

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОСТРЕЗЕКЦИОННОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕМАКСОЛА И АДЕМЕТИОНИНА

Тутаришева С. М., Шевченко А. С., Цымбалюк И. Ю., Любченко Д. А., Устинова Е. С.,

Быков И. М.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО КубГМУ), 350063, ул. Митрофана Седина, 4, Краснодар, Россия

Для корреспонденции: Быков Илья Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», e-mail: ilya.bh@mail.ru

For correspondence: Ilya M. Bykov, MD, Head of the department of fundamental and clinical biochemistry, Kuban state medical university, e-mail: ilya.bh@mail.ru

Information about authors:

Tutarisheva S. M., <https://orcid.org/0000-0003-0366-2301>

Shevchenko A. S., <https://orcid.org/0000-0002-2218-4205>

Tsymbalyuk I. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-5711-6659>

Lubchenko D. A., <http://orcid.org/0000-0002-9207-4546>

Ustinova E. S., <https://orcid.org/0000-0003-1916-2897>

Bykov I. M., <http://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

РЕЗЮМЕ

Пострезекционная печеночная недостаточность остается основным фактором смертности после выполнения обширных гепатэктомий, что актуализирует проблему метаболической профилактики данного состояния. Целью исследования была оценка эффективности комбинированной энерготропной терапии печеночной недостаточности в условиях обширной частичной резекции печени в эксперименте. Материал и методы. Экспериментальные работы проведены на 5 группах белых нелинейных самцах крыс, включая ложноперированных животных и крыс, которым выполняли резекцию средней и левой боковой долей печени. В условиях резекции для терапии применяли ремаксол (4 мл/сут) и адеметионин (120 мг/сут). Животных наблюдали в течение 2 недель после операции. Результаты. Использование метаболической терапии на 2 сутки после обширных резекций печени сопровождалось сниженной на 23-28% выраженностью цитолитического синдрома относительно группы сравнения, животным которой вводили физиологический раствор. В условиях метаболической терапии общая антиоксидантная активность плазмы крови на 14 сутки была на 20-23% выше, чем в группе сравнения. Сравнивая эффективность двух препаратов и трех схем введения следует отметить, что комбинированная терапия не обеспечивала усиления цитопротективного действия адеметионина или антиоксидантных эффектов ремаксола относительно их самостоятельного использования. Однако преимущественно разная направленность действия двух препаратов, обеспечивала синергетическое действие и лучшие результаты послеоперационной выживаемости животных. Смертность в группах крыс, которые получали ремаксол или адеметионин составила также, как и в группе сравнения 26%. В условиях введения ремаксола совместно с адеметионином – 7%. Заключение. В результате проведенных исследований подтверждена возможность метаболической профилактики пострезекционной печеночной недостаточности в экспериментальных условиях с помощью препаратов адеметионин и ремаксол. Показаны перспективы комбинированной терапии с использованием обоих вышеперечисленных препаратов, которая позволяет добиться наиболее низких результатов послеоперационной смертности животных.

Ключевые слова: резекция печени, печеночная недостаточность, антиоксиданты, окислительный стресс, янтарная кислота, адеметионин.

METABOLIC PROPHYLAXIS OF POSTRESECTION LIVER FAILURE IN AN EXPERIMENT USING REMAXOL AND ADEMETHIONINE

Tutarisheva S.M., Shevchenko A. S., Tsymbalyuk I. Yu., Lubchenko D. A., Ustinova E. S.,
Bykov I. M.

Kuban state medical university, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Postresection liver failure remains the main factor of mortality after extensive hepatectomies, which highlights the relevance of metabolic prophylaxis of this condition. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of combined energotropic therapy of liver failure under conditions of extensive partial liver resection in an experimental setting. Material and methods. Experimental work was carried out on 5 groups of white outbred male rats, including sham-operated animals and rats subjected to resection of the median and left lateral lobes of the liver. In the resection groups, therapy with Remaxol (4 mL/day) and ademethionine (120 mg/day) was administered. The animals were

observed for 2 weeks after surgery. Results. The use of metabolic therapy on day 2 after extensive liver resections was accompanied by a 23-28% reduction in the severity of cytolytic syndrome compared to the control group, which received normal saline. Under metabolic therapy, the total antioxidant activity of blood plasma on day 14 was 20-23% higher than in the control group. Comparing the effectiveness of the two drugs and three administration regimens, it should be noted that combined therapy did not enhance the cytoprotective effect of ademethionine or the antioxidant effects of Remaxol compared to their independent use. However, the predominantly different mechanisms of action of the two agents provided a synergistic effect and better postoperative survival of the animals. Mortality in the groups of rats that received Remaxol or ademethionine was the same as in the control group, 26%. Under combined administration of Remaxol with ademethionine, mortality was 7%. Conclusion. The results of the study confirm the possibility of metabolic prophylaxis of postresection liver failure under experimental conditions using ademethionine and Remaxol. The prospects of combined therapy with both of the above agents are demonstrated, which allows achieving the lowest postoperative mortality rates in animals.

Key words: hepatectomy, liver failure, antioxidants, oxidative stress, succinic acid, ademethionine.

Пострезекционная печеночная недостаточность остается основным фактором смертности после выполнения обширных гепатэктомий. Окислительный стресс связан с послеоперационными осложнениями, но его влияние на функцию печени до конца неясно. После сложных, обширных операций, особенно у пожилых пациентов активные формы кислорода могут усиливать клеточный стресс и повреждение органов. Известно, что от используемого хирургического доступа (открытый или минимально инвазивный) и типа применяемой анестезии зависит выраженность окислительного стресса [1]. У пациентов с хроническим повреждением органов или злокачественными новообразованиями высокий исходный уровень окислительного стресса, связанного с воспалением, потерей крови и ишемией может привести к осложнениям и замедлить процесс выздоровления пациента, что оказывает в итоге влияние на общий исход заболевания и терапии [2]. В области резекции печени, в отличие от трансплантации этого органа, имеются лишь ограниченные данные о периоперационной динамике сывороточных маркеров окислительного стресса и их связи с послеоперационными результатами [3].

Резекции печени по-прежнему ограничены функцией и объемом ткани печени, остающейся *in situ*. В случае недостаточного остаточного объема паренхимы печени может возникнуть потенциально опасная для жизни послеоперационная дисфункция печени (пострезекционная печеночная недостаточность), часто связанная с вторичными сопутствующими факторами, такими как инфекции или кровотечение [4]. Международная исследовательская группа по хирургии печени определяет следующие диагностические критерии пострезекционной печеночной недостаточности: билирубин и протромбиновое время за пределами нормального диапазона на 5-й послеоперационный день или позже [5]. Распространенность данного осложнения варьируется

от 8 до 12%, но увеличивается до 30% и более в зависимости от показаний, степени резекции и уже существующей патологии паренхимы печени, такой как стеатоз или цирроз [6-8].

Цель исследования – оценить эффективность комбинированной энерготропной терапии печеночной недостаточности в условиях обширной частичной резекции печени в эксперименте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальные работы проведены на 5 группах лабораторных животных – белые нелинейные самцы крыс массой 210-240 грамм. Контрольную группу составили 15 ложнооперированных животных, которым выполняли срединную лапаротомию с последующим ушиванием раны и наблюдением в течение 14 дней. Группу сравнения сформировали также 15 крыс, которым моделировали резекцию 70% паренхимы печени путем удаления средней и левой боковой долей органа. После оперативного вмешательства и ушивания раны также наблюдали животных в течение 14 дней. Животным опытных групп также выполняли частичную резекцию печени в объеме 70% паренхимы, но при условии введения лекарственных препаратов. В качестве медикаментозных средств использовали ремаксол (НТТФ Полисан, Россия) и адеметионин (Гепцифол, Фармасинтез АО, Россия), которые вводили внутривентриально. Ремаксол вводили в объеме 2 мл 2 раза в сутки, суточная дозировка адеметиона составляла 120 мг/кг в сутки. Профилактику пострезекционной печеночной недостаточности начинали выполнять за 5 дней до резекции и продолжали на протяжении всех 14 дней наблюдений. Крысам 3 группы (n=15) вводили ремаксол, 4 группы (n=15) – адеметионин, животные 5 группы (n=15) получали комбинированную терапию – оба используемых лекарственных препарата.

Забор крови осуществляли до моделирования патологического процесса, на 2, 7 и 14 сутки после частичной резекции печени. В сыворотке

крови определяли биохимические показатели: активность АСТ, АЛТ, ЛДГ, концентрации молочной кислоты, общего и прямого билирубина, сывороточного альбумина, общего белка, мочевины и креатинина. Лабораторные исследования выполнены с помощью автоматического биохимического анализатора (Super Z, Китай) и коммерческих наборов реагентов Randox (Великобритания). Для характеристики прооксидантно-антиоксидантного баланса в крови определяли общую антиоксидантную активность железо-восстанавливающим методом и накопление продуктов окислительных повреждений биомолекул (ТБК-реактивные продукты). Определение вышеперечисленных маркеров состояния окислительного гомеостаза выполняли ручными методами с использованием колориметрических способов анализа. Измерения проводили с помощью спектрофотометра PERSEE T9DCS (PG Instrument, Китай).

Анализ данных выполнен с использованием программы StatPlus (AnalystSoft Inc., Версия 7. См. www.analystsoft.com/ru/). Оценку значимости различий между несколькими выборками проводили по критерию Краскела-Уоллиса, для попарного сравнения 2-х выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения данных внутри одной группы, полученных в разные сроки наблюдения, использовали непараметрический критерий для зависимых групп Уилкоксона. Различия между выборками считали статистически значимыми при соблюдении условия $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было установлено развитие цитолитического синдрома после обширных резекций печени у крыс (таблица 1). На 2 сутки послеоперационного периода в крови животных группы сравнения регистрировался подъем значений активности аминотрансфераз в 26-28 раз относительно своего исходного значения. На 7 сутки наблюдалось значительное снижение анализируемых маркеров, однако активность АЛТ и АСТ оставалась увеличенной в 2 раза. К 14 суткам после операции данные показатели полностью нормализовались в группе сравнения.

Использование метаболической терапии в условиях моделирования обширных резекций печени сопровождалось выраженным влиянием на состояние цитолиза гепатоцитов. Наиболее отчетливо заметно было влияние адеметионина при его введении самостоятельно или совместно с ремаксомом. В этом случае уже на 2 сутки выраженность цитолитического синдрома была снижена на 23-28% относительно группы сравнения.

Более низкие значения активности АЛТ и АСТ в плазме крови были также получены во всех опытных группах относительно группы сравнения на 7 сутки. На 14 сутки также, как и во 2 группе в условиях метаболической терапии наблюдалось снижение активности аминотрансфераз до уровня контрольных значений, характерных для ложнооперированных животных.

Выявленные изменения активности аминотрансфераз в крови животных после обширных резекций соответствуют выраженности травмы в ходе оперативного вмешательства и повреждения остаточной малой паренхимы органа в результате развития ишемически-реперфузионного синдрома и отека органа [9, 10]. Кажущееся незначительным влияние метаболических препаратов, опровергается данными смертности крыс в послеоперационном периоде. Смертность в группах крыс, которые получали ремаксол или адеметионин составила также, как и в группе сравнения 26%. В условиях введения ремаксола совместно с адеметионином – 7%. При этом большая часть летальных исходов наблюдалась в первые 3 суток после операции, что усиливает значимость снижения уровня цитолитического синдрома в самые ранние сроки послеоперационного периода.

Оценка состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса в крови животных после обширных резекций печени также продемонстрировала значимое влияние применяемых способов метаболической поддержки (таблица 2). Общим лабораторным симптомом нарушений окислительного гомеостаза в пострезекционном состоянии было увеличение антиоксидантной активности и концентрации продуктов перекисного окисления липидов, особенно выражено проявляющееся в первые сутки после операции. Так железо-восстанавливающая способность плазмы крови крыс группы сравнения на 2 сутки после операции была увеличена на 80%, на 7 сутки – в 2,2 раза относительно предоперационного уровня данного показателя. Однако к концу недели наблюдалось резкое снижение анализируемого маркера, значение которого составляло только 70% от исходного. Пиковые значения концентрации ТБК-реактивных продуктов наблюдались уже на 2 сутки после выполнения обширных резекций печени и в группе сравнения достигали уровня, увеличенного в 5,2 раза относительно предоперационного. К 14 суткам послеоперационного периода сохранялся увеличенный уровень содержания в крови продуктов окислительных модификаций биомолекул – концентрация ТБК-реактивных продуктов была увеличена в 2,6 раза.

Высокий уровень образования и накопления в крови продуктов перекисных модификаций биомолекул укладывается в представления об интен-

Таблица 1. Изменения активности ферментов цитолитического синдрома в плазме крови в условии моделирования частичной гепатэктомии и проведения метаболической коррекции.
Table 1. Changes in the activity of cytolytic syndrome enzymes in blood plasma under the conditions of modeling partial hepatectomy and metabolic correction.

| Группы лабораторных животных | Срок наблюдения, сут | Активность ферментов | |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | АЛТ, ед/л | АСТ, ед/л |
| Резекция 70% | 0 | 23,0 (19,4/28,3) | 27,3 (23,2/32,3) |
| | 2 | 640,0 (554,2/689,3) | 711,1 (657,4/734,8) |
| | 7 | 45,3 (39,5/48,7) | 58,0 (53,3/64,0) |
| | 14 | 28,5 (24,5/32,5) | 36,6 (32,7/40,1) |
| Резекция 70% + ремаксол | 0 | 22,5 (18,5/25,7) | 25,4 (22,4/29,7) |
| | 2 | 627,4 (561,2/658,2) | 704,3 (662,7/730,0) |
| | 7 | 24,7 (20,4/28,9)* | 32,4 (27,5/35,5)* |
| | 14 | 25,8 (21,3/29,3) | 28,7 (24,4/32,8) |
| Резекция 70% + адеметионин | 0 | 24,0 (21,1/27,8) | 26,5 (22,7/31,4) |
| | 2 | 495,4 (458,2/536,7)* | 511,2 (460,5/538,4)* |
| | 7 | 30,4 (26,4/33,9)* | 35,6 (31,3/42,4)* |
| | 14 | 28,2 (24,5/32,1) | 30,0 (26,3/33,8) |
| Резекция 70% + ремаксол + адеметионин | 0 | 23,3 (19,5/26,8) | 27,2 (23,4/32,5) |
| | 2 | 472,5 (442,1/523,7)* | 535,2 (495,3/557,2)* |
| | 7 | 26,1 (22,3/30,4)* | 42,2 (38,3/46,0)* |
| | 14 | 25,3 (22,3/30,0) | 29,4 (25,4/33,6) |

Примечание: * – статистически значимые различия при сравнении с показателем группы сравнения на соответствующем этапе наблюдения.

сификации свободнорадикальных процессов при воспалении и ишемии-реперфузии [11; 12]. Рост антиоксидантной активности плазмы крови при этом вероятнее всего имеет другое объяснение. Основная гипотеза такого на первый взгляд противоестественного эффекта связана с развитием цитолитического синдрома. В результате наблюдается резкий выброс внутриклеточных молекул, в том числе антиоксидантов, которые могут обуславливать кажущееся увеличение антиокислительной способности биологической жидкости. Это существенно затрудняет использование данного биомаркера в лабораторной диагностике обширных резекций паренхиматозных органов, однако анализ возможностей динамического мониторинга представляет интерес. Полученные в настоящем исследовании данные позволяют обоснованно предположить, что к 14 дню после выполнения операции уровень общей антиоксидантной активности уже более объективно отражает статус окислительного метаболизма и не подвержен влиянию цитолиза гепатоцитов или других клеток.

Оценка влияния метаболической терапии с использованием адеметионина и ремаксоло про-

демонстрировала их позитивное влияние, хотя нормализация прооксидантно-антиоксидантного баланса отслеживалась в более поздние сроки в сравнении со снижением уровня цитолитического синдрома. Увеличение общей антиоксидантной активности в первые 7 суток прослеживалось на более низком уровне в условии применения изучаемых гепатопротекторов, что в целом соответствует данным о снижении выраженности цитолиза гепатоцитов. Особенностью был более высокий уровень данного показателя к концу наблюдения – на 14 сутки. В условии терапии с использованием ремаксоло и адеметионина антиоксидантная активность плазмы крови на 14 сутки была на 20-23% выше, чем в группе сравнения. Таким образом, метаболическая терапия сдерживала развитие цитолитического синдрома в первые сутки после обширной резекции печени и обеспечивала поддержку антиоксидантной активности в условии формирования пострезекционной печеночной недостаточности. Данные положение подтверждаются влиянием метаболических цитопротекторов на концентрацию ТБК-реактивных продуктов, которая была в основных группах статистически значимо ниже, чем в груп-

Таблица 2. Изменения прооксидантно-антиоксидантного баланса крови в условии моделирования частичной гепатэктомии и проведения метаболической коррекции.**Table 2. Changes in the prooxidant-antioxidant balance of the blood under the conditions of modeling partial hepatectomy and metabolic correction.**

| Группы лабораторных животных | Срок наблюдения, сут | Активность ферментов | |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| | | ОАОА, мМ вит С | ТБК-РП, усл. ед. |
| Резекция 70% | 0 | 0,50 (0,47/0,54) | 0,47 (0,41/0,49) |
| | 2 | 0,89 (0,82/0,97) | 2,44 (2,21/2,57) |
| | 7 | 1,11 (1,04/1,16) | 1,88 (1,76/2,00) |
| | 14 | 0,35 (0,32/0,38) | 1,20 (1,03/1,34) |
| Резекция 70% + ремаксол | 0 | 0,51 (0,48/0,53) | 0,45 (0,42/0,48) |
| | 2 | 0,95 (0,84/1,05) | 1,78 (1,57/1,88)* |
| | 7 | 0,57 (0,48/0,66)* | 1,24 (1,10/1,38)* |
| | 14 | 0,43 (0,39/0,46)* | 0,95 (0,87/1,09)* |
| Резекция 70% + адеметионин | 0 | 0,51 (0,46/0,53) | 0,45 (0,42/0,48) |
| | 2 | 0,83 (0,76/0,90) | 2,01 (1,84/2,13)* |
| | 7 | 0,78 (0,73/0,85)* | 1,54 (1,53/1,67)* |
| | 14 | 0,40 (0,37/0,43) | 1,03 (0,93/1,15) |
| Резекция 70% + ремаксол + адеметионин | 0 | 0,53 (0,50/0,56) | 0,46 (0,42/0,49) |
| | 2 | 0,90 (0,83/0,97) | 1,84 (1,73/2,00)* |
| | 7 | 0,78 (0,73/0,90)* | 1,55 (1,37/1,70)* |
| | 14 | 0,42 (0,37/0,46)* | 0,96 (0,87/1,05) |

Примечание: * – статистически значимые различия при сравнении с показателем группы сравнения на соответствующем этапе наблюдения.

пе сравнения на соответствующих этапах наблюдения, начиная уже со вторых суток.

Сравнивая эффективность двух препаратов и трех схем введения следует отметить, что комбинированная терапия не обеспечивала усиления цитопротективного действия адеметионина или антиоксидантных эффектов ремаксоло относительно их самостоятельного использования. Однако преимущественно разная направленность действия двух препаратов – дезинтоксикационная и энерготропная, обеспечивала синергетическое действие и лучшие результаты послеоперационной выживаемости животных. Может возникнуть вопрос о целесообразности сочетания ремаксоло, который содержит метионин с адеметионином. Вопрос дискуссионный, ремаксол уже содержит метионин, что обосновывает позиционирование его в качестве гепатопротектора. Есть мнение, что использование неактивного метионина в острой фазе поражения печени может быть неэффективным, что связано с необходимостью затраты энергии в условиях гипонергетического состояния [13-15]. Дополнительно следует отметить, что при самостоятельном введении ремаксоло суточная дозиров-

ка метионина достигала 12 мг/сут, только 1/10 от получаемого вещества в виде адеметионина. Таким образом, перспективным направлением повышения эффективности метаболической терапии пострезекционной печеночной недостаточности может быть усиление действия активной формы метионина введением средств энерготропной направленности, в том числе прямых антиоксидантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований была продемонстрирована возможность метаболической профилактики пострезекционной печеночной недостаточности в экспериментальных условиях с помощью препаратов адеметионин и ремаксол. Показаны перспективы комбинированной терапии с использованием обоих вышеперечисленных препаратов, которая позволяет добиться наиболее низких результатов послеоперационной смертности животных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Machado I. F, Palmeira C. M, Rolo A. P. Preservation of mitochondrial health in liver ischemia/reperfusion injury. *Biomedicines*. 2023;11(3):948. doi:10.3390/biomedicines11030948.
2. Nakao Y., Adam R., Nasser A. H., et al. Two-stage Hepatectomy Versus Liver Transplantation for Patients with Marginally Resectable Extensive Bilobar Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2025. doi:10.1097/SLA.0000000000006904.
3. Agostini C., Buccianti S., Risaliti M., et al. Complications in Post-Liver Transplant Patients. *J Clin Med*. 2023;12(19):6173. doi:10.3390/jcm12196173.
4. Søreide J. A., Deshpande R. Post hepatectomy liver failure (PHLF) - Recent advances in prevention and clinical management. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(2):216-224. doi:10.1016/j.ejso.2020.09.001.
5. Masuda Y., Yoshizawa K., Ohno Y., et al. Small-for-size syndrome in liver transplantation: Definition, pathophysiology and management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020;19(4):334-341. doi:10.1016/j.hbpd.2020.06.015.
6. Primavesi F., Maglione M., Cipriani F., et al. E-AHPBA-ESSO-ESSR Innsbruck consensus guidelines for preoperative liver function assessment before hepatectomy. *Br. J. Surg*. 2023;110:1331-1347. doi:10.1093/bjs/znad233.
7. Rahbari N. N., Garden O. J., Padbury R., et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the international study group of liver surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149:713-724. doi:10.1016/j.surg.2010.10.001.
8. Sparrelid E., Olthof P. B., Dasari B. V. M., et al. Current evidence on posthepatectomy liver failure: Comprehensive review. *BJS Open*. 2022;6:zrac142. doi:10.1093/bjsopen/zrac142.
9. Orue-Echebarria M. I., Lozano P., Olmedilla L., García Sabrido J. L., Asencio J. M. «Small-for-Flow» Syndrome: Concept Evolution. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(6):1386-1391. doi:10.1007/s11605-020-04576-9.
10. Wu Y., Li N., Shu X., et al. Biomechanics in liver regeneration after partial hepatectomy. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1165651. doi:10.3389/fbioe.2023.1165651.
11. Popov K. A., Bykov I. M., Tsybalyuk I. Yu., Bykov M. I. Correction of ischemic reperfusion liver damage in the experiment with the use of antioxidant drugs. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(2):164-168. doi:10.14300/mnnc.2023.18036.
12. Быков И. М., Шевченко А. С., Цымбалюк И. Ю. и др. Патобиохимические особенности развития пострезекционной печеночной недостаточности и перспективы ее метаболической коррекции. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):144-151. doi:10.35401/2541-9897-2024-9-1-144-151.
13. Быков И. М., Ермакова Г. А., Попов К. А., Попова М. А., Завгородняя А. Г., Устинова Е. С. Влияние комбинированной гепатопротекторной терапии серосодержащими препаратами на состояние окислительного гомеостаза в крови больных алкогольным гепатитом: рандомизированное проспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(6):15-27. doi:10.25207/1608-6228-2024-31-6-15-27.
14. Russmann S., Junker E., Lauterburg B. H. Remethylation and transsulfuration of methionine in cirrhosis: studies with L-[H3-methyl-1-C] methionine. *Hepatology*. 2002;36(5):1190-6. doi:10.1053/jhep.2002.36499.
15. Werge M. P., McCann A., Galsgaard E. D., et al. The Role of the Transsulfuration Pathway in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Med*. 2021;10(5):1081. doi:10.3390/jcm10051081.

REFERENCES

1. Machado I. F, Palmeira C. M, Rolo A. P. Preservation of mitochondrial health in liver ischemia/reperfusion injury. *Biomedicines*. 2023;11(3):948. doi:10.3390/biomedicines11030948.
2. Nakao Y., Adam R., Nasser A. H., et al. Two-stage Hepatectomy Versus Liver Transplantation for Patients with Marginally Resectable Extensive Bilobar Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2025. doi:10.1097/SLA.0000000000006904.
3. Agostini C., Buccianti S., Risaliti M., et al. Complications in Post-Liver Transplant Patients. *J Clin Med*. 2023;12(19):6173. doi:10.3390/jcm12196173.
4. Søreide J. A., Deshpande R. Post hepatectomy liver failure (PHLF) - Recent advances in prevention and clinical management. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(2):216-224. doi:10.1016/j.ejso.2020.09.001.
5. Masuda Y., Yoshizawa K., Ohno Y., et al. Small-for-size syndrome in liver transplantation: Definition, pathophysiology and management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020;19(4):334-341. doi:10.1016/j.hbpd.2020.06.015.
6. Primavesi F., Maglione M., Cipriani F., et al. E-AHPBA-ESSO-ESSR Innsbruck consensus guidelines for preoperative liver function assessment before hepatectomy. *Br. J. Surg*. 2023;110:1331-1347. doi:10.1093/bjs/znad233.
7. Rahbari N. N., Garden O. J., Padbury R., et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the international study group of liver surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149:713-724. doi:10.1016/j.surg.2010.10.001.

8. Sparrelid E., Olthof P. B., Dasari B. V. M., et al. Current evidence on posthepatectomy liver failure: Comprehensive review. *BJS Open*. 2022;6:zrac142. doi:10.1093/bjsopen/zrac142.
9. Orue-Echebarria M. I., Lozano P., Olmedilla L., García Sabrido J. L., Asencio J. M. «Small-for-Flow» Syndrome: Concept Evolution. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(6):1386-1391. doi:10.1007/s11605-020-04576-9.
10. Wu Y., Li N., Shu X., et al. Biomechanics in liver regeneration after partial hepatectomy. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1165651. doi:10.3389/fbioe.2023.1165651.
11. Popov K. A., Bykov I. M., Tsymbalyuk I. Yu., Bykov M. I. Correction of ischemic reperfusion liver damage in the experiment with the use of antioxidant drugs. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(2):164-168. doi:10.14300/mnnc.2023.18036.
12. Bykov I. M., Shevchenko A. S., Tsymbalyuk I. Yu., et al. Pathobiochemical features of posthepatectomy liver failure and prospects for its metabolic correction. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):144-151. (In Russ.). doi:10.35401/2541-9897-2024-9-1-144-151.
13. Bykov I. M., Ermakova G. A., Popov K. A., Popova M. A., Zavgorodnyaya A. G., Ustinova E. S. Effect of combination hepatoprotective therapy with sulfur-containing drugs on oxidative homeostasis in the blood of patients with alcoholic hepatitis: A randomized prospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(6):15-27. (In Russ.). doi:10.25207/1608-6228-2024-31-6-15-27.
14. Russmann S., Junker E., Lauterburg B. H. Remethylation and transsulfuration of methionine in cirrhosis: studies with L-[H3-methyl-1-C] methionine. *Hepatology*. 2002;36(5):1190-6. doi:10.1053/jhep.2002.36499.
15. Werge M. P., McCann A., Galsgaard E. D., et al. The Role of the Transsulfuration Pathway in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Med*. 2021;10(5):1081. doi:10.3390/jcm10051081.