



Евсеенко Д.А.¹✉, Дундаров З.А.¹, Чуешова Н.В.², Надыров Э.А.¹, Щемелев В.М.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси,
Гомель, Беларусь

Патофизиологические аспекты свободнорадикальных механизмов в печеночной ткани при циррозе: стратегии коррекции. Обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Евсеенко Д.А., Дундаров З.А.; сбор материала, редактирование и обсуждение данных – Евсеенко Д.А., Дундаров З.А., Чуешова Н.В., Надыров Э.А., Щемелев В.М.; проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации – Дундаров З.А., Евсеенко Д.А.

Подана: 09.03.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: ayvengoo@yandex.ru

Резюме

В настоящее время проблема коррекции нарушений антиоксидантного статуса остается не до конца решенной, что позволяет осуществлять поиск новых и эффективных методов современной диагностики и лечения пациентов с циррозом печени. В данном аналитическом обзоре литературы рассматриваются ключевые патофизиологические аспекты свободнорадикальных механизмов в печени при циррозе. Кратко описана многостадийность реакций свободнорадикального окисления в пораженной циррозом печени, что закономерно требует обоснованного с патофизиологической точки зрения обрыва их цепных механизмов. Обозначена возможность изучения локального состояния антиоксидантного статуса биоптата патологически измененной печеночной ткани. Обозначены перспективные стратегии коррекции нарушений свободнорадикального окисления путем введения лекарственных средств, характеризующихся антиоксидантной активностью, в портальную и кубитальные вены с целью локальной коррекции нарушений антиоксидантного статуса в печеночной ткани.

Ключевые слова: биоптат печени, свободнорадикальное окисление, антиоксидантный статус, внутрипортальное введение лекарств, антиоксиданты



Dmitry A. Evseenko¹✉, Zelimkhan A. Dundarov¹, Natallya V. Chueshova²,
Eldar A. Nadyrov¹, Vladislav M. Schemelev²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus,
Gomel, Belarus

Pathophysiological Aspects of Free Radical Mechanisms in Hepatic Tissue in Cirrhosis: Correction Strategies. A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Dmitry A. Evseenko, Zelimkhan A. Dundarov; material collection, editing and data discussion – Dmitry A. Evseenko, Zelimkhan A. Dundarov, Natallya V. Chueshova, Eldar A. Nadyrov, Vladislav M. Schemelev; critical content review, manuscript approval for publication – Zelimkhan A. Dundarov, Dmitry A. Evseenko.

Submitted: 09.03.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: ayvengoo@yandex.ru

Abstract

Nowadays, the issue of antioxidant status abnormalities correction remains not fully resolved, allowing searching for new and effective methods of modern diagnostics and treatment of patients with liver cirrhosis. This analytical literature review considers key pathophysiological aspects of free-radical mechanisms in the liver in cirrhosis. Multistage reactions of free-radical oxidation in the liver affected by cirrhosis are briefly described, thus naturally requiring their chain mechanisms to be substantiated under pathophysiological point of view. The possibility of studying the local state of antioxidant status of a biopsy sample obtained from pathologically altered liver tissue is outlined. Promising strategies for correcting of free-radical oxidation disorders by introducing drugs characterized by antioxidant activity into portal and cubital veins for local correction of antioxidant status disorders in hepatic tissue are outlined.

Keywords: liver biopsy, free-radical oxidation, antioxidant status, intraportal drug administration, antioxidants

■ ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день не теряют актуальности исследования состояния антиоксидантного статуса (АОС) у пациентов с различными патологическими состояниями, что подтверждается многочисленными публикациями как в отечественной, так и в зарубежной научной литературе [1–3]. Достоверно известно, что прооксидантная активность (ПОА) может являться триггером развития заболевания, а также определять его течение и исход [3, 4].

Известно, что заболевания печени сопровождаются окислительным стрессом (ОС) вызванных гиперпродукцией свободных радикалов, который рассматривается как совместный патологический механизм, способствующий возникновению и прогрессированию деструктивных изменений в ткани печени [5, 6].

По данным официального статистического сборника Республики Беларусь, смертность населения от заболеваний печени продолжает расти. Так, в 2017 г. она составила 1555 человек, в 2018 г. – 1728 [7]. По мнению П.В. Гарелика и др. (2015), в случае констатации синдрома портальной гипертензии средняя продолжительность жизни пациентов с циррозом печени (ЦП) составляет 18 месяцев, причем летальный исход обусловлен острой кровопотерей (ОК) из варикозно расширенных вен пищевода в 51,0% случаев. Годичная выживаемость при ЦП, класс тяжести А, В, составляет 70,0%, при классе тяжести С – 30,0% [5].

Большинство научных исследований разных лет посвящено изучению состояния АОС организма, посредством его анализа в таких биологических жидкостях, как плазма крови, слюна, моча, выделение слезных желез и т. д. [3, 4, 8]. Вместе с тем авторы настоящей статьи не нашли доступной информации об исследовании локального состояния АОС печеночной ткани при ее циррозе. Лишь в единичных исследованиях рассмотрены попытки изучения локального состояния АОС внепеченочных биоптатов, что, по-видимому, связано с определенными методологическими трудностями [9]. Основные трудности связаны с особенностью отбора биоптата и выбором ключевых биохимических/морфологических маркеров ОС [4, 8, 9]. С нашей точки зрения, представляется важным проведение оценки про- и антиоксидантного статуса как сыворотки, так и биоптата печени при ее различных патологических состояниях, что позволит разработать новые диагностические тесты, коррелирующие со степенью тяжести деструктивных изменений в ткани печени, связанных с развитием окислительных процессов.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести анализ имеющихся литературных данных о патофизиологических аспектах свободнорадикальных механизмов в печеночной ткани при циррозе и обозначить стратегии их коррекции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поиска использовались ключевые слова: цирроз печени, антиоксидантный статус, окислительный стресс, антиоксиданты, внутрипортальное введение лекарственных средств. В ходе выполнения поиска было найдено более 120 научных статей на различных языках. Критерием отбора статей послужила содержащаяся в них информация о патогенезе окислительного стресса у пациентов с циррозом печени и возможность его локальной коррекции хирургическим методом. Поиск информации осуществлялся в электронных базах данных: Elibrary, SCOPUS, AGRIS, Google Scholar, PubMed, а также в книжных печатных изданиях.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Известно, что продукция свободнорадикальных соединений, как правило, осуществляется в митохондриях, эндоплазматической сети клетки при участии системы цитохрома P450 [10, 11]. Данные молекулы вступают прямо или опосредованно в химическую связь со структурами, формирующими мембраны клеток и внутриклеточные компоненты, внеклеточную среду. Дальнейшее действие этих молекул нарушает структурную организацию мембран, ускоряя каскад свободнорадикального



окисления (СРО), частным случаем которого может быть перекисное окисление липидов (ПОЛ). В этих патофизиологических механизмах формирования ОС отмечается накопление продуктов ПОЛ, остатков тирозина, инактивирование гемовой группы и нитрозилирование FeS-группы, переводя их в цепной механизм, с последующим нарушением обмена между тканями и органами, ведя к локальной дезорганизации, а затем во всем организме, тем самым определяя понятие ОС на разных уровнях его организации и формирования ПОА биологических жидкостей [10–13]. Следует отметить, что некоторое количество современных научных исследований посвящено изучению системного мембранодестабилизирующего дистресс-синдрома, как частного случая ПОЛ, при ОС с одним из его проявлений – блеббингом, который характеризуется дезорганизацией плазмалеммы клеток [14, 15].

АОС – эволюционно сформированная, комплексная, многоуровневая, динамичная гомеостатическая система организма, определяющая многие его параметры, влияющие на развитие, течение и исход заболевания [12].

Пул веществ, обладающих антиоксидантной активностью (АОА), условно формирует понятие о естественной антиоксидантной системе организма (ЕАОС), имеющей буферную емкость и характеризующейся возможностью компенсаторного поддержания функционирования системы гомеостаза при различных патофизиологических состояниях, сопряженных с активацией процессов СРО.

В настоящее время достаточное количество ученых определяет функциональное состояние ЕАОС двумя активными биологическими звеньями, формирующими сущность их строения: ферментативными и неферментативными, что позволяет облегчить поиск оптимальной и перспективной терапии. Коррекция нарушений АОС может быть направлена на восполнение дефицита эндогенных биологических субстратов, а также потенцирование буферной емкости остатков биологических резервов, характеризующихся АОА [13, 16, 17].

Существующие классификации веществ, обладающих АОА, включают высокомолекулярные и низкомолекулярные, липофильные и липофобные, ферментативные и неферментативные субстраты [18]. Некоторые из них представляют большую ценность в оценке состояния АОС организма по причине простоты методики определения их количества и возможности объективной интерпретации полученного результата [10, 13, 16, 17]. К таковым следует относить про- и антиоксидантную емкость, а также активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и каталазы [13, 16, 17, 19]. В этой связи перспективным представляется изучение тиол/дисульфидного гомеостаза, играющего ключевую роль в антиоксидантной защите. Существуют исследования, демонстрирующие взаимосвязь изменений тиолового гомеостаза с развитием различных заболеваний, в том числе печени [19]. В долгосрочной перспективе это позволит установить критерии оценки тяжести заболевания для разработки нормативно-правовых актов (клинических протоколов) по диагностике и лечению ОС у пациентов с ЦП путем исследования локального состояния АОС биопатов печеночной ткани, пораженной циррозом.

Известно, что системам восстановленного глутатиона (GSH), окисленного глутатиона (GSSG), глутатион-зависимых ферментов принадлежит значительная роль в системе ЕАОС организма, которые прямо либо опосредованно участвуют в процессах пролиферации, апоптоза, фолдинга белка, клеточного сигналинга. GSH является ключевым антиоксидантом и играет важную роль в поддержании физиологической

буферной емкости ЕАОС благодаря участию в тиол/дисульфидном обмене [19–21]. Это обеспечивает регуляцию генной экспрессии, активность отдельных ферментов и ферментных систем. Из этого следует, что сохранение и поддержание оптимальных концентраций GSH/GSSG для клетки является существенным для ее должного функционирования. Снижение концентрации восстановленного GSH ниже показателей нормы может служить индикатором нарушения окислительно-восстановительного потенциала в регуляции генов [14, 15, 19–21].

По мнению В.Г. Акопяна (1982), ЦП является клинко-анатомическим понятием, применяемым к хроническим диффузным поражениям печени, отличительной чертой которых является нарушение долькового строения в результате фиброза и образования узлов регенерации, функциональной недостаточности и вовлечение в патологический процесс ряда органов и систем [22]. Из данного определения следует, что целесообразно определять АОС биоптата печеночной ткани с целью исключения влияния внепеченочной патологии на активность СРО.

Известно, что по мере прогрессирования степени тяжести ЦП отмечается преобладание ее ПОА. При этом свободные радикалы, образующиеся внутриклеточно, способствуют пролонгации хронического воспаления в ткани печени при циррозе [23–25]. Конфликт внутриклеточного метаболизма между клетками, формирующими паренхиму печени, и клетками, образующими ее строму, также может быть расценен как один из ключевых факторов прогрессии цирроза [26–28]. Известно, что свободные радикалы являются ключевыми во внутриклеточном метаболизме и потенциально могут рассматриваться как мишень для коррекции нарушений внутрипеченочного равновесия в системе АОС посредством внутриаортального введения лекарственных средств (ЛС), обладающих АОА [29].

Свободные радикалы непосредственно участвуют в метаболизме процессов, ведущих к некрозу, апоптозу, активации клеток Купфера печени, которые изначально активно продуцируют активные формы азота (АФА), кислорода (АФК), тем самым формируя порочный круг, требующий его обоснованного с патофизиологической точки зрения обрыва цепного механизма. При этом клетки Купфера, продуцируя свободные радикалы, участвуют в передаче внутри- и внеклеточных сигналов, продолжая формировать ОС и способствовать прогрессированию проявлений ЦП [28–30].

Некоторые авторы считают, что наиболее важными медиаторами воспаления при ЦП могут являться различные факторы роста тромбоцитов, гиперпродукция которых осуществляется под действием АФА, АФК. Свободные радикалы также инициируют продукцию факторов роста тромбоцитов клетками Купфера. Это прямо свидетельствует о порочном круге и важной роли СРО в прогрессировании ЦП [29, 30].

Фактором, инициирующим радикалообразование в печеночной ткани, может являться ОК. При ее компенсации должным образом парциальное давление кислорода в крови приближается к физиологической норме, тем самым может формироваться ишемически-реперфузионный синдром, который напрямую определяет емкость буферных систем ЕАОС, жизнеспособность клеток Купфера, концентрации АФА и АФК. При этом снижаются скорости реакций окислительного фосфорилирования в митохондриях, эндоплазматической сети клеток при участии ферментов системы цитохрома P450 и уменьшении количества аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Дальнейший катаболизм АТФ, которая является одним из индикаторов



жизнеспособности клеток, опосредован снижением количества простаглицлина, оксида азота (NO, II), которые участвуют в дилатации сосудистой стенки, контролируя ее тонус, что может инициировать ОК [31–35].

Побочные эффекты катаболизма АТФ усиливаются продукцией различных соединений, в том числе цитокинов, вазоактивных агентов и особенно АФК. Эти эффекты связаны со снижением уровня цитопротекторных соединений, таких как простаглицлин, NO (II) и др. [32, 34, 35]. Исходя из сказанного, состояние аэробного метаболизма, в ходе которого отмечается гиперпродукция свободных радикалов, смещается в сторону прооксидантов, что усугубляет степень тяжести ЦП [10, 14, 15, 18, 34, 35]. Дальнейший метаболизм анти-, прооксидантов связан с образованием ксантиноксидазы из ксантиндегидрогеназы, который напрямую зависит от парциального давления кислорода в крови, концентрации перекиси водорода, мочевой кислоты, супероксид-аниона. NO метаболизируется до соединений АФА, тем самым повышается тонус сосудистой стенки. Провоспалительные цитокины: TNF- α , IL-1, интерферон- γ , содержащиеся в гепатоцитах, также продуцируют избыток свободных радикалов, формируя очередной порочный круг [6, 19, 37–40].

В настоящее время имеются ЛС, характеризующиеся АОА, которая может зависеть от их химического строения, условий протекания реакций, субстратов, вступающих в химическую связь. Однако не каждое ЛС с АОА способно в должной мере корректировать нарушения в системе АОС при той либо иной патологии [13, 16, 17]. Вещества, обладающие АОА, могут ингибировать дальнейший метаболизм АФА, АФК, предотвращая прогрессирование ЦП. Ряд авторов для этого использует в своих исследованиях α -токоферол, N-ацетилцистеин, ферментативную каталазу, препараты янтарной кислоты [14, 15, 36].

В своих исследованиях, посвященных коррекции нарушений АОС у пациентов с ЦП и ОК, авторы используют многократное комбинированное введение ЛС в кубитальные вены, тем самым частично купируя проявления ОС, его последствий. В данных публикациях было отмечено снижение интенсификации составных процессов ПОЛ: уменьшение активности системного мембранодестабилизирующего дистресс-синдрома, плазма крови характеризовалась АОА, уровень мочевой кислоты приближался к физиологической норме. Для этой цели были использованы ЛС, содержащие в своем составе ацетилцистеин и меглюмина натрия сукцинат [12, 14, 15, 41].

Внутривенная пункция, как правило, подразумевает под собой введение ЛС в поверхностно расположенные вены. Однако существуют иные способы, к которым принято относить внутривиспортальный путь введения [42, 43]. При его выполнении ЛС поступает в локальный кровоток, кровоснабжающий печеночную паренхиму. Преимуществами данного метода являются сохранение кинетики и максимальный отрицательный клиренс ЛС, тем самым достигается наибольший терапевтический эффект [44]. Другим способом купирования проявлений ОС можно считать эндобилиарное введение ЛС, обладающих АОА, посредством наружной декомпрессии желчных ходов методом формирования холецистостомы [45].

С целью минимизации риска развития ОС можно считать перспективным направлением введение указанных ЛС в просвет v. portae, кубитальные вены. При этом можно оценить морфологическое строение ткани печени при циррозе путем пункционной биопсии, а также интенсивность локальных реакций СРО. По нашему

мнению, комбинация двух обозначенных внутривенных методов – внутрипортальное и кубитальное введение – может заметно замедлить прогрессирование заболевания, снизить риск ОК, продолжительность стационарного лечения, летальность пациентов с ЦП.

■ ВЫВОДЫ

1. Одним из основных механизмов прогрессии цирроза печени является гиперпродукция свободных радикалов, которые напрямую участвуют в формировании окислительного стресса, проокислительной активности сыворотки крови.
2. В настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие взаимосвязь нарушения локального антиоксидантного статуса организма с развитием свободнорадикальных процессов в ткани печени, что может определять научно-практическую значимость при выборе стратегии лечения пациентов с циррозом печени.
3. Совокупность предлагаемых параметров диагностики окислительного стресса у пациентов с циррозом печени потенциально позволит предложить новые подходы к коррекции нарушений данного заболевания с помощью лекарственных средств, обладающих антиоксидантной активностью.
4. Внутрипортальное и кубитальное введение лекарственных средств, обладающих антиоксидантной активностью, у пациентов с циррозом печени может купировать проявления как внутрипеченочного, так и системного окислительного стресса: замедлить прогрессирование заболевания, снизить риск острого кровотечения, продолжительность стационарного лечения, летальность.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Xiaoli Z., Khaled A. (2022) HPLC Analysis and the Antioxidant and Preventive Actions of Opuntia stricta Juice Extract against Hepato-Nephrotoxicity and Testicular Injury Induced by Cadmium Exposure. *Molecules*. 5;27(15):4972. DOI: 10.3390/molecules27154972.
2. Neda Y., Masoud Y., Hooshang R.P. (2022) Evaluation of antioxidant status and oxidative stress markers in HTLV-1 infected individuals: correlation with the severity of virus-induced complications. *Journal of Medical Microbiology*. 71(4). DOI: 10.1099/jmm.0.001408.
3. Sanasam S., Rema M.B., Meesala K.M. (2019) Influence of ferulic acid consumption in ameliorating the cadmium-induced liver and renal oxidative damage in rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 26(20):20631–20653. DOI: 10.1007/s11356-019-05420-7.
4. Luca C.D., Filosa A., Grandinetti M. (1999) Blood antioxidant status and urinary levels of catecholamine metabolites in beta-thalassemia. *Free Radic Res*. 30(6):453–62. DOI: 10.1080/10715769900300491.
5. Garelik P.V., Mogilevets E.V. *Surgical aspects of portal hypertension correction*. Ministry of Education Rep. Belarus, UO "Grodno State Medical University". Grodno: GrGMU, 2015; 327 p. (in Russian)
6. Li S., Tan H., Wang N. (2015) The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *International journal of molecular sciences*. 16(11):26087–26124. DOI: 10.3390/ijms161125942.
7. Mortality in the Republic of Belarus [Electronic resource]: official. stat. Sat. for 2017–2018. Rep. scientific-practical. medical center technologies, informatization, ex. and health economics. Minsk: RSPC MT, 2019. (in Russian)
8. Sai J., Angayarkanni N., Vidhya S. (2009) Tear ascorbic acid levels and the total antioxidant status in contact lens wearers: a pilot study. *Indian J Ophthalmol*. 57(4):289–92. DOI: 10.4103/0301-4738.53054.
9. Kumar C.S., Ravi D.A., Deepti S. (2016) Evaluation of oxidant-antioxidant status in tissue samples in oral cancer: A case control study. *Dent Res J (Isfahan)*. 13(2):181–187. DOI: 10.4103/1735-3327.178210.
10. Halina C., Agata M. (2014) Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 7;20(25):8082–91. DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8082.
11. Sheng-Lan W., Xin-Yan Z., Dong-Wei Z. (2015) Relevance of plasma malondialdehyde level and severity of portal hypertension in cirrhotic patients. *Int J Clin Exp Med*. 8(7):11007–11013.
12. Dundarov Z.A., Evseenko D.A. The antioxidant status and the possibility of its correction in patients with bleeding on the background of liver cirrhosis. *Surgery. Eastern Europe*. 2018;3:300–310. (in Russian)
13. Ziblev S.L., Dundarov Z.A. The use of antioxidants in acute gastroduodenal ulcer bleeding. *Surgery news*. 2014;2:155–163. DOI: 10.18484/2305-0047.2014.2.155. (in Russian)
14. Evseenko D.A., Dundarov Z.A., Nadyrov E.A. Blebbing of plasmolemma of peripheral blood lymphocytes as a marker of oxidative stress. *Medical and Biological Problems of Life Activity Scientific and Practical Journal*. 2019;2:30–35. (in Russian)
15. Evseenko D.A., Dundarov Z.A., Nadyrov E.A. Blebbing of the cell wall of lymphocytes patients with liver cirrhosis and acute blood loss. *Surgery Eastern Europe*. 2020;3:237–249. (in Russian)



16. Sobirov M.A., Stupin V.A., Siluyanov S.V. Modern approaches to the treatment of bleeding from gastric and duodenal ulcers. *Hirurgiya. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2010;8:48–53. (in Russian)
17. Silina E.V., Stupin V.A., Sabirov M.A. Free radical processes in patients with gastrointestinal bleeding. *Hirurgiya. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2011;12:64–70. (in Russian)
18. Kostyuk V.A., Potapovich A.I. Mechanisms of the suppression of free radical overproduction by antioxidants. *Front. Biosci.* 2009;1:179–188. DOI: 10.2741/E17. (in Russian)
19. Erel O., Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*. 2014;47(18):326–32. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026.
20. Vibha R., Gagan D., Rakesh K.S. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sciences*. 2016;1(148):183–93. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.002.
21. Nikola G., Simeon M., Olgica N. Structural changes of proteins in liver cirrhosis and consequential changes in their function. *World J Gastroenterol*. 2022;28(29):3780–3792. DOI: 10.3748/wjg.v28.i29.3780.
22. Akopyan V.G. *Surgical hepatology of childhood: hands for doctors*. Moscow: Medicine, 1982; 384 p. (in Russian)
23. Kageyama F., Kobayashi Y., Kawasaki T. Successful interferon therapy reverses enhanced hepatic iron accumulation and lipid peroxidation in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):1041–50. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01979.x.
24. Farinati F., Cardin R., Maria N De. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol*. 2004;44:9–56. DOI: 10.1016/S0168-8278(95)80108-1.
25. Izumi N., Enomoto N., Uchihara M. Hepatic iron contents and response to interferon-alpha in patients with chronic hepatitis C. Relationship to genotypes of hepatitis C virus. *Dig Dis Sci*. 1996;41(5):989–94. DOI: 10.1007/BF02091542.
26. Muriel P. (2007) Cytokines in liver diseases. *Hepatotoxicity: From Genomics to In Vitro and In Vivo Models*. DOI: 10.1002/9780470516751.ch14.
27. Wu J., Zern M.A. Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis. *J Gastroenterol*. 2000;35(9):665–72. DOI: 10.1007/s005350070045.
28. Ramon B., Robert F., Youkyung H.C. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest*. 2003;112(9):1383–94. DOI: 10.1172/JCI18212.
29. Adachi T., Togashi H., Suzuki A. NAD(P)H oxidase plays a crucial role in PDGF-induced proliferation of hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2005;41(6):1272–81. DOI: 10.1002/hep.20719.
30. Pinzani M., Gesualdo L., Sabbah G.M. Effects of platelet-derived growth factor and other polypeptide mitogens on DNA synthesis and growth of cultured rat liver fat-storing cells. *J Clin Invest*. 1989;84(6):1786–93. DOI: 10.1172/JCI114363.
31. Balasubramanian V. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Hepatol*. 2015;27(7):443–59. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.443.
32. Clapp B.R., Hingorani A.D., Kharbada R.K. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress. *Cardiovasc Res*. 2004;1;64(1):172–8. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.06.020.
33. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;25;111(3):363–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14.
34. Mookerjee R.P., Vairappan B., Jalan R. The puzzle of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in portal hypertension: The missing piece? *Hepatology*. 2007;46(3):943–6. DOI: 10.1002/hep.21905.
35. Bosch J., Abraldes J.G., Fernández M. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53(3):558–67. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.021.
36. Evseenko D.A., Dundarov Z.A. Clinical efficacy of antioxidant therapy in patients with liver cirrhosis and acute blood loss. *Health and ecology Issues*. 2021;18:70–80. DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-1-10. (in Russian)
37. McCord J.M. Oxygen-derived radicals: a link between reperfusion injury and inflammation. *Fed Proc*. 1987;15;46(7):2402–6.
38. Nazia S., Hannes R., Rolf G. Protective strategies against ischemic injury of the liver. *Gastroenterology*. 2003;125(3):917–36. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)01048-5.
39. Eduardo E., Tomas E., Jose A. (2008) Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. 2008;1;147(1):153–9. DOI: 10.1016/j.jss.2007.06.015.
40. Adamson G.M., Billings R.E. Tumor necrosis factor induced oxidative stress in isolated mouse hepatocytes. *Arch Biochem Biophys*. 1992;294(1):223–229. DOI: 10.1016/0003-9861(92)90161-o.
41. Casas-Grajales S., Muriel P. Antioxidants in liver health. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015;6(3):59–72. DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i3.59.
42. Ling-ling Y., Li-ping Y., Ya-hong C. The Influence of Microenvironment on Survival of Intraportal Transplanted Islets. *Front Immunol*. 2022;13:849580. DOI: 10.3389/fimmu.2022.849580.
43. Miyako T., Kazuaki T., Masato S. Distribution of Amniotic Epithelial Cells After Intraportal Infusion in a Rat Model. *Transplantation Proceedings*. 2022;54(5):513–515. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.09.077.
44. Karen B., Jeanne M., Shoichi O. Tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of mirogabalin in healthy subjects: Results from phase 1 studies. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(5):e00418. DOI: 10.1002/prp2.418.
45. A method for determining the volume of a drug mixture for endobiliary perfusion in the treatment of acute liver failure. [Electronic resource]: pat № a 20060364 / Garelik P.V., Marmysh G.G., Milieshko M.I. Publ. date 23.05.2008.