

УДК 616.153.915:616.13.004.6-089

# АКТИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ КРОВИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*Иоскевич Н.Н.*

Кафедра хирургических болезней №1 ГГМУ



**Иоскевич Николай Николаевич - к.м.н.,** доцент кафедры хирургических болезней №1 ГГМУ. Имеет 145 научных публикаций, в том числе учебник, монографию, 2 практических руководства, 13 патентов на изобретения и положительных решений на изобретения, 94 рационализаторские предложения, посвященные различным проблемам хирургии.

*В работе приводятся результаты изучения процессов перекисного окисления липидов крови у больных с различными стадиями хронического нарушения артериального кровообращения в нижних конечностях, обусловленных облитерирующим атеросклерозом до и после выполнения реконструктивных операций на артериях бедренно-подколенно-берцового сегмента. Анализируются закономерности изменения перекисных реакций в зависимости от вариантов выполненных артериальных реконструкций и их исходов.*

**Ключевые слова:** облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, реперфузионно-реоксигенационный синдром, перекисное окисление липидов.

*This article shows the results of investigating peroxide lipid oxidation in patients with different stages of chronic arterial circulation impairment in the lower extremities developed due to obliterating atherosclerosis before and after the performance of reconstructive operations on the femoral-popliteal-shinbone segment. The regularities of peroxide reaction alterations depending on the versions of performed arterial reconstructions and their outcomes.*

**Key words:** atherosclerosis of the lower extremity arteries, peroxide oxidation, syndrome of reperfusion-reoxidation.

Результаты исследований последних десятилетий в различных областях медицины показывают, что полноценное включение в кровоток ишемизированных нижних конечностей сопровождается развитием в них сложного комплекса патофизиологических, биохимических и морфологических реакций [3,5,9]. В совокупности они, как ни парадоксально, ведут к постишемическому ухудшению перфузии тканей нижних конечностей, прежде всего скелетных мышц, и последующим их реперфузионным повреждениям [2,4], именуемых «реперфузионно-реоксигенационным синдромом» (PPC), «синдром постишемической реперфузии – реоксигенации». По мнению большинства авторов, PPC может быть обусловлен двумя взаимосвязанными патофизиологическими механизмами, имеющими существенные отличия, т.е. синдромом (феноменом) «no-reflow» и reflow-ассоциированными повреждениями, именуемыми «reflow-paradox» [1,6]. В качестве медиаторов «reflow-paradox» при ишемии-реперфузии рассматриваются реактивные

формы кислорода [7,9]. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) стимулируют адгезию нейтрофилов к сосудистому эндотелию [1]. При прямом токсическом воздействии образующиеся в процессе ишемии - реперфузии продукты свободно - радикального окисления – супероксидный радикал и гидроксил - радикал (НО<sup>•</sup>) оказывают повреждающее воздействие на мембраны клеток непосредственно, вызывая деградацию внутриклеточного коллагена [9]. Кроме того, продукты ПОЛ усиливают адгезию молекул (L-, P-селектин, интрацеллюлярная адгезивная молекула и др.) на поверхности эндотелиальных клеток и лейкоцитов [7]. Опосредованное влияние продуктов ПОЛ, генерируемых в течение постишемической реперфузии, связано с образованием ряда воспалительных агентов, инициирующих лейкоцитарную адгезию [8]. Процессы ПОЛ играют ведущую роль в механизмах увеличения микроваскулярной проницаемости для различных ионов, индуцированной ишемией – реперфузией [2]. Таким образом, «reflow-paradox»

сопровождается нарушением целостности тканевых структур. Их возникновение и последующее развитие, вероятно, способно замедлить сроки морфологического и функционального восстановления нижних конечностей у больных после реконструктивных артериальных операций на бедренно-подколенно-берцовом сегменте. Однако закономерности изменения процессов ПОЛ при атеросклеротическом поражении магистральных артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента в зависимости от стадии хронической артериальной недостаточности (ХАН) нижних конечностей, характера и исхода выполненной операции, объема реваскуляризованных мышц требуют изучения. Это обуславливает наличие в некоторой степени эмпирического подхода к коррекции имеющихся расстройств в послеоперационном периоде, что отрицательно сказывается на результатах лечения рассматриваемой патологии и восстановлении функциональной целостности включенных в кровоток нижних конечностей.

Целью настоящего исследования явилось изучение закономерностей изменения активности ПОЛ крови у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после различных вариантов хирургического лечения хронических ишемий нижних конечностей.

**Материал и методы.** Обследовано 145 больных с атеросклеротическим поражением магистральных артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента. Исследуемые давали согласие на процедуру забора крови в соответствии с правилами этической комиссии Гродненского медицинского университета. ХАН кровообращения в нижних конечностях 2б стадии (по Fontaine) имела у 45 человек, 3-ей стадии – у 61 человека, 4-ой стадии - у 28 человек. Гангрена нижних конечностей отмечена в 11 наблюдениях. 122 пацента перенесли общеподколенно-берцовое (берцовое) аутовенозное шунтирование. В 12 случаях выполнялась профундопластика. Хирургические вмешательства производились под перидуральной анестезией. Контрольную группу составили 34 человека, не имеющие признаков атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. ПОЛ изучалось в плазме крови, полученной из кубитальной вены, подкожной вены тыла стопы и из общей бедренной артерии. Забор крови для исследования осуществлялся до, на 6-ые и 11-ые сутки после выполнения реконструктивных артериальных операций на нижних конечностях. Активность перекисных реакций оценивалось по концентрации диеновых конъюгатов (ДК) и оснований Шиффа (ОШ). Содержание

ДК определялось по интенсивности характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов УФ-поглощения в области 232-234 нм [10]. Уровень оснований Шиффа находился по интенсивности флуоресценции хлороформного экстракта при длине волны возбуждения 344 нм и длине волны эмиссии 440 нм [10] на спектрофлуориметре «F-4010» (Hitachi). Обработка полученных данных проводилась по общепринятым критериям вариационной статистики с использованием программ EXCEL и STATISTIC.

**Результаты и их обсуждени.** Анализ исходного содержания продуктов ПОЛ у больных облитерирующим атеросклерозом (ОА) с преимущественным поражением магистральных артерий нижних конечностей показал увеличение содержания ДК и ОШ как в артериальной крови, так и в крови, полученной из кубитальной вены и из вены ишемизированной нижней конечности, по сравнению с контрольной группой (рис. 1). Кроме того, прогрессирование хронических ишемических расстройств в нижних конечностях сопровождалось пропорциональной активацией свободно-радикальных процессов. Обращало на себя внимание изменение соотношения между ДК и ОШ в сторону более выраженного накопления первичных продуктов ПОЛ с нарастанием стадии хронического на-

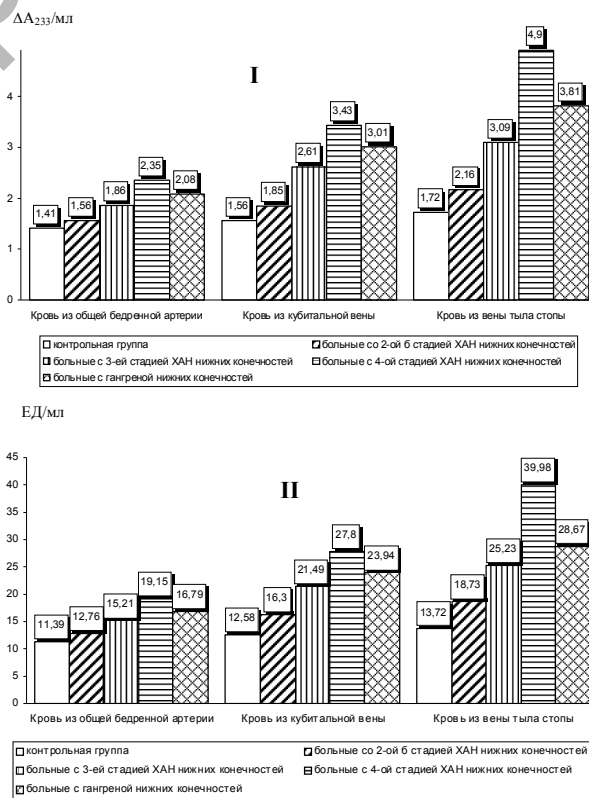


Рис. 1. Показатели перекисного окисления липидов в плазме крови больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей  
I – диеновые конъюгаты; II – основания Шиффа

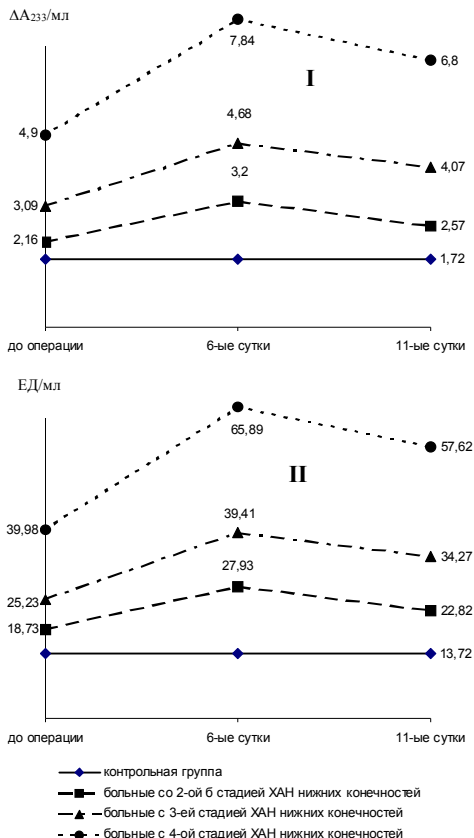


Рис. 2. Показатели перекисного окисления липидов в плазме венозной крови реперфузируемо-реоксигенированной нижней конечности у больных с атеросклеротическим поражением бедренно-подколенно-берцового сегмента  
 I – диеновые конъюгаты; II – основания Шиффа

рушения артериального кровообращения (ХНАК). Выявленная закономерность может свидетельствовать либо о значительной активации свободно-радикальных реакций, либо о замедлении окисления первичных продуктов.

В ходе дальнейшего анализа содержания продуктов ПОЛ найдено их максимальное повышение в венозной крови ишемизированной нижней конечности (ДК на 25,5 – 184,8%, ОШ на 36,5 – 191,4%), несколько меньшее в венозной крови кубитальной вены (ДК на 16,3 – 101,2%, ОШ на 29,6 – 120,9%) и артериальной крови из общей бедренной артерии (ДК на 28,3 – 131,2%, ОШ на 12,0 – 68,1%). Следовательно, по разнице между содержанием продуктов ПОЛ в крови из кубитальной вены и вены нижней конечности, а также между артериальной и венозной кровью можно судить о стадии ХНАК в нижних конечностях. Вместе с тем, у лиц с гангреной нижних конечностей по сравнению с больными, имеющими 4-ую стадию ХАН, дальнейшей активации свободно-радикальных процессов не происходило. Наоборот, содержание ДК и ОШ в артериальной и венозной крови при гангрене оказывалось ниже ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, полученные данные изучения процессов ПОЛ при атеросклеротическом поражении артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента свидетельствуют о том, что гипоксия, имеющаяся у данных больных, стимулирует процессы ПОЛ. Наиболее интенсивно генерация реакций свободно-радикального окисления липидов происходит в ишемизированных нижних конечностях. Степень активации перекисидации липидов находится в прямой зависимости от стадии ХНАК. Однако при развитии трофических расстройств в ишемизированных нижних конечностях указанная зависимость исчезает.

Восстановление магистрального артериального кровотока по бедренно-подколенно-берцовому сегменту характеризовалось существенной активацией процессов ПОЛ. Так, из данных, приведенных на рис.2 и рис.3, следует, что наиболее высокое содержание ДК и ОШ в венозной крови, как оттекающей от реперфузионно-реоксигенированной нижней конечности, так и полученной из кубитальной вены, наблюдалось на 6 сутки послеоперационного периода. Затем уровень продуктов ПОЛ снижался. Однако к моменту выписки пациентов на амбулаторное лечение он оставался достоверно выше дооперационных значений ( $p < 0,01$ ). Интенсивность активации свободно-радикальных процессов в раннем послеоперационном периоде находилась в прямой пропорциональной зависимости от исходной стадии ХНАК в нижних конечностях. Например, содержание ДК в венозной крови реперфузируемой ноги на 6 сутки увеличивалось у больных, оперированных по поводу 2-ой б стадии ХАН нижних конечностей на 40,6%, 3-ей – на 47,5%, 4-ой – на 53,3%. Прослеживалась связь между степенью интенсификации ПОЛ и характером выполненных реконструктивных артериальных операций, т.е. объемом реваскуляризованных мышц. Так, после профундопластики, произведенной у пациентов с 3-ей стадией ХНАК в нижних конечностях, отмечалось более медленное повышение содержания ДК и ОШ по сравнению с пациентами такой же стадии ХАН в нижних конечностях, но перенесшими шунтирование. Наиболее высокие значения ДК и ОШ регистрировались у них на 11-ые сутки послеоперационного наблюдения. Подобные изменения в состоянии процессов ПОЛ можно объяснить меньшим потоком крови, поступающим в реперфузируемые нижние конечности после изолированной профундопластики. Кроме того, немаловажную роль в более замедленной активации перекисных реакций у данной группы боль-

ных играет и отмеченная другими авторами этапность включения в кровоток тканей, перенесших ишемию [2, 6].

В случае развития раннего тромбоза в течение первых 5-6 дней послеоперационного периода (10 наблюдений) не отмечалось описанной выше динамики в содержании продуктов ПОЛ в крови, полученной из кубитальной вены и из подкожной вены оперированной нижней конечности. Содержание продуктов ПОЛ у больных оставалось на уровне дооперационных значений. В отдаленном послеоперационном периоде у лиц с функционировавшими шунтами уровни ДК и ОШ в крови из вены локтевого сгиба и прооперированной конечности не отличались от контрольных значений ( $p > 0,5$ ). Содержание ДК в плазме крови из вены локтевого сгиба у них составило  $1,58 \pm 0,14 \text{ DA}_{233}/\text{мл}$ , а в плазме крови из вены прооперированной нижней конечности –  $1,78 \pm 0,10 \text{ DA}_{233}/\text{мл}$ . Уровень ОШ был равен  $12,69 \pm 0,13$  и  $13,81 \pm 0,17 \text{ ЕД}/\text{мл}$  соответственно. При тромбозе шунтов (12 наблюдений) изучаемые показатели ПОЛ соответствовали значениям, найденным у больных с ХАН нижних конечностей 2-ой стадии (5 человек), 3-ей стадии (4 человека), 4-ой стадии (3 человека).

Таким образом, включение в кровоток ишемизированных нижних конечностей у больных с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента сопровождается «кислородным взрывом», т.е. резким увеличением притока к ним кислорода. Это инициирует процесс активной перекисидации липидов, что проявляется значительным повышением содержания продуктов ПОЛ в венозной крови реперфузируемой-реоксигенированной ноги. Степень активации ПОЛ находится в прямой зависимости от исходной стадии ХНАК в нижних конечностях, типа и результата выполненной артериальной реконструкции. Выявленное увеличение образования липоперекисей, несомненно, связано с возникающим у прооперированных больных несоответствием между процессами генерации липоперекисей и состоянием механизмов и биологических систем, лимитирующих ПОЛ. Немаловажную роль в этом процессе может играть антиоксидантная система организма, а также кислородтранспортная функция крови [11]. Приведенные данные о роли реакций ПОЛ и их нарушений в патогенезе РРС в хирургии ХНАК в нижних конечностях, обусловленных облитерирующим атеросклерозом, предполагают, что соответствующие фармакологические воздействия могут устранять факторы, приводящие к его развитию.

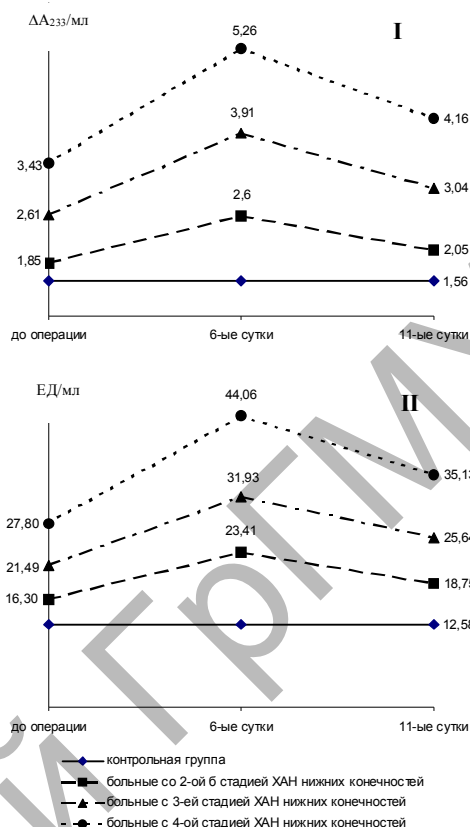


Рис. 3. Показатели перекисного окисления липидов в плазме венозной крови из кубитальной вены у больных с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента после реконструктивных артериальных операций на нижних конечностях  
I – диеновые конъюгаты; II – основания Шиффа

### Литература

- Алабовский В.В., Винокуров А.А., Дмитрашук А.И. Влияние внеклеточной концентрации натрия на причину набухания кардиомиоцитов и повреждение сердца при «кальциевом парадоксе» // *Вопр. мед. химии.* – 1997. – № 4. – С. 239-246.
- Геморологические расстройства у больных с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза / В.С. Иванов, В.Р. Новик // *Трансфузиология и хирургическая гематология.* – 2001. – № 3. – С. 55-58.
- Крузе Дж. Клинические определения лактата крови // *Анест. и ренимат.* – 1997. – № 3. – С. 77-83.
- Aspirin increases tissue oedema after skeletal muscle ischaemia and reperfusion / B. Braithwaite, P. Petrik, W. Moore et al. // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 1996. – Vol. 12, N 1. – P. 76-80.
- Chan A. Vitamin E and atherosclerosis // *J. Nutr.* – 1998. – Vol. 128, N 10. – P. 1593-1596.
- Hotmeister E., Shin A. The role of prophylactic fasciotomy and medical treatment in limb ischaemia and revascularization // *Handclin.* – 1998. – Vol. 14, N 3. – P. 457-465.
- Lipidperoxidation and activity of antioxidant enzyme in muscle of the lower leg before and after arterial reconstruction / N. Person, D. Bergqvist, G. Eexe et al. // *Eur. J. Vasc. Surg.* – 1999. – Vol. 3, N 5. – P. 399-403.
- Platelet – activity factor contributes to postischemic vasospasm / W. Wang, S. Guo, T. Tsai et al. // *J. Surg. Res.* – 2000. – Vol. 89, N 2. – P. 139-146.
- Reduced total antioxidant capacity predicts ischaemia – reperfusion injury after femorodistal bypass / J. Spark, I. Chelster, L. Gallavine et al. // *Br. J. Surg.* – 1998. – Vol. 85, N 2. – P. 221-225.
- Rice-Evans C. A., Diplock A.T., Symons M.C.R. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research. – London, 1991.
- Zinchuk V.V., Dorochina I. V., Maltsev A. N. Prooxidant-antioxidant balance in rat under hypothermia combined with modified hemoglobin-oxygen affinity // *J. of Thermal Biology.* – 2002. – Vol. 27, N 5. – P. 345-352.