

ВЛИЯНИЕ КОРВИТИНА НА КИСЛОРОДТРАНСПОРТНУЮ ФУНКЦИЮ И ГАЗОТРАНСМИТТЕРЫ КРОВИ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ



В. Н. Засимович¹, В. В. Зинчук², Н. Н. Иоскевич²

¹Брестская областная клиническая больница, Брест, Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Ишемия-реперфузия нижних конечностей при атеросклерозе их артерий сопровождается нарушением кислородтранспортной функции (КТФ) и содержания газотрансммиттеров (ГТ) крови, которые нуждаются в адекватной коррекции.

Цель. Изучение влияния корвитина на показатели КТФ и ГТ монооксида азота и сероводорода в венозной крови после реваскуляризации нижней конечности при хронической атеросклеротической окклюзии поверхностной бедренной артерии (ПБА).

Материал и методы. Реваскуляризация нижних конечностей у 103 пациентов выполнялась методом петлевой эндатерэктомии из ПБА. Пациенты I группы (n=52) получали традиционное медикаментозное сопровождение, II (n=51) – корвитин. Показатели КТФК и ГТ в венозной крови нижней и верхней конечностей определялись перед операцией, на третьи и восьмые сутки после нее.

Результаты. Нарастание параметров гипероксемии, гипоканниемии и концентрации ГТ в послеоперационном периоде уменьшается при применении корвитина.

Выводы. Использование корвитина уменьшает нарушения КТФК и содержания ГТ при ишемии-реперфузии нижних конечностей.

Ключевые слова: ишемия-реперфузия, кислородтранспортная функция, эндатерэктомия, газотрансммиттеры, корвитин.

Для цитирования: Засимович, В. Н. Влияние корвитина на кислородтранспортную функцию и газотрансммиттеры крови при ишемии-реперфузии нижней конечности / В. Н. Засимович, В. В. Зинчук, Н. Н. Иоскевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 2. С. 194-201. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-194-201>.

Введение

При хроническом атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей основной метод восстановления кровообращения – реконструктивно-восстановительная операция [1]. Число реваскуляризации нижних конечностей увеличивается пропорционально росту заболеваемости облитерирующим атеросклерозом [2], но их результаты не удовлетворяют сосудистых хирургов [3]. Количество ампутаций конечностей, процент инвалидизации и смертности не уменьшается [4]. Причиной тому во многом является развитие реперфузионно-реоксигенационного синдрома (РРС) после реваскуляризации [5]. Технические успешная сосудистая реконструкция не в состоянии гарантировать сохранение конечности [6].

Многочисленные исследования РРС выполняются для выработки способов его прогнозирования, профилактики и коррекции. Например, показано, что назначение до операции простагландин Е достоверно снижает реперфузионное повреждение тканей [7], а предварительная перемежающаяся пневмокомпрессия улучшает результаты сосудистых реконструкций за счет снижения агрегации тромбоцитов, улучшения функции эндотелия и стимуляции секреции монооксида азота (NO) [8]. Известно, что целый ряд лекарственных средств снижает степень выраженности уже развивающегося РРС. Антагонисты кальция улучшают функциональное состояние эндотелия за счет повышения активности супероксиддисмутазы [9]. Отмечен анти-

оксидантный эффект больших доз аскорбиновой кислоты, α -токоферола и других витаминов [10]. Вазопротективный механизм действия сулодексиды связывают с его способностью повышать резистентность эндотелиоцитов к повреждающему действию эндотоксинов, цитокинов, лейкоцитарных протеаз [1]. Применение кардиоцитопротекторов, например мексикора, уменьшает уровень липопероксидов в крови [11]. Эффективность ингибиторов АПФ реализуется через подавление синтеза ангиотензина II и препятствование разложению брадикинина [10]. Применение пантенола обосновывается его мембранопротекторным и антиоксидантным действием [12]. Однако ни один из предложенных способов коррекции РРС не нашел широкого применения.

На основании анализа литературы и результатов собственных исследований РРС [13,14] мы пришли к логичному, на наш взгляд, предположению, что для коррекции ишемии-реперфузии следует использовать лекарственные средства с выраженной антиоксидантной активностью. В последние годы появились данные об успешном применении корвитина, действующее вещество которого – кверцетин, для уменьшения последствий ишемических и реперфузионных повреждений миокарда и головного мозга [15, 16]. Корвитин, являясь биофлавоноидом антиоксидантного и капилляростабилизирующего действия [17], обладает антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами, снижает выработку цитотоксического супероксид-аниона, снижает активность лимфоцитов, тормозит продукцию

интерлейкинов, восстанавливает микроциркуляцию без заметных изменений тонуса сосудистой стенки [18]. Показано, что его введение вызывает у экспериментальных животных снижение содержания нитрат/нитритов в плазме крови и повышение сродства гемоглобина к кислороду (СГК) [19].

Принимая во внимание то обстоятельство, что нарушение кислородтранспортной функции крови (КТФК) и системы газотрансмиттеров (ГТ) – одно из основных звеньев развития РРС, *целью* настоящего исследования стало изучение влияния корвитина на показатели КТФ и содержание ГТ NO и сероводорода (H_2S) в венозной крови после реваскуляризации нижней конечности при хронической атеросклеротической окклюзии поверхностной бедренной артерии (ПБА).

Материал и методы

В исследование включены 118 пациентов мужского пола. 103 из них имели хроническую атеросклеротическую окклюзию ПБА, у 15 пациентов, включенных в контрольную группу, не было проявлений атеросклероза. Средний возраст здоровых лиц – $61,08 \pm 1,14$ года, пациентов с облитерирующим атеросклерозом – $60,64 \pm 1,12$ года. В соответствии с классификацией хронической артериальной недостаточности нижних конечностей (ХАННК) Fontaine-Покровского наблюдения разделились следующим образом: ПБ стадия диагностирована в 31 случае со средним лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) $0,55 \pm 0,03$; III стадия – в 44 (ЛПИ $0,44 \pm 0,03$); IV – в 28 наблюдениях (ЛПИ $0,33 \pm 0,04$). В качестве способа реваскуляризации нижних конечностей у всех пациентов применялось однотипное хирургическое вмешательство – ретроградная эверсионно-петлевая эндатерэктомия из ПБА, методика которой разработана нами (патент на изобретение № 23181, инструкция МЗ РБ по применению № 097-0920). Наблюдения велись в двух группах. 52 пациента I группы получали традиционное медикаментозное сопровождение: инфузионная терапия раствором пентоксифиллина, антикоагулянтная терапия – гепарином, антибактериальная – по показаниям, обезболивание. Пациентам II группы ($n=51$), кроме того, за 20 минут до восстановления кровообращения, и далее дважды в сутки (по восьмые сутки включительно) проводилась внутривенная инфузия 500 мг лекарственного средства корвитин, производства Борщяговского ХФЗ (Украина). У всех исследуемых перед операцией, на третьей и восьмые сутки после нее производился забор крови из вен локтевого сгиба и тыла стопы оперируемой нижней конечности для определения показателей КТФ и ГТ.

Определение параметров КТФК производилось на анализаторе ABL800 FLEX. Измерялись величины парциального напряжения кислорода (pO_2), углекислого газа (pCO_2), насыщение гемоглобина кислородом (sO_2), а также уровней гемоглобина (ctHb) и лактата, показателей кислотно-основного состояния (pH, HCO_3^- , ABE, SBE). СГК оценивалось спектрофотометрическим ме-

тодом по показателю $p50_{реал}$ (pO_2 крови при 50% насыщении ее кислородом). Значение $p50_{станд}$ и положение кривой диссоциации оксигемоглобина рассчитывалось по формулам Severinghaus [20]. Продукция NO определялась с помощью реактива Грисса по суммарному количеству нитрат/нитритов (NO_3^-/NO_2^-) на спектрофотометре PV1251C «СОЛАР» (Беларусь) по интенсивности окраски при длине волны 540 нм [21]. Концентрация H_2S в плазме крови определялась спектрофотометрическим методом, основанным на реакции сульфид-аниона с кислым раствором р-фенилендиамина в присутствии хлорного железа [22].

Статистическая обработка полученных данных проводилась по общепринятым критериям вариационной статистики, использовались программы EXCEL и STATISTIK. Показатели представлены в виде средней величины и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Нормальность распределения показателей в выборке определялась тестом Шапиро-Уилка. Для сравнения двух групп значений каждого показателя, учитывая их нормальное распределение, применялся t-критерий Стьюдента. При $p < 0,05$ межгрупповые различия считались статистически достоверными.

Результаты и обсуждение

При ХАННК у обследованных пациентов прогрессирование ишемии сопровождалось пропорциональным повышением в венозной крови, отекающей от нижней конечности, показателей pO_2 , sO_2 , $p50$, лактата и снижением pCO_2 , ctHb, HCO_3^- . Так, величина pO_2 у пациентов со ПБ стадией ишемии до операции превысила показатели группы здоровых лиц на 25,3% (табл. 1), с III стадией – на 33,3% (табл. 2), с IV – на 53,7% (табл. 3), что свидетельствует о пропорциональном снижении потребления кислорода тканями. Величина pCO_2 , как конечного продукта окислительных процессов, при ПБ стадии на 18,2% ниже, чем в контрольной группе, при III стадии – на 21,0%, при IV – на 22,7%. Выявленные закономерности – следствием развития в организме сложного гипоксического синдрома с сочетанием всех известных типов гипоксии [5]. Исходя из этого, параметры венозной гипероксемии и гипоканиемии могут служить критериями выраженности гипоксического синдрома, определяющими степень выраженности ХАННК и адекватности коллатерального кровообращения.

Роль ГТ в патогенезе РРС изучена недостаточно, сведения зачастую противоречивы [9, 10, 22]. Известно, что высокая концентрация NO – это проявление выраженного нарушения гомеостаза, характерного для тяжелого патологического процесса в организме [23]. Именно таков РРС. Монооксид азота, являясь метаболитом, вызывает активную вазодилатацию, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток и гиперплазию интимы, снижает активность тромбоцитов [24]. У пациентов с хронической окклюзией ПБА, обследованных нами, значение NO_3^-/NO_2^- в плазме венозной крови, отекающей от нижней конечности до реваскуляризации, увеличивалось пропорционально стадии ХАННК по сравнению со

Таблица 1. – Кислородтранспортная функция венозной крови нижней конечности у пациентов со IIБ стадией ХАННК до и после реваскуляризации при традиционном медикаментозном сопровождении (I группа) и применении корвитина (II группа) ($M \pm m$)

Table 1. – Oxygen transport function of venous blood of the lower limb in patients with stage IIБ CAILL before and after revascularization with traditional medication (group I) and the use of corvitolin (group II) ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица (n=15)	ХАННК IIБ стадии (n=31)					
		До операции		Третьи сутки		Восьмые сутки	
		I группа (n=13)	II группа (n=18)	I группа (n=13)	II группа (n=18)	I группа (n=13)	II группа (n=18)
pH, ед.	7,34±0,01	7,26±0,01*	7,26±0,01*	7,30±0,02*□	7,32±0,01□	7,31±0,02*□	7,34±0,01 ^v
pCO ₂ , мм рт. ст.	49,91±0,90	40,82±0,84*	40,50±0,73*	43,33±0,37**	43,86±0,63*□	45,53±0,64*□	48,95±0,59 ^v
pO ₂ , мм рт. ст.	29,43±0,85	36,88±1,24*	36,37±0,99*	50,98±1,09**	50,53±1,31*□	48,41±1,33*□	30,91±0,68 ^v
Гемоглобин, г/дл	15,67±0,26	15,98±0,27*	15,37±0,38*	13,79±0,23**	14,52±0,26*□	14,07±0,41*□	15,01±0,43 ^v
sO ₂ , %	55,25±2,07	64,34±2,29*	64,40±1,78*	83,91±1,86**	81,34±2,54*□	75,01±2,07*□	55,48±2,76 ^v
Лактат, ммоль/л	1,47±0,05	1,79±0,08*	1,81±0,07*	2,52±0,05**	1,98±0,07*□	2,28±0,08*□	1,53±0,08 ^v
p50реал, мм рт. ст.	25,95±0,18	28,40±0,31*	28,35±0,39*	26,96±0,26**	26,68±0,35*□	26,79±0,33*□	25,88±0,46 ^v
p50станд, мм рт. ст.	25,86±0,35	28,52±0,29*	28,61±0,33*	26,83±0,20**	26,88±0,40*□	26,76±0,33*□	25,92±0,53 ^v
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	25,01±0,26	21,95±0,28*	21,94±0,39*	23,26±0,35**	23,13±0,39*□	23,89±0,48*□	25,52±0,37 ^v
ABE, ммоль/л	0,71±0,26	-1,68±0,40*	-1,60±0,34*	-0,58±0,49**	-0,56±0,31*□	-0,14±0,29*□	0,50±0,28 ^v
SBE, ммоль/л	1,02±0,29	-1,07±0,25*	-1,09±0,38*	-0,05±0,44**	0,05±0,35*□	0,03±0,32*□	0,99±0,43 ^v

Примечание – различия достоверны по отношению к здоровым лицам ($p < 0,05$) – *; к дооперационным значениям при $p < 0,05$ – □, при $p < 0,01$ – *; к данным I группы ($p < 0,01$) – ^v

Таблица 2. – Кислородтранспортная функция венозной крови нижней конечности у пациентов с III стадией ХАННК до и после реваскуляризации при традиционном медикаментозном сопровождении (I группа) и применении корвитина (II группа) ($M \pm m$)

Table 2. – Oxygen transport function of venous blood of the lower limb in patients with stage III CAILL before and after revascularization with traditional medication (group I) and the use of corvitolin (group II) ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица (n=15)	ХАННК III стадии (n=44)					
		До операции		Третьи сутки		Восьмые сутки	
		I группа (n=27)	II группа (n=17)	I группа (n=12)	II группа (n=17)	I группа (n=12)	II группа (n=17)
pH, ед.	7,34±0,01	7,25±0,01*	7,25±0,01*	7,28±0,01*□	7,32±0,01□	7,29±0,01*	7,34±0,01 ^v
pCO ₂ , мм рт. ст.	49,91±0,90	39,45±0,83* ^v	39,52±0,79* ^v	42,93±0,66**	42,92±0,54*□	44,96±0,31*□	48,78±0,49 ^v
pO ₂ , мм рт. ст.	29,43±0,85	39,23±1,22* ^v	39,48±1,32* ^v	56,10±1,27**	52,79±1,48*□	52,15±0,78*□	31,08±0,70 ^v
Гемоглобин, г/дл	15,87±0,26	15,41±0,33*	15,12±0,43*	13,42±0,46**	14,15±0,52*□	13,93±0,27*□	15,15±0,47 ^v
sO ₂ , %	55,25±2,07	69,58±1,89* ^v	69,24±1,25* ^v	87,59±1,81**	84,81±2,12*□	80,36±2,07*□	57,92±2,07 ^v
Лактат, ммоль/л	1,47±0,05	1,98±0,10* ^v	1,98±0,13* ^v	2,63±0,05**	2,13±0,15*□	2,33±0,11*□	1,46±0,11 ^v
p50реал, мм рт. ст.	25,95±0,18	29,30±0,34* ^v	29,46±0,35* ^v	27,47±0,48**	27,25±0,43*□	27,39±0,44*□	25,94±0,44 ^v
p50станд, мм рт. ст.	25,86±0,35	29,28±0,32* ^v	29,24±0,36* ^v	27,45±0,26**	27,44±0,23*□	27,37±0,27*□	26,05±0,47 ^v
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	25,01±0,26	20,91±0,42* ^v	20,98±0,41* ^v	22,93±0,42**	24,12±0,55*□	23,47±0,41*□	25,26±0,35 ^v
ABE, ммоль/л	0,71±0,26	-2,53±0,33* ^v	-2,38±0,31* ^v	-0,68±0,48**	-0,33±0,47*□	-0,36±0,48*□	0,31±0,28 ^v
SBE, ммоль/л	1,02±0,29	-2,08±0,37* ^v	-2,08±0,37* ^v	-0,51±0,37**	-0,41±0,45*□	-0,40±0,50*□	0,80±0,29 ^v

Примечание – различия достоверны по отношению к здоровым лицам ($p < 0,05$) – *; к пациентам с ХАННК IIБ ($p < 0,05$) – □; к дооперационным значениям при $p < 0,05$ – □, при $p < 0,01$ – *; к данным I группы ($p < 0,01$) – ^v

здоровыми лицами (рис. 1): при IIБ стадии увеличение составило 43,8%; при III – 61,5%; при IV – 82,4% ($p < 0,05$). Выявленные закономерности характеризуют показатель содержания NO в плазме крови как важный диагностический и прогностический критерий развития РРС. Несмотря на существующую среди исследователей неопределенность по отношению к роли сероводорода в развитии ишемии-реперфузии [25], изменения его содержания в плазме венозной крови до реваскуляризации были также существенными: уве-

личение по отношению к здоровым лицам при IIБ стадии составило 10,3%; при III – 18,4%; при IV – 31,6% ($p < 0,05$).

Таким образом, при хронической атеросклеротической окклюзии бедренной артерии степень выраженности нарушений КТФК и увеличения содержания ГТ находится в прямой зависимости от стадии ХАННК. Существующее в норме равновесие между доставкой и потреблением кислорода тканями, в первую очередь мышцами, нарушается, уменьшается количество

Таблица 3. – Кислородтранспортная функция венозной крови нижней конечности у пациентов с IV стадией ХАННК до и после реваскуляризации при традиционном медикаментозном сопровождении (I группа) и применении корвитина (II группа) (M±m)

Table 3. – Oxygen transport function of venous blood of the lower limb in patients with stage IV CAILL before and after revascularization with traditional medication (group I) and the use of corvitin (group II) (M±m)

Показатель	Здоровые лица (n=15)	ХАННК IV стадии (n=28)					
		До операции		Третьи сутки		Восьмые сутки	
		I группа (n=12)	II группа (n=16)	I группа (n=12)	II группа (n=16)	I группа (n=12)	II группа (n=16)
pH, ед	7,34±0,01	7,24±0,01*	7,24±0,01*	7,26±0,01*	7,32±0,01□	7,27±0,01*□	7,34±0,01 ^v
pCO ₂ , мм рт. ст.	49,91±0,90	38,58±0,53* ^v	38,58±0,60* ^v	41,03±0,58**	41,08±0,74*□	43,28±0,33*□	48,38±0,73 ^v
pO ₂ , мм рт. ст.	29,43±0,85	45,22±1,36* ^v	45,61±1,36* ^v	67,18±1,61**	58,49±1,41*□	60,30±1,17*□	31,63±0,82 ^v
Гемоглобин, г/дл	15,87±0,26	13,32±0,27* ^v	13,58±0,36* ^v	10,98±0,48**	12,26±0,45*□	11,14±0,63*□	15,03±0,54 ^v
sO ₂ , %	55,25±2,07	78,32±1,32* ^v	78,36±1,80* ^v	87,58±1,69**	86,48±1,82*□	83,24±1,78*□	58,63±2,67 ^v
Лактат, ммоль/л	1,47±0,05	2,13±0,08* ^v	2,11±0,09* ^v	2,68±0,08**	2,20±0,09*□	2,43±0,09*□	1,48±0,09 ^v
p50реал, мм рт. ст.	25,95±0,18	30,15±0,44* ^v	30,10±0,45* ^v	28,04±0,66*□	27,77±0,49*□	27,96±0,33*□	26,07±0,33 ^v
p50станд, мм рт. ст.	25,86±0,35	30,20±0,34* ^v	30,15±0,33* ^v	28,49±0,35**	27,98±0,30*□	28,04±0,39*□	26,38±0,41 ^v
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	25,01±0,26	20,06±0,37* ^v	20,06±0,46* ^v	22,53±0,58**	23,82±0,47*□	23,04±0,25*□	25,05±0,55 ^v
ABE, ммоль/л	0,71±0,26	-3,13±0,36* ^v	-3,17±0,30* ^v	-1,18±0,48**	-0,99±0,35*□	-0,72±0,49*□	0,16±0,41 ^v
SBE, ммоль/л	1,02±0,29	-2,54±0,37* ^v	-2,48±0,17* ^v	-0,79±0,50*□	-0,76±0,37*□	-0,53±0,41*□	0,47±0,33 ^v

Примечание: различия достоверны по отношению к здоровым лицам (p<0,05) - *; к пациентам с ХАННК ИБ (p<0,05) - ^v; к дооперационным значениям при p<0,05 - □, при p<0,01 - *; к данным I группы (p<0,01) - ^v

функционирующих капилляров, снижается их проницаемость для питательных веществ и кислорода, прогрессирует тканевое артериоло-веноулярное шунтирование. Чем длиннее период ишемии и выше ее стадия, тем в большей степени ткани нижней конечности не подготовлены к реваскуляризации и сопровождающему ее «кислородному взрыву».

После восстановления кровообращения в нижней конечности нормализации КТФ и концентрации ГТ в ее венозной крови не происходит. На третьи сутки раннего послеоперационного периода у пациентов I группы отмечено значительное увеличение (к дооперационным значениям) pO₂ в крови, оттекающей от нижней конечности: при ИБ стадии на 38,2% (табл. 1), при III – на 43,0% (табл. 2), при IV (табл. 3) – 48,6% (p<0,01). К восьмым суткам наблюдается снижение показателей гипероксемии, но величины pO₂ при всех стадиях ХАННК по-прежнему значительно превышают дооперационные (p<0,05). Аналогичная динамика изменений выявлена у показателей sO₂ и лактата. Значения ctHb после резкого снижения (p<0,01) к третьим суткам демонстрируют тенденцию к росту, однако к восьмым суткам еще далеки (p<0,05) от дооперационных. Показатели pCO₂, HCO₃⁻ в реперфузионном периоде закономерно растут, а p50 – уменьшаются, но при этом к восьмым суткам не приближаются к значениям контрольной группы (p<0,05).

При использовании корвитина (II группа) рост величин pO₂, sO₂, лактата и снижение ctHb к третьим суткам не так существенны, как в I группе, но достоверны (p<0,05). Однако уже к восьмым суткам значения всех указанных показателей не только достигают исходных, но и вместе с величинами pCO₂, p50, HCO₃⁻, pH при

исходной ИБ стадии несущественно отличаются от соответствующих в группе здоровых лиц (p>0,05). При III и IV стадиях к восьмым суткам эти различия более выражены (p<0,05), но и здесь значения показателей КТФ выгодно отличаются (p<0,05) от дооперационных.

Динамика изменения содержания ГТ в крови, оттекающей от нижней конечности, при развитии РРС менее предсказуема. На третьи сутки после операции в I группе наблюдений значения NO₃⁻/NO₂⁻ увеличивались по отношению к исходным: при ИБ стадии на 27,1%, при III – на 23,1% (рис. 1), при IV – на 19,7% (p<0,01). К окончанию раннего послеоперационного периода, несмотря на тенденцию к нормализации КТФК, значения NO₃⁻/NO₂⁻ продолжили рост. К восьмым суткам увеличение к исходным значениям уже составило при ИБ стадии 38,9%, при III – 30,3%, при IV – 23,4%. Динамика показателей H₂S имела те же закономерности (рис.), рост был не столь впечатляющим, но статистически также высокозначимым (p<0,01). У пациентов, получавших корвитин (II группа), увеличение концентрации NO₃⁻/NO₂⁻ и H₂S к третьим суткам было менее значимо, чем в I группе (p<0,05) по отношению к дооперационным значениям. А к окончанию раннего послеоперационного периода значения обоих ГТ не только вернулись к исходным, но даже приблизились к таковым у наблюдений контрольной группы, а при исходной ИБ стадии ишемии – несущественно от них отличались (p>0,05). Это неожиданно по той причине, что имеются данные о повышенных концентрациях NO в венозной крови на протяжении нескольких месяцев после реваскуляризации [10]. Логично предположить, что применение корвитина ингибирует повреждающее воздействие реперфузии на эндотелий, стимулирующее синтез NO.

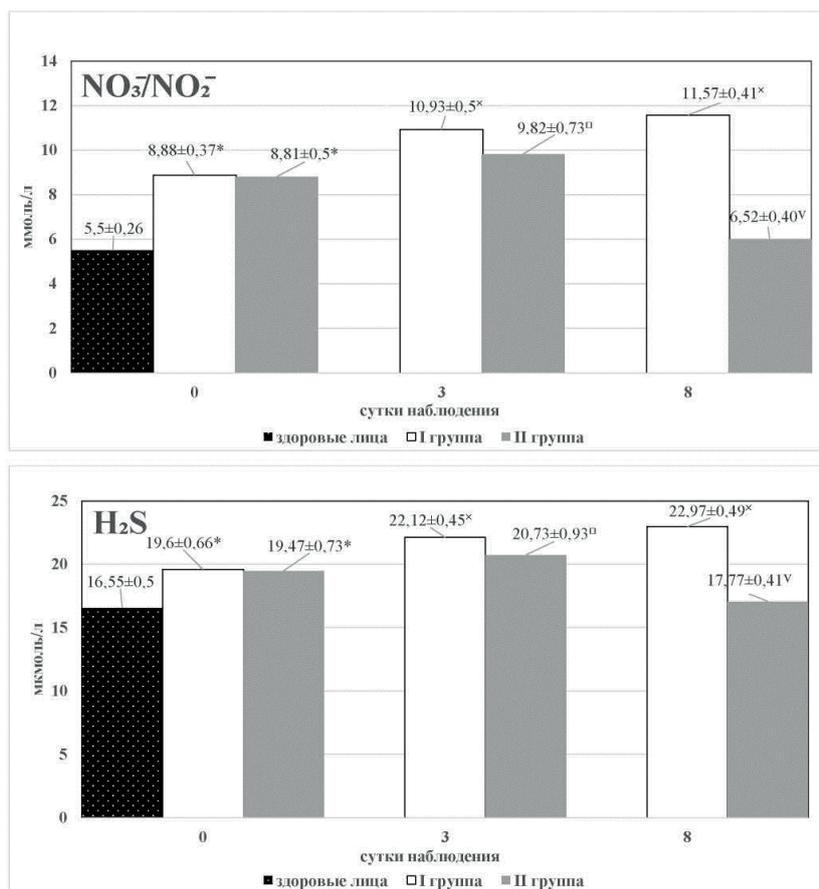


Рисунок. – Содержание NO и H₂S в венозной крови нижней конечности пациентов с ХАННК III стадии до и после ревазуляризации при традиционном медикаментозном сопровождении (I группа) и применении корвитина (II группа) (M±m)

Figure. – The content of NO and H₂S in the venous blood of the lower limb of patients with stage III CAHLL before and after revascularization with traditional drug support (group I) and the use of corvitiin (group II) (M±m)

Примечание – различия достоверны по отношению к здоровым лицам при p<0,05 – *, к дооперационным значениям при p<0,05 – □, при p<0,01 – **, к данным I группы (p<0,01) – v

Изменения показателей КТФ и ГТ в крови из вены локтевого сгиба при ХАННК и РРС в целом повторяли закономерности в венозной крови нижней конечности, с той лишь разницей, что амплитуда колебания каждого показателя и межгрупповые различия были заметно ниже.

Таким образом, восстановление магистрального притока артериальной крови к длительно ишемизированным нижним конечностям инициирует повышенное поступление кислорода в ткани на фоне снижения способности к его утилизации. Интенсивное поглощение кислорода клетками сопровождается образованием чрезмерного количества перекисных соединений, с которыми не может справиться истощенная в ишемический период антиоксидантная система

защиты. В результате развивающийся РРС усиливает и продлевает ишемию тканей конечности и депрессивно влияет на отдаленные органы и системы. Выраженные нарушения КТФК и содержания ГТ (I группа наблюдений) иллюстрируют этот процесс. Коррекция и сравнительно быстрая нормализация показателей КТФК и ГТ под воздействием корвитина (II группа наблюдений) реализуется, как мы выяснили, дозозависимо и после некоторого периода накопления. Полученные результаты позволяют рассматривать применение корвитина как эффективный способ коррекции нарушений КТФК и содержания ГТ, развивающихся после ревазуляризации длительно ишемизированных нижних конечностей.

Выводы

1. При хронической атеросклеротической окклюзии бедренной артерии хирургическая ревазуляризация приводит к усугублению нарушений КТФК и содержания ГТ, возникающих при ХАННК, что проявляется значительным повышением в венозной крови показателей насыщения ее кислородом и ростом концентрации NO и H₂S. Степень выраженности повышения СГК и концентрации ГТ находится в прямой зависимости от стадии исходной ХАННК.

2. Применение корвитина после восстановления кровообращения в нижней конечности способствует снижению параметров венозной гипероксемии, гипоклапниемии и содержания NO и H₂S, а к окончанию раннего послеоперационного периода нормализует КТФК и показатели ГТ при исходной IIБ стадии ишемии, а при III и IV – значительно улучшает по сравнению с их дооперационным состоянием.

3. Корвитин уменьшает проявления ишемии-реперфузии нижних конечностей при хронической атеросклеротической окклюзии бедренной артерии, что реализуется за счет коррекции КТФК и системы ГТ.

Литература

1. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей / А. В. Покровский [и др.]. – Москва, 2013. – 67 с.
2. Заболевания периферических артерий / под ред. Э. Р. Молера III, М. Р. Джаффа. – Москва : ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 224 с.
3. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / V. Aboyans // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39, № 9. – P. 763-816. – doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
4. International variations in amputation practice: A VASCUNET Report / C. A. Behrendt [et al.] // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2018. – Vol. 56, № 3. – P. 391-399. – doi: 10.1016/j.ejvs.2018.04.017
5. Небылицин, Ю. С. Синдром ишемии-реперфузии нижних конечностей / Ю. С. Небылицин, С. С. Лазуко, Е. А. Кутько // Вестник ВГМУ. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 18-31. – doi: 10.22263/2312-4156.2018.6.18.
6. Outcomes of Patients with Critical Limb Ischaemia in the EUCLID Trial / L. Norgren [et al.] // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2018. – Vol. 55, № 1. – P. 109-117. – doi: 10.1016/j.ejvs.2017.11.006.
7. Лекция 14 Механизмы реперфузионного повреждения ишемизированных тканей и возможности фармакологической коррекции метаболических расстройств при гипоксических состояниях / Н. П. Чеснокова, Г. Е. Бриль, В. В. Моррисон, М. Н. Бизенкова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 2. – С. 64-66.
8. A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication / J. de Haro [et al.] // J Vasc Surg. – 2010. – Vol. 51, № 4. – P. 857-862. – doi: 10.1016/j.jvs.2009.10.116
9. Combined superoxide dismutase mimetic and peroxynitrite scavenger protects against neointima formation after endarterectomy in association with decreased proliferation and nitro-oxidative stress / K. Hirschberg [et al.] // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2010. – Vol. 40, № 2. – P. 168-175. – doi: 10.1016/j.ejvs.2010.03.024.
10. Калинин, Р. Е. Эндотелиальная дисфункция и способы ее коррекции при облитерирующем атеросклерозе / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. С. Пшенников. – Москва : ГОЭТАР-Медиа, 2014. – 151 с.
11. Ангиопротекторная активность мексикора при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей / В. И. Инчина [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 17-20.
12. Иоскевич, Н. Н. Пантенол как средство профилактики и лечения реперфузионно-реоксигенационного синдрома нижних конечностей / Н. Н. Иоскевич, А. Г. Мойсеенок, В. В. Зинчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2009. – Т. 25, № 1. – С. 77-80.
13. Засимович, В. Н. Реперфузионно-реоксигенационный синдром как проблема реконструктивной хирургии артерий при хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза / В. Н. Засимович, Н. Н. Иоскевич // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 632-642. – doi: 10.18484/2305-0047.2017.6.632.
14. Прооксидантно-антиоксидантное состояние крови при хронической атеросклеротической окклюзии поверхностной бедренной артерии и после петлевой эндатерэктомии / В. Н. Засимович [и др.] // Новости медико-биологических наук. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 108-115.
15. Мищенко, Т. С. Комбинированная терапия препаратами Корвитин и Аксотилин в лечении больных с ишемическим инсультом / Т. С. Мищенко, Е. В. Дмитриева // Международный неврологический журнал. – 2018. – Т. 95, № 1. – С. 31-36. – doi: 10.22141/2224-0713.1.95.2018.127410.
16. Тронько, Н. Д. Биофлавоноиды в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и церебральным атеросклерозом / Н. Д. Тронько, С. М. Кузнецова, М. С. Черская // Эндокринология. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 33-41. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.33.
17. Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин) / под ред. А. А. Мойбенко. – Киев : Наукова думка, 2012. – 275 с.
18. Гапонова, Т. И. Роль корвитина и латрена в профилактике и терапии реперфузионного синдрома при реконструктивных операциях у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей / Т. И. Гапонова, Ю. Ю. Кобеляцкий, Г. В. Панченко // Медицина неотложных состояний. – 2015. – Т. 65, № 2. – С. 120-124.
19. Глебов, А. Н. Значение L-аргинин-NO системы в формировании кислородтранспортной функции крови / А. Н. Глебов, В. В. Зинчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 3-8.
20. Severinghaus, J. W. Blood gas calculator / J. W. Severinghaus // Journal of Applied Physiology. – 1996. – Vol. 21, № 3. – P. 1108-1116. – doi: 10.1152/jap.1966.21.3.1108.
21. Bryan, N. S. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples / N. S. Bryan, M. B. Grisham // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – Vol. 43, № 5. – P. 645-657. – doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.04.026.
22. The liver as a central regulator of hydrogen sulfide / E. J. Norris [et al.] // Shock. – 2011. – Vol. 36, № 3. – P. 242-250. – doi: 10.1097/SHK.0b013e3182252ee7.
23. Покровский, А. В. Критическая ишемия нижних конечностей. Инфраингвинальное поражение / А. В. Покровский, Ю. И. Казаков, И. Б. Лукин. – Тверь, 2018. – 225 с.
24. Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial / M. T. Gladwin [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 305, № 9. – P. 893-902. – doi: 10.1001/jama.2011.235.
25. Колесников, С. И. Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей / С. И. Колесников, Б. Я. Власов, Л. И. Колесникова // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2015. – Т. 70, № 2. – С. 237-241. – doi: 10.15690/vramn.v70i2.1318.

References

1. Pokrovskij AV, Abugov SA, Alekjan BG, Arakeljan VS, Belov YuV, Belojarccev DF, Vachjov AN, Volkov SV, Gavrilenko AV, Dan VN, Djuzhikov AA, Eroshkin IA, Zatevahin II, Zolkin VN, Zotikov AE, Kavteldadze ZA, Kazakov YuI, Karpenko AA, Katelnickij II, Maksimov AV, Sokurenko GYu, Soroka VV, Timina IE, Hazarov

- AF, Shipovskij VN, et al. Nacionalnye rekomendacii po vedeniju pacientov s zabolevanijami arterij nizhnih konechnostej. Moscow; 2013. 67 p. (Russian).
- Mohler III ER, Jaff MR, editors. Zabolevanija perifericheskikh arterij. Moscow: GOETAR-Media; 2010. 224 p. (Russian).
 - Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
 - Behrendt CA, Sigvant B, Szeberin Z, Beiles B, Eldrup N, Thomson IA, Venermo M, Altreuther M, Menyhei G, Nordanstig J, Clarke M, Rieß HC, Björck M, Debus ES. International Variations in Amputation Practice: A VASCUNET Report. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;56(3):391-399. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.04.017.
 - Nebylitsin YS, Lazuka SS, Kutko EA. Sindrom ishemi-reperfuzii nizhnih konechnostej [Ischemia-reperfusion syndrome of lower limbs]. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta [Vestnik of Vitebsk State Medical University]*. 2018;17(6):18-31. (Russian).
 - Norgren L, Patel MR, Hiatt WR, Wojdyla DM, Fowkes FGR, Baumgartner I, Mahaffey KW, Berger JS, Jones WS, Katona BG, Held P, Blomster JJ, Rockhold FW, Björck M; EUCLID Steering Committee and Investigators. Outcomes of Patients with Critical Limb Ischaemia in the EUCLID Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(1):109-117. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.11.006.
 - Chesnokova NP, Brill GE, Morrison VV, Bizenkova MN. Mehanizmy reperfuzionnogo povrezhdenija ishemizirovannyh tkanej i vozmozhnosti farmakologicheskoy korrekcii metabolicheskikh rasstrojstv pri gipoksicheskikh sostojanijah. *Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki [Scientific review. Medical sciences]*. 2017;(2):64-66. (Russian).
 - de Haro J, Acin F, Florez A, Bleda S, Fernandez JL. A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication. *J Vasc Surg*. 2010;51(4):857-62. doi: 10.1016/j.jvs.2009.10.116.
 - Hirschberg K, Radovits T, Korkmaz S, Loganathan S, Zöllner S, Seidel B, Páli S, Barnucz E, Merkely B, Karck M, Szabó G. Combined superoxide dismutase mimetic and peroxynitrite scavenger protects against neointima formation after endarterectomy in association with decreased proliferation and nitro-oxidative stress. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40(2):168-75. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.03.024.
 - Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS. Endotelialnaja disfunkcija i sposoby ee korrekcii pri obliterirueshem ateroskleroze. Moscow: GOETAR-Media; 2014. 152 p. (Russian).
 - Inchina VI, Smirnov LD, Romanov MD, Kokoreva EV, Morozov MY. Angioprotektivnaya aktivnost meksiko-ra pri obliteriruyushchem ateroskleroze arterij nizhnih konechnostej [Angioprotective activity of mexicor in atherosclerosis obliterans of the lower limbs]. *Angiologija i sosudistaja hirurgija [Angiology and vascular surgery]*. 2007;13(3):17-20. (Russian).
 - Ioskevich NN, Moysenok AG, Zinchuk VV. Pantenol kak sredstvo profilaktiki i lechenija reperfuzionno-reoksigenacionnogo sindroma nizhnih konechnostej [Pantenol effectiveness in reperfusion and reoxygenation syndrome of low extremities]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Journal of the Grodno State Medical University]*. 2009;25(1):77-80. (Russian).
 - Zasimovich VN, Ioskevich NN. Reperfuzionno-reoksigenacionnyj sindrom kak problema rekonstruktivnoj khirurgii arterij pri hronicheskoy ishemii nizhnih konechnostej ateroskleroticheskogo geneza [Reperfusion (Reoxygenation) Injury as a Problem of the Artery Reconstructive Surgery in Atherosclerotic Genesis Chronic Ischemia of the Lower Limbs]. *Novosti hirurgii [Surgery News]*. 2017;25(6):632-642. doi: 10.18484/2305-0047.2017.6.632. (Russian).
 - Zasimovich VN, Zinchuk VV, Ioskevich NN, Guljai IE. Prooksidantno-antioksidantnoe sostojanie krovi pri hronicheskoy ateroskleroticheskoy okkluzii poverhnostnoj bedrennoj arterii i posle petlevoj endarterektomii. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk [News of biomedical sciences]*. 2020;20(3):108-115. (Russian).
 - Mishchenko TS, Dmytriieva OV. Kombinirovannaja terapija preparatami Korvitin i Aksotilin v lechenii bolnyh s ishemichestkim insultom [Combination therapy with Corvitol and Axotilin in the treatment of patients with ischemic stroke]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal [International neurological journal]*. 2018;95(1):31-36. doi: 10.22141/2224-0713.1.95.2018.127410. (Russian).
 - Tronko MD, Kuznetsova SM, Cherska MS. Bioflavonoidy v lechenii pacientov s saharnym diabetom 2-go tipa i cerebralnym aterosklerozom. [Bioflavonoids in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and cerebral atherosclerosis]. *Endokrynologija*. 2020;25(1):33-41. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.33. (Russian).
 - Mojbenko AA, editor. Bioflavonoidy kak organoprotektoty (kvercetin, korvitin, kvartin). Kiev: Navukova dumka; 2012. 275 p. (Russian).
 - Haponova TI, Kobeliatsky YuYu, Panchenko HV. Rol korvitina i latrena v profilaktike i terapii reperfuzionnogo sindroma pri rekonstruktivnyh operacijah u pacientov s hronicheskoy ishemiyej nizhnih konechnostej [Role of corvitol and latren in the prevention and treatment for reperfusion syndrome in reconstructive surgery in patients with chronic lower limb ischemia]. *Medicina neotlozhnyh sostojanij [Emergency Medicine]*. 2015;65(2):120-124. (Russian).
 - Glebov AN, Zinchuk VV. Znachenie L-arginin-NO sistemy v formirovanii kislorodtransportnoj funkcii krovi [L-arginine-NO system value in forming of blood oxygen-carrying function]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Journal of the Grodno State Medical University]*. 2005;9(1):3-8. (Russian).
 - Severinghaus JW. Blood gas calculator. *J Appl Physiol*. 1966;21(3):1108-16. doi: 10.1152/jappl.1966.21.3.1108.
 - Bryan NS, Grisham MB. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(5):645-57. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.04.026.
 - Norris EJ, Culbertson CR, Narasimhan S, Clemens MG. The liver as a central regulator of hydrogen

- sulfide. *Shock*. 2011;36(3):242-50. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182252ee7.
23. Pokrovskij AV, Kazakov YuI, Lukin IB. Kriticheskaja ishemija nizhnih konechnostej. Infracingivalnoe porazhenie. Tver; 2018. 225 p. (Russian).
24. Gladwin MT, Kato GJ, Weiner D, Onyekwere OC, Dampier C, Hsu L, Hagar RW, Howard T, Nuss R, Okam MM, Tremonti CK, Berman B, Villella A, Krishnamurti L, Lanzkron S, Castro O, Gordeuk VR, Coles WA, Peters-Lawrence M, Nichols J, Hall MK, Hildesheim M, Blackwelder WC, Baldassarre J, Casella JF, DeNOVO Investigators. Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(9):893-902. doi: 10.1001/jama.2011.235.
25. Kolesnikov SI, Vlasov BYa, Kolesnikova LI. Serovodorod kak tretja esencialnaya gazovaya molekula zhyvyh tkanej [Hydrogen as a third essential gas molecule in living tissues]. *Vestnik Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk* [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2015;70(2):237-241. – doi: 10.15690/vramn.v70i2.1318. (Russian).

EFFECT OF CORVITIN ON OXYGEN TRANSPORT FUNCTION OF THE BLOOD AND GAS TRANSMITTERS IN ISCHEMIA-REPERFUSION OF THE LOVER LIMBS

V. N. Zasimovich¹, V. V. Zinchuk², N. N. Ioskevich²

¹Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Belarus

²Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Ischemia-reperfusion of the lower limbs in atherosclerosis of their arteries is accompanied by impaired oxygen transport function (OTF) and the content gas transmitters (GT) of blood, which needs adequate correction.

Purpose. To study the effect of corvitin on the parameters of OTF and GT of nitrogen monoxide and hydrogen sulfide in venous blood after revascularization of the lower limb in chronic atherosclerotic occlusion of the superficial femoral artery (SFA).

Material and methods. Revascularization of the lower limbs in 103 patients was performed by loop endarterectomy from SFA. Patients of group I (n=52) received traditional medication support, II (n=51) - corvitin. The indices of OTFB and GT in the venous blood of the lower and upper limbs were determined before the operation, on the 3rd and 8th days after it.

Results. The increase in the parameters of hyperoxemia, hypocapnia and GT concentration in the postoperative period decreases with the use of corvitin.

Conclusions. The use of corvitin reduces disturbances in OTFB and GT content during ischemia-reperfusion of the lower limbs.

Keywords: ischemia-reperfusion, oxygen transport function, endarterectomy, gas transmitters, corvitin.

For citation: Zasimovich VN, Zinchuk VV, Ioskevich NN. Effect of corvitin on oxygen transport function of the blood and gas transmitters in ischemia-reperfusion of the lower limbs. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(2):194-201. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-194-201>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the author

*Засимович Владимир Николаевич / Zasimovich Vladimir, e-mail: zasimovich.v@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0759-4628.

Зинчук Виктор Владимирович / Zinchuk Victor, e-mail: zinchuk@grsmu.by, ORCID: 0000-0002-3077-0474.

Иоскевич Николай Николаевич / Ioskevich Nikolay, e-mail: inngrno@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2954-0452.

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author.

Поступила / Received: 04.01.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 18.03.2021