточности в эксперименте [17, 18]. Такой эффект может сопровождаться снижением вовлеченности в патологический процесс ключевых ферментных систем окислительного фосфорилирования в митохондриях и окислительно-восстановительных реакций в цитоплазме гепатоцитов. Понимание динамики экспрессии ферментов, определяющих уровень окислительно-восстановительных реакций в гепатоцитах при перитоните, и влияние на эту динамику инновационных методов лечения позволит разработать новые подходы к терапии перитонита и профилактике дисфункции печени при этой патологии.

Целью настоящего исследования стала оценка экспрессии цитохром-b5-редуктазы 3 и Комплекса IV (цитохром-с-оксидаза) в печени при экспериментальном перитоните и влияния применения пролонгированной формы ингибитора p38 MAPK при данной патологии на содержание комплексов митохондриального окисления и окислительного фосфорилирования в гепатоцитах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках эксперимента на лабораторных животных – крысах линии Wistar, самцах весом от 220 до 250 граммов и возрастом шесть месяцев – было проведено

моделирование перитонита по ранее разработанной методике [17]. Работа с животными осуществлялась на базе отдела экспериментальной хирургии с виварием ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии».

Животных содержали в условиях вивария (виварий I категории, ветеринарное удостоверение 238 № 000360 от 30.04.2015, служба ветеринарии Иркутской области) при свободном доступе к воде и пище в соответствии с принципами гуманного обращения с животными согласно Межгосударственному стандарту ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 ноября 2015 г. № 1732-ст), ГОСТом 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными», «Правилами содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 ноября 2015 г. № 1733-ст).

Процедура моделирования включала в себя двукратное введение в брюшную полость смеси, содержащей по $0,6 \times 10^9$ микробных тел *Escherichia coli* БЛРС и *Bacteroides fragilis* штамма ISCST1982, с интервалом в шесть часов [19].

Экспериментальное исследование на животных выполняли в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, регламентированными Европейской директивой 2010/63/EU от 22 сентября 2010 г., «О защите животных, используемых для научных целей», коллегией ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». Исследование проведено в рамках фундаментального научного исследования ИНЦХТ «Исследование патогенеза репаративного процесса и разработка способов воздействия на патологический процесс при хирургической, травматологической патологии» (Номер госрегистрации № 122022200212-6) и было одобрено комитетом по этике ИНЦХТ протокол заседания № 2 от 15.02.2019.

Методом простой динамической рандомизации были сформированы две группы животных:

1. Контрольная группа (КГ) (15 особей): через сутки после моделирования перитонита в брюшную полость было введено 3 мл физиологического раствора.
2. Основная группа (ОГ) (15 особей): через сутки после моделирования перитонита в брюшную полость было введено 3 мл стерильного 0.41 г/л водного раствора конъюгата адезмапимода (4-[4-(4-флюорофенил)-2-(4-метилсульфилфенил)-1Н-имидазол-5-пиридина] с поли-1-винилимидазолом [20].

Выведение животных из эксперимента проводилось на 3, 7 и 14 сутки после моделирования перитонита.

Морфологические исследования проведены в лаборатории клеточных технологий и регенеративной

медицины научно-лабораторного отдела ИНЦХТ. Для гистологического исследования печень была зафиксирована в растворе FineFIX (Milestone, Италия), затем ткань заключена в парафин. Срезы были окрашены гематоксилином и эозином. Проведено иммуногистохимическое окрашивание срезов. После депарафинизации и демаскирования антигенов в качестве первичных антител применяли антитела к CYB5R3 (Epitomics), рабочее разведение 1:250, с последующим выявлением эпитопов с помощью Novolink Polymer Detection Systems (Leica). Для иммунофлюоресцентного окрашивания применяли первичные антитела anti-OxPhos Complex IV subunit I monoclonal antibody (Invitrogen), рабочее разведение 1:200, вторичные антитела Alexa fluor 568 goat anti-mouse IgG (H+L) (Invitrogen), рабочее разведение 1:300. Экспрессия изучаемых структур характеризовалась по интенсивности окраски, которая оценивалась в баллах: 0 – отсутствие окраски, 1 – минимальная окраска, 2 – слабая окраска, 3 – выраженная окраска, 4 – очень яркая окраска.

Для статистического описания признаков использовали представление данных в виде медианы и квартилей [25%; 75%]. Различия в динамике процесса оценивались в тесте множественных сравнений с использованием критерия Краскела – Уоллиса, а межгрупповые отличия во временных точках по критерию Манна – Уитни. Уровень значимости принимался 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании подтверждено, что печень вовлекается в патологический процесс при гнойном перитоните, что совпадает с данными, полученными другими исследователями. Так, в контрольной группе в течение всего периода исследования отмечены дистрофические изменения гепатоцитов, некробиоз гепатоцитов, воспалительная инфильтрация. Изменения в основной группе имели те же тенденции, но были менее выраженными (рис. 1).

Изучение экспрессии CYB5R3 проведено в динамике патологического процесса. Установлено, что у животных контрольной группы на 3 сутки эксперимента окраска была от слабой до выраженной – 2,5 [2,0;3,0] балла. На 7 сутки наблюдалось минимальное изменение интенсивности окраски до 3,0 [2,0;3,0] баллов, однако различия были не достоверны в сравнении с 3 сутками. К 14 суткам интенсивность окраски снижалась до минимальной – 1,0 [1,0;1,0], причем данный показатель был достоверно снижен как по сравнению с 3, так и 7 сутками эксперимента.

У животных основной группы на 3 сутки эксперимента отмечена очень яркая окраска на CYB5R3 – 4,0 [3,5;4,0]. На 7 сутки интенсивность окраски незначимо снижалась до 3,5 [3,0;4,0]. К 14 суткам окраска оценивалась в 2,0 [2,0;3,0] балла, что достоверно ниже, чем на 3 и 7 сутки эксперимента (рис. 2).

При межгрупповом сравнении интенсивности окраски в подгруппах по срокам наблюдения

установлено, что интенсивность экспрессии CYB5R3 в основной группе на всех сроках наблюдения превышала показатели контрольной группы (табл. 1). Очень важно отметить сохранение экспрессии CYB5R3 до последнего срока наблюдения в основной группе, что свидетельствует о большей сохранности ферментных систем окислительно-восстановительных реакций в клетках печени этих животных в сравнении с контрольной группой.

Динамика интенсивности экспрессии комплекса IV в митохондриях демонстрировала различия с динамикой экспрессии CYB5R3. В контрольной

группе минимальная выраженность окраски компонента комплекса IV наблюдалась на 3 сутки эксперимента – 1,0 [1,0;2,0]. К 7 суткам интенсивность окраски достоверно нарастала до выраженной по сравнению с 3 сутками – 3,0 [3,0;3,0], но к 14 суткам наблюдалось снижение интенсивности окраски до 2,0 [2,0;3,0] (различия достоверны в сравнении с 3 и 7 сутками) (рис. 3).

В основной группе на 3 сутки регистрировалась максимальная экспрессия цитохром-с-оксидазы – наблюдалась очень яркая окраска (4,0 [3,0;4,0]). На 7 и 14 сутки интенсивность окраски снижалась до выраженной (табл. 1).

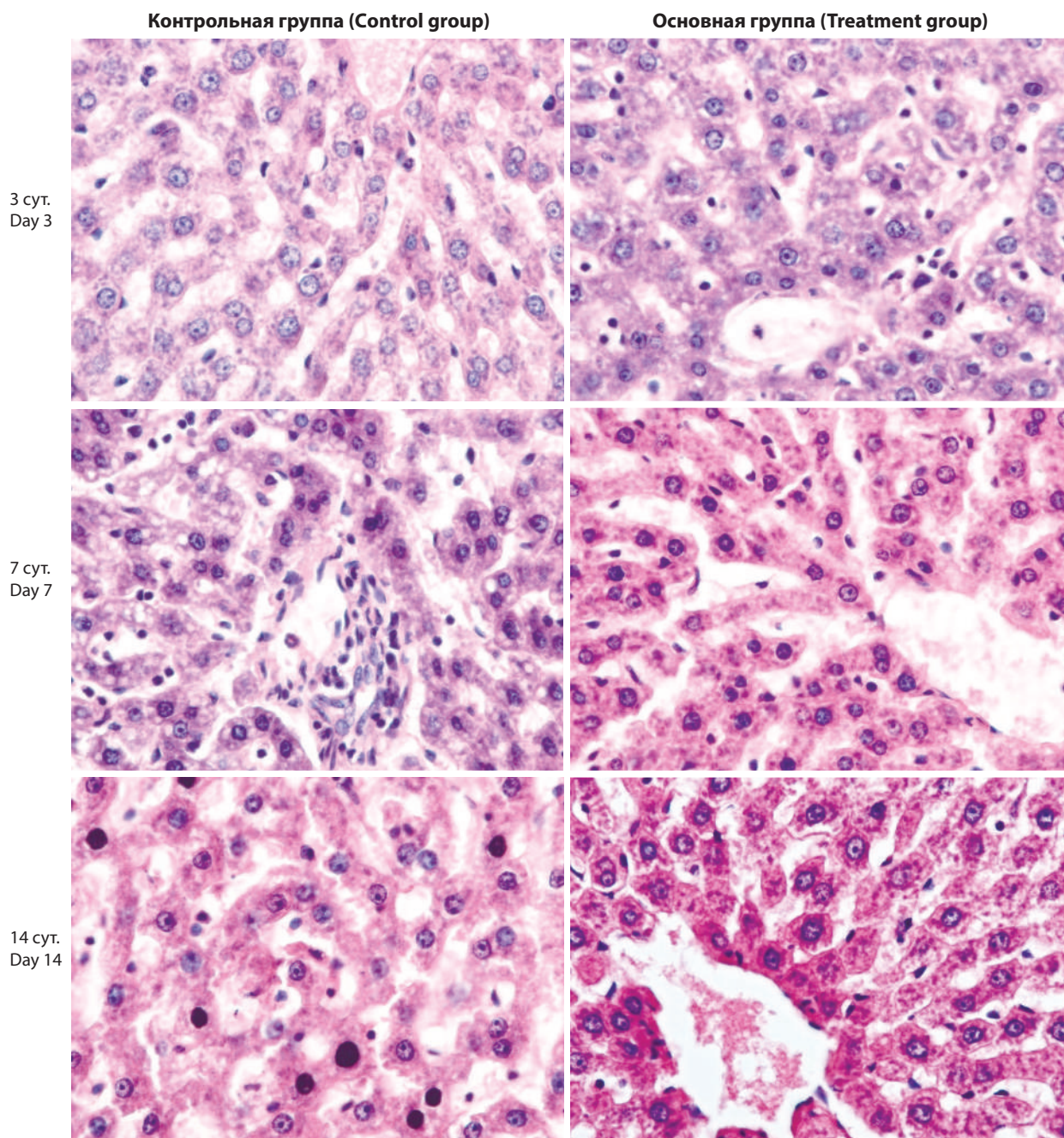


РИС. 1.
Гистологическая картина печени экспериментальных животных контрольной, основной групп на 3, 7 и 14 сутки; окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

FIG. 1.
Histological picture of the liver of experimental animals of the control and treatment groups on days 3, 7 and 14; staining with hematoxylin and eosin, $\times 40$

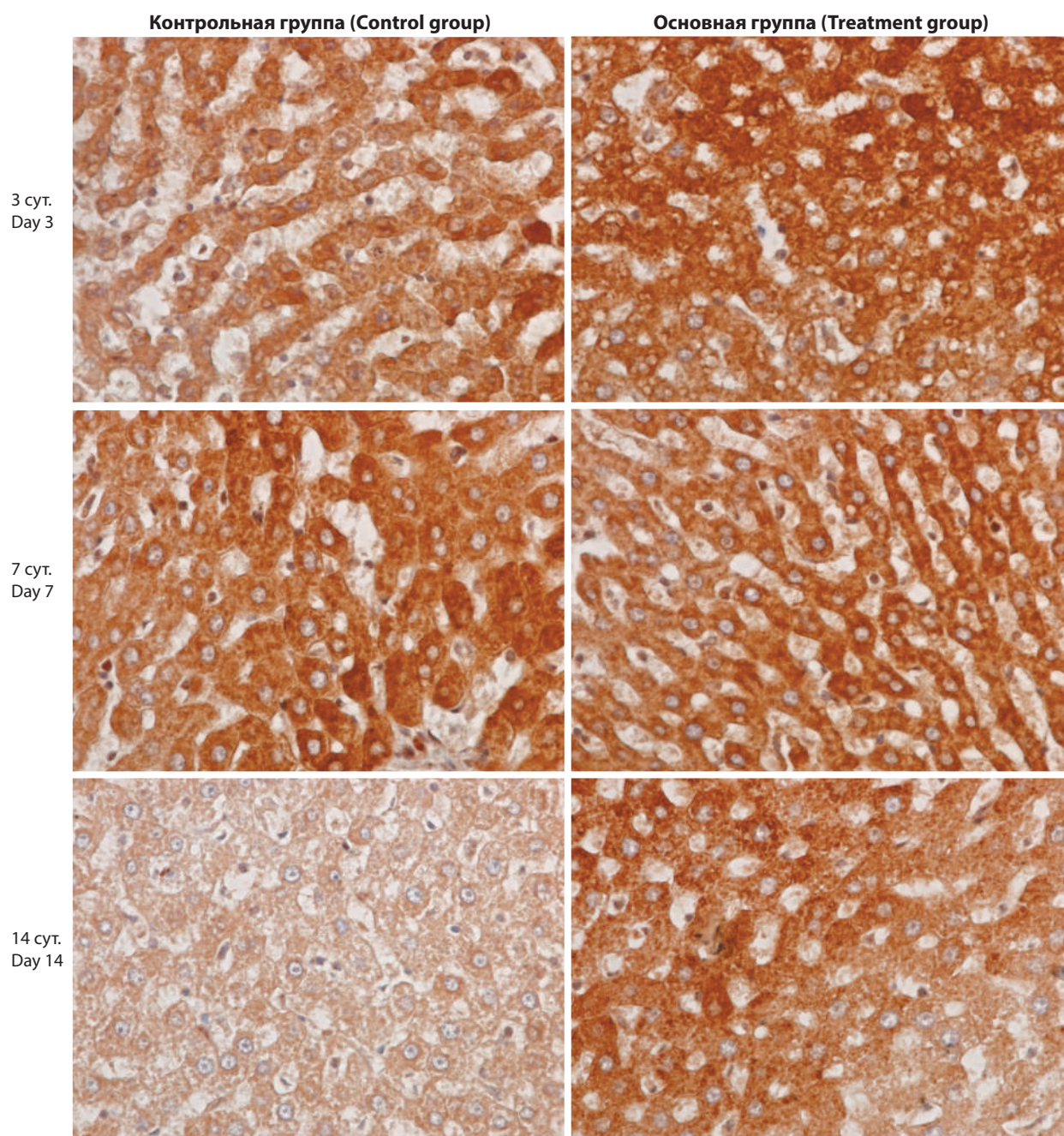


РИС. 2.

Гистологическая картина печени экспериментальных животных контрольной, основной групп на 3, 7 и 14 сутки; иммуногистохимическое окрашивание с использованием первичных антител к CYB5R3, $\times 40$

FIG. 2.

Histological picture of the liver of experimental animals of the control, treatment groups on days 3, 7 and 14; immunohistochemical staining using primary antibodies to CYB5R3, $\times 40$

При сравнении показателей в основной и контрольной группах наибольшее отличие в интенсивности окраски наблюдалось на 3 сутки – 4,0 [3,0;4,0] в основной группе и 1,0 [1,0;2,0] в контрольной группе ($p_u < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При гнойном перитоните в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы. Печень как орган детоксикации и активного биосинтеза

требует высокого уровня метаболического обеспечения этих процессов, в связи с чем, функционирование дыхательных комплексов митохондрий гепатоцитов является жизненно необходимым для энергетического обеспечения физиологических функций печени, а работа цитохромов в цитоплазме обеспечивает редокс баланс в клетках и, что очень важно при обширном гнойном процессе, метаболизм токсинов.

Митохондриальная дисфункция признана одним из основных механизмов реализации полиорганной недостаточности при септических процессах [21].

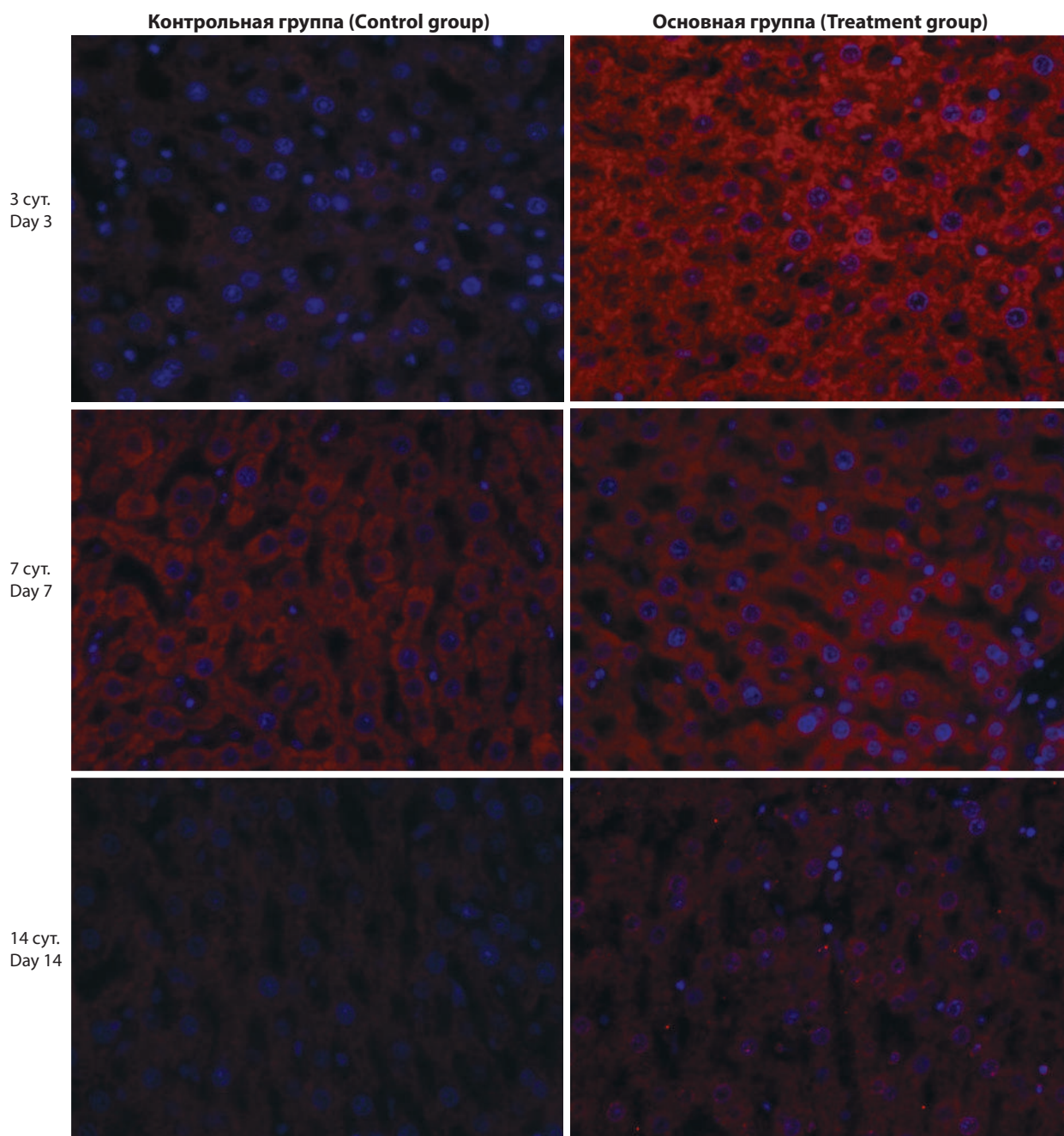


РИС. 3.

Гистологическая картина печени экспериментальных животных контрольной, основной групп на 3, 7 и 14 сутки; иммунофлюоресцентное окрашивание с использованием первичных антител anti-OxPhos Complex IV subunit I monoclonal antibody, вторичных антител Alexa fluor 568 goat anti-mouse IgG, $\times 40$

FIG. 3.

Histological picture of the liver of experimental animals of the control, treatment groups on days 3, 7 and 14; immunofluorescence staining using primary antibodies anti-OxPhos Complex IV subunit I monoclonal antibody, secondary antibodies Alexa fluor 568 goat anti-mouse IgG, $\times 40$

Нарушения в цепи передачи электронов, например, снижение активности IV комплекса, приводят к возрастанию АФК и перекисному окислению структур на внутренней мембране митохондрий. Это, в свою очередь, вызывает выход цитохрома С в цитоплазму и приводит к развитию каскада апоптотических реакций [22].

Дыхательная цепь митохондрий как мишень воздействия для предотвращения развития полиорганной недостаточности при гнойном перитоните рассматривалась в ряде исследований [2, 23].

Нарушения со стороны цитоплазматических цитохромов приводят к дефектам сопряжения редокс-систем в цитоплазме и митохондриях, а также нарушению трансформации токсинов и повреждению АФК цитоплазматических структур.

В свою очередь давно установлен факт активации сигнального пути р38 MAPK при повышении содержания АФК как одного из стрессовых факторов, а ингибирование активности р38 MAPK повышало шансы клетки на выживание и обновление [24].

ТАБЛИЦА 1
ИНТЕНСИВНОСТЬ ОКРАСКИ В ИЗУЧАЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 1
COLOR INTENSITY IN THE STUDIED GROUPS

	3 сутки	7 сутки	14 сутки
	CYB5R3		
КГ	2,5 [2,0;3,0]	3,0 [2,0;3,0]	1,0 [1,0;1,0] ^{*/**}
ОГ	4,0 [3,5;4,0] [*]	3,5 [3,0;4,0] [*]	2,0 [2,0;3,0] ^{*/**/.}
	Oxphos IV		
КГ	1,0 [1,0;2,0]	3,0 [3,0;3,0] [*]	2,0 [2,0;3,0] ^{*/**}
ОГ	4,0 [3,0;4,0] [*]	3,0 [3,0;4,0]	3,0 [2,0;3,0] [*]

Примечание: ** – значимые различия по критерию множественных сравнений с показателем в группе на 3-и сутки ($p < 0,05$); ** – статистически значимые различия по критерию множественных сравнений с показателем в группе на 7-е сутки ($p < 0,05$); * – статистически значимые различия между КГ и ОГ по U-критерию Манна – Уитни ($p_u < 0,05$).

Как показывают проведенные нами исследования, подтверждаются опубликованные данные о нарушении со стороны белковых комплексов дыхательной цепи при гнойном перитоните [2, 12, 23]. При этом в данном исследовании в группе животных без лечения отмечается более выраженное угнетение экспрессии цитохром-b5-редуктазы 3 типа, которая прогрессивно снижается к концу наблюдения, и комплекса окислительного фосфорилирования IV с менее выраженной экспрессией в более ранние сроки патологического процесса.

Сохранение активности аэробной дыхательной цепи митохондрий, особенно терминальной оксидазы аэробной дыхательной цепи (комплекс IV), чрезвычайно важно для предотвращения запуска апоптоза и гибели клеток.

Локальное однократное применение блокатора MAPK при перитоните оказало положительное воздействие на сохранность ферментных систем. Это проявлялось в отношении IV комплекса, обеспечивающего перенос электронов на кислород для создания протонного градиента и обеспечения работы митохондриальной АТФ-синтазы в митохондриях гепатоцитов, с большей величиной эффекта в ранние сроки патологического процесса. И особенно выраженным этот протективный эффект был в отношении цитохром-b5-редуктазы 3 типа на всех сроках наблюдения.

Возможно, наблюдаемое к концу второй недели болезни снижение экспрессии IV комплекса и CYB5R3 в группе животных с лечением удастся предотвратить повторным локальным введением ингибитора p38 MAPK в конце первой недели от начала патологического процесса. Данная гипотеза потребует экспериментальной проверки с учетом клинической практики ведения пациентов с неотграниченным гнойным перитонитом.

Можно предположить, что стресс-активация рецепторов и сигнальных молекул, вызванная АФК, в случае ингибирования внутриклеточной передачи сигнала по пути p38 MAPK вызывает меньший эффект перестройки экспрессии генов, и синтез белков системы окислительного фосфорилирования и энергетического обмена за счет снижения. Однако уточнение механизма реализации эффекта блокатора MAPK

на сохранность ферментов дыхательной цепи митохондрий требует дополнительного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о резком снижении экспрессии IV комплекса окислительного фосфорилирования в гепатоцитах уже на ранних сроках патологического процесса при гнойном перитоните. Эти нарушения усугубляются последующим прогрессивным угнетением экспрессии цитохром-b5-редуктазы 3, необходимой для предотвращения роста концентрации АФК в цитоплазме.

Результаты в группе животных с использованием пролонгированной формы ингибитора p38 MAPK свидетельствуют о возможности сохранить экспрессию ферментных систем, необходимых для обеспечения энергетических потребностей и предотвращения роста АФК в клетках печени при гнойном перитоните. Это дополняет саногенетический эффект локального применения иммобилизованного блокатора p38 MAPK при гнойном перитоните, выявленный ранее в отношении энтеральной недостаточности, а также позволяет надеяться на значительное улучшение исходов лечения этой тяжелой патологии при локальном применении в брюшной полости блокаторов MAPK на ранних сроках заболевания.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

3. Сажин В.П., Карсанов А.Н., Маскин С.С., Ремизов О.В. Что такое сепсис: 25-летний опыт развития

- концепции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017; 1: 82-87. [Sazhin VP, Karsanov AN, Maskin SS, Remizov OV. What is sepsis: 25 years of experience in concept development. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2017; 1: 82-87. (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia2017182-87
4. Власов А.П., Болотских В.А., Шейранов Н.С., Болушев П.О., Глушков В.М., Ганина М.В. и др. Оксидативный стресс и активизация фосфолипаз – факторы прогрессирования эндогенной интоксикации. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 4: 3. [Vlasov AP, Bolotskih VA, Shejranov NS, Bolushev PO, Glushkov VM, Ganina MV, et al. Oxidative stress and phospholipase activation are factors in the progression of endogenous intoxication. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 4: 3. (In Russ.)].
5. McBride HM, Neuspiel M, Wasiak S. Mitochondria: more than just a powerhouse. *Curr. Biol*. 2006; 16(14): R551-R560. doi: 10.1016/j.cub.2006.06.054
6. Chen W, Zhao H, Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Sig. Transduct. Target Ther*. 2023; 8(1): 333. doi: 10.1038/s41392-023-01547-9
7. Vercellino I, Sazanov LA. The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2022; 23(2): 141–161. doi: 10.1038/s41580-021-00415-0
8. McClave SA, Wischmeyer PE, Miller KR, Zanten ARH. Mitochondrial Dysfunction in Critical Illness: Implications for Nutritional Therapy. *Curr. Nutr. Rep*. 2019; 8(4): 363–373. doi: 10.1007/s13668-019-00296-y
9. Supinski GS, Schroder EA, Callahan LA. Mitochondria and Critical Illness. *Chest*. 2020; 157(2): 310-322. doi: 10.1016/j.chest.2019.08.2182
10. Чепурных Е.Е., Богородская С.Л., Шурыгина И.А., Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Шурыгин М.Г. Динамика АТФ-азной активности и показателей перекисного окисления липидов в ткани печени при экспериментальном перитоните при использовании препарата «Серогард». *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(6): 228-238. [Chepurnyh EE, Bogorodskaya SL, Shurygina IA, Rodionova LV, Samojlova LG, Shurygin MG. Dynamics of ATP-ase activity and indicators of lipid peroxidation in liver tissue in experimental peritonitis using the drug “Serogard”. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(6): 228-238. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.23
11. Hu D, Prabhakaran HS, Zhang YY, Luo G, He W, Liou Y-C. Mitochondrial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic perspectives. *Crit. Care*. 2024; 28: 292. doi: 10.1186/s13054-024-05069-w
12. Jastroch M, Divakaruni AS, Mookerjee S, Treberg JR, Brand MD. Mitochondrial proton and electron leaks. *Essays Biochem*. 2010; 47: 53-67. doi: 10.1042/bse0470053
13. Yang X, Lu GP, Cai XD, Lu ZJ, Kissoon N. Alterations of complex IV in the tissues of a septic mouse model. *Mitochondrion*. 2019; 49: 89-96. doi: 10.1016/j.mito.2018.11.008
14. Choumar A, Tarhuni A, Letteron P, Reyl-Desmars F, Dauhoo N, Damasse J, et al. Lipopolysaccharide-induced mitochondrial DNA depletion. *Antioxid. Redox Signal*. 2011; 15(11): 2837-2854. doi: 10.1089/ars.2010.3713
15. Hall R, Yuan S, Wood K, Katona M, Straub AC. Cytochrome b5 reductases: Redox regulators of cell homeostasis. *J. Biol. Chem*. 2022; 298(12): 102654. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102654
16. Elahian F, Sepehrizadeh Z, Moghimi B, Mirzaei SA. Human cytochrome b5 reductase: structure, function, and potential applications. *Crit. Rev. Biotechnol*. 2014; 34(2): 134-143. doi: 10.3109/07388551.2012.732031
17. Dolado I, Swat A, Ajenjo N, De Vita G, Cuadrado A, Nebreda AR. p38α MAP kinase as a sensor of reactive oxygen species in tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2007; 11(2): 191-205. doi: 10.1016/j.ccr.2006.12.013
18. Keshari RS, Verma A, Barthwal MK, Dikshit M. Reactive oxygen species-induced activation of ERK and p38 MAPK mediates PMA-induced NETs release from human neutrophils. *J. Cell Biochem*. 2013; 114(3): 532-540. doi: 10.1002/jcb.24391
19. Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А., Фадеева Т.В., Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г. Использование блокаторов p38 MAPK в лечении экспериментального перитонита. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2024; 12(3): 32-39. [Chepurnyh EE, Shurygina IA, Fadeeva TV, Dremina NN, Shurygin MG. The use of p38-MARK blockers in the treatment of experimental peritonitis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya hirurgiya. Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo*. 2024; 12(3): 32-39. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-1198-2024-12-3-32-39
20. Шурыгин М.Г., Богородская С.Л., Чепурных Е.Е., Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Шурыгина И.А. Оценка протеолитических процессов по уровню низкомолекулярных белков при экспериментальном перитоните и в условиях применения препарата «Серогард». *Вестник Авиценны*. 2024; 26(3): 417-426. [Shurygin MG, Bogorodskaya SL, Chepurnykh EE, Rodionova LV, Samojlova LG, Shurygina IA. Assessment of proteolytic processes by the level of low molecular weight proteins in experimental peritonitis and under the conditions of using the drug “Serogard”. *Vestnik Avicenny*. 2024; 26(3): 417-426. (In Russ.)]. doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-417-426
21. Фадеева Т.В., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Ветохина А.В., Чепурных Е.Е., Шурыгин М.Г. Бактериальная транслокация при экспериментальном перитоните. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019; 4: 128-133. [Fadeeva TV, Shurygina IA, Dremina NN, Vetohina AV, Chepurnyh EE, Shurygin MG. Bacterial translocation in experimental peritonitis. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2019; 4: 128-133. (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173_2019_4_128
22. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Чепурных Е.Е. Способ лечения энтеральной недостаточности при воспалительных и травматических повреждениях брюшины: Пат. No 2749435 Рос. Федерация; МПК A61K 31/5025, A61K 31/4174; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». 2021; (16). [Shurygina IA, Shurygin MG, Chepurnykh EE. Method for treating enteral insufficiency in inflammatory and traumatic injuries of the peritoneum: Patent No. 2749435 of the Russian Federation. 2021; (16). (In Russ.)].

23. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002; 360(9328): 219-223. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09459-X

24. Ромодин Л.А. Комплекс цитохрома С с кардиолипином. Часть 1. Цитохром С и кардиолипин (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2021; 28(3): 64-67. [Romodin LA. Cytochrome C complex with cardiolipin. Part 1. Cytochrome C and cardiolipin (literature review). *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. 2021; 28(3): 64-67. (In Russ.)]. doi: 10.24412/1609-2163-2021-3-64-67

25. Яроцкая Н.Н., Самсонова И.В., Косинец В.А. Влияние метаболических препаратов на интенсивность экспрессии цитохрома с при экспериментальном распространенном гнойном перитоните. *Новости хирургии*. 2016; 24(1): 62-69. [Yarockaya NN, Samsonova IV, Kosinec VA. The effect of metabolic drugs on the intensity of cytochrome C expression in experimental widespread purulent peritonitis. *Novosti hirurgii*. 2016; 24(1): 62-69. (In Russ.)]. doi: 10.18484/2305-0047.2016.1.62

26. Ito K, Hirao A, Arai F, Takubo K, Matsuoka S, Miyamoto K, et al. Reactive oxygen species act through p38 MAPK to limit the lifespan of hematopoietic stem cells. *Nat Med*. 2006; 12: 446-451. doi: 10.1038/nm1388

Сведения об авторах

Шурыгин Михаил Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторного отдела ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: mshurygin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, профессор РАН, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Чепурных Елена Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент, ученый секретарь ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

Дремина Наталья Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; e-mail: drema76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2540-4525>

Information about the authors

Mikhail G. Shurygin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Scientific Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; e-mail: shurygin@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Irina A. Shurygina – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for research of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Elena E. Chepurnikh – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Academic Secretary of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; e-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

Natalya N. Dremina – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of cell technologies and regenerative medicine of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; e-mail: drema76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2540-4525>