

# ГЕМОСОРБЕНТЫ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ГИПОХЛОРИТОМ НАТРИЯ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ИШЕМИИ – РЕПЕРФУЗИИ КОНЕЧНОСТИ (экспериментальное исследование)

В. И. Сергиенко, Э. А. Петросян, В. И. Оноприев,  
Х. И. - Х. М. Лайпанов

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

## Sodium Hypochlorite-Modified Hemosorbents in the Treatment of Limb Ischemia-Reperfusion Syndrome: Experimental Study

V. I. Sergiyenko, E. A. Petrosyan, V. I. Onopriyev, Kh. I. - Kh. M. Laipanov

Kuban State Medical University, Krasnodar

**Цель** настоящего исследования – повышение эффективности лечения синдрома ишемии – реперфузии конечности в эксперименте с использованием модифицированных гемосорбентов с окислительными свойствами. **Материалы и методы.** Работа выполнена на 94 беспородных собаках-самцах, распределенных на 3 группы: 1-я группа – интактные животные ( $n=20$ ); 2-я группа – животные, леченные гемокарбоперфузией на стандартном сорбенте СКН-1К ( $n=36$ ); 3-я группа – животные, леченные гемокарбоперфузией на модифицированном гипохлоритом натрия сорбенте СКН-1К ( $n=38$ ). Модель синдрома острой ишемии – реперфузии создавали по методу В. Д. Пасечникова и соавт. Парциальное напряжение кислорода определяли методом игольчатой полярографии. Содержание вазоактивных эйкозаноидов определяли иммуноферментным методом. **Результаты.** У животных с синдромом ишемии конечности происходит снижение  $pO_2$  в мышцах бедра и голени не восстанавливающееся полностью после реперфузии. Гемокарбоперфузия на стандартном сорбенте СКН-1К приводит к снижению  $pO_2$  по сравнению с периодом реперфузии, в то время как использование модифицированного гемосорбента СКН-1К сопровождается увеличением  $pO_2$  в исследуемых мышцах задней конечности до уровня интактных животных. Развитие ишемии и реперфузии сопровождается увеличением содержания медиаторов воспаления, обладающих вазоконстрикторными свойствами (тромбоксана  $B_2$ , эндотелина-1, лейкотриенов  $C_4/D_4/E_4$ ) и снижением концентрации вазодилатора простаглицлина. Гемокарбоперфузия на стандартном сорбенте СКН-1К ведет к дальнейшему увеличению концентрации тромбоксана  $B_2$  и лейкотриенов  $C_4/D_4/E_4$  снижению концентрации эндотелина-1, возрастанию концентрации простаглицлина и простагландина  $E_2$ . При проведении гемокарбоперфузии на модифицированном сорбенте СКН-1К концентрация тромбоксана  $B_2$ , эндотелина-1, лейкотриенов  $C_4/D_4/E_4$  снижается, а концентрация простаглицлина возрастает. **Заключение.** Применение гемокарбоперфузии в лечении синдрома ишемии – реперфузии конечностей приводит к восстановлению оксигенации тканей, позволяет восстановить компенсаторные механизмы на тканевом и метаболическом уровне. При этом наибольшей эффективностью обладает гемосорбент СКН-1К, модифицированный гипохлоритом натрия. **Ключевые слова:** реперфузионно – ишемический синдром, гемокарбоперфузия, парциальное напряжение кислорода, вазоактивные метаболиты.

**Objective:** to enhance the efficiency of treatment for limb ischemia-reperfusion syndrome in an experiment, by using the modified hemosorbents that have oxidative properties. **Materials and methods.** The investigation was conducted on 94 mongrel male dogs divided into 3 groups: 1) intact animals ( $n=20$ ); 2) animals treated with hemocarboperfusion on the standard sorbent CKN-1K ( $n=36$ ); 3) animals received hemocarboperfusion on sodium hypochlorite-modified sorbent CKN-1K ( $n=38$ ). A model of acute ischemia-reperfusion syndrome was created by the method of V. D. Pasechnikov et al. Partial oxygen tension ( $pO_2$ ) was determined by pin polarography. The levels of vasoactive eicosanoids were measured by enzyme immunoassay. **Results.** In the animals with leg ischemia syndrome, there is a significant  $pO_2$  reduction in the muscles of the hip and shin, which does not completely recover after reperfusion. Standard CKN-1K sorbent hemocarboperfusion reduces  $pO_2$  as compared with the reperfusion period while the use of modified CKN-1K hemosorbent increased  $pO_2$  in the study hind limb muscles to the level observed in intact animals. The development of ischemia and reperfusion is accompanied by the elevated levels of inflammatory mediators that have vasoconstrictive properties (thromboxane  $B_2$ , endothelin-1, leukotrienes  $C_4/D_4/E_4$ ) and the lower concentration of the vasodilator prostacyclin. Standard CKN-1K sorbent hemocarboperfusion results in a further increase in the concentrations of thromboxane  $B_2$  and leukotrienes  $C_4/D_4/E_4$ , a decrease in the concentration of endothelin-1, and an elevation of the levels of prostacyclin and prostaglandin  $E_2$ . When sodium hypochlorite-modified CKN-1K sorbent hemocarboperfusion is employed, the concentrations of thromboxane  $B_2$ , endothelin-1, and leukotrienes  $C_4/D_4/E_4$  decrease, and the level of prostacyclin increases. **Conclusion.** Hemocarboperfusion used in the treatment of leg ischemia-reperfusion syndrome leads to restoration of tissue oxygenation and can restore compensatory mechanisms at the tissue and metabolic levels. At this time, sodium hypochlorite-modified CKN-1K sorbent has the highest efficacy. **Key words:** reperfusion-ischemia syndrome, hemocarboperfusion, partial oxygen tension, vasoactive metabolites.

Для коррекции нарушенного метаболизма при синдроме ишемии — реперфузии конечности, как правило, используют различные подходы. Одни из них связаны с реперфузией реоксигенированной конечности растворами вазодилататоров, другие — с использованием антиоксидантов, ограничивающих образование свободных радикалов и, возможно, снижающих синтез вазоконстрикторов [1, 2].

Многие авторы подчеркивают особую эффективность методов эфферентной терапии в лечении больных с синдромом ишемии — реперфузии. Эти методы позволяют моделировать внутри и вне организма естественные процессы его очищения или являются существенным к ним дополнением, что в случае нарушения детоксицирующих систем организма дает возможность временного их замещения [3–5].

Одним из широко применяемых методов активной детоксикации является гемокарбоперфузия — метод лечения, направленный на удаление из крови различных токсичных продуктов, и регуляцию гемостаза путем контакта крови с сорбентом вне организма [6, 7].

Наиболее часто для гемокарбоперфузии применяют углеродные гемосорбенты, относящиеся к классу неселективных. Одним из путей повышения эффективности гемокарбоперфузии является возможность целенаправленно влиять на физико-химические свойства сорбентов, применяя различные технологии их модификации [8, 9].

Повышение эффективности гемокарбоперфузии может происходить за счет изменения химического характера поверхности и (или) за счет придания сорбентам дополнительных свойств.

Цель настоящего исследования — повышение эффективности лечения синдрома ишемии — реперфузии конечности в эксперименте с использованием модифицированных гемосорбентов с окислительными свойствами.

## Материалы и методы

Работа выполнена на 94 половозрелых беспородных собаках-самцах с массой тела 12–15 кг. Все животные были распределены на 3 группы:

1-я группа — интактные животные в условиях фиксации и наркоза ( $n=20$ );

2-я группа — животные, в лечении которых использовали гемокарбоперфузию на стандартном сорбенте СКН-1К ( $n=36$ );

3-я группа — животные, в лечении которых использовалась гемокарбоперфузия на модифицированном сорбенте СКН-1К с антирадикальными свойствами ( $n=38$ ).

В качестве модели синдрома острой ишемии — реперфузии использована модель, предложенная В. Д. Пасечниковым и соавт. (1996) [8], суть которой заключается в том, что на выделенный сосудистый пучок экспериментальной конечности накладывали турникет прокси-

мальнее отхождения глубокой артерии бедра до пальпаторной констатации отсутствия периферической пульсации на конечностях в дистальном направлении от места наложения турникета. Реперфузию экспериментальной конечности проводили через 4 часа посредством снятия турникета. Эффективность реперфузии оценивали по восстановлению периферической пульсации, появлению двигательной активности конечности и показателям парциального напряжения кислорода ( $pO_2$ ) в скелетных мышцах конечности.

Модификацию гемосорбента осуществляли по методике Э. А. Петросяна и соавт. (1998) [10].

Парциальное напряжение кислорода определяли методом игольчатой полярографии с помощью микроэлектрода типа Clark.

Содержание вазоактивных эйкозаноидов (тромбоксана  $B_2$ , 6-кето-простаглицлина  $F_{1\alpha}$ , простаглицлина  $E_2$ ), лейкотриенов (ЛТ  $C_4/D_4/E_4$ ) и эндотелина-1 определяли иммуноферментным методом на наборах фирмы «Amersham International» (США).

## Результаты и обсуждение

У животных в течение 4-часовой ишемии происходит значительное снижение  $pO_2$  в мышцах бедра и голени с последующим возрастанием в период реперфузии до  $22,9 \pm 0,9$  мм рт. ст. и  $32,8 \pm 1,3$  мм рт. ст., соответственно, что достоверно ниже показателей интактных животных ( $p < 0,05$ ).

После проведения гемокарбоперфузии на стандартном сорбенте СКН-1К в скелетных мышцах бедра и голени отмечалось дальнейшее снижение  $pO_2$  по сравнению с показателями после 3-х часов реперфузии на 22% и 38%, соответственно ( $p < 0,05$ ), причем  $pO_2$  в мышцах бедра после гемокарбоперфузии оказалось даже ниже, чем на высоте ишемии (рис. 1). Полученные результаты свидетельствуют о продолжающемся ухудшении кровообращения мышц бедра и голени вследствие их реперфузионного повреждения и об отсутствии эффекта от гемокарбоперфузии на стандартном сорбенте.

При использовании модифицированного гемосорбента СКН-1К в скелетных мышцах бедра и голени отмечались явления оптимизации кровоснабжения тка-

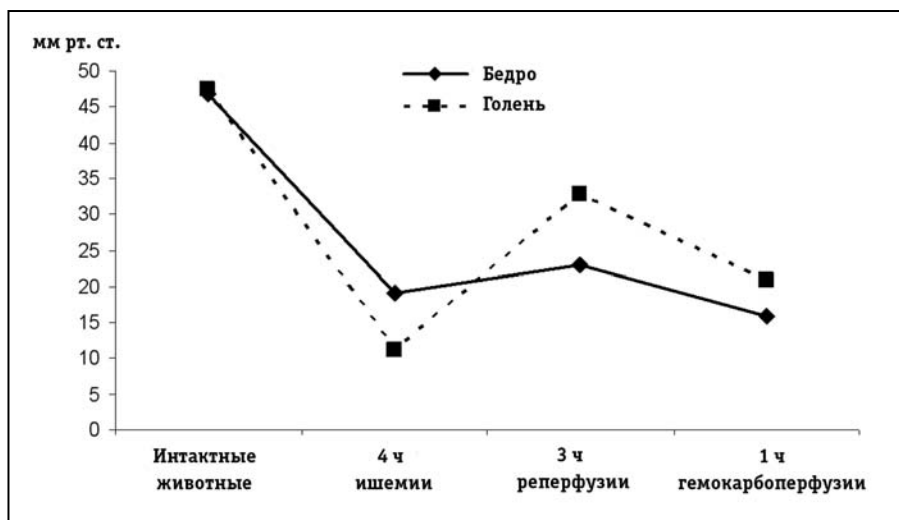


Рис. 1. Динамика изменения парциального напряжения кислорода в скелетных мышцах бедра и голени при гемокарбоперфузии на стандартном сорбенте СКН-1К.

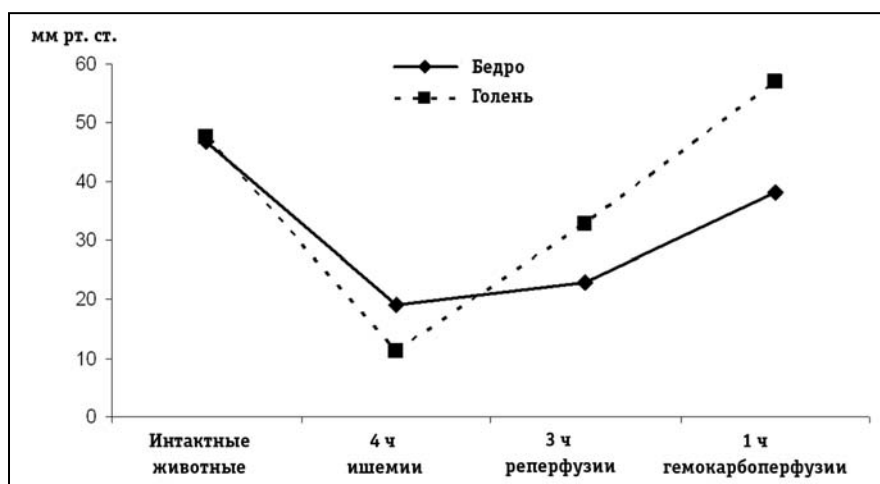


Рис. 2. Динамика изменения парциального напряжения кислорода в скелетных мышцах бедра и голени при гемокarбоперфузии на модифицированном сорбенте SKH-1K.

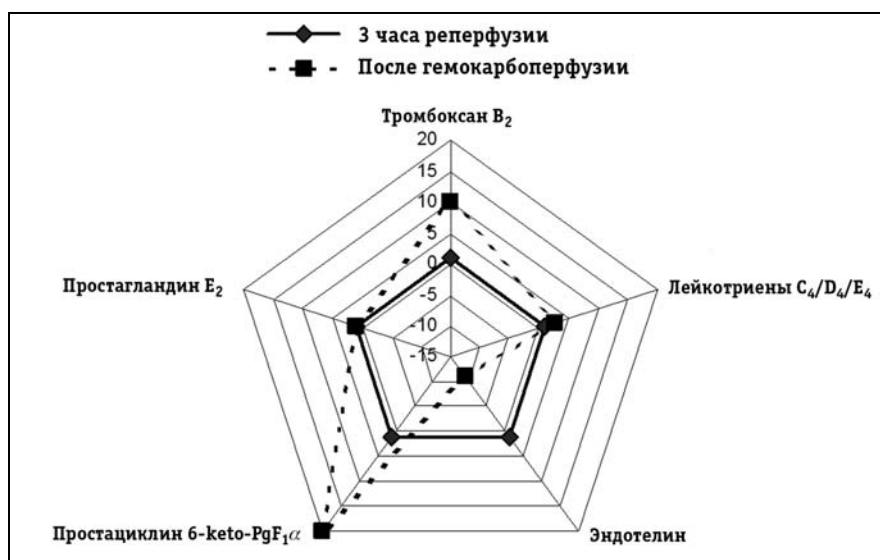


Рис. 3. Динамика изменения концентрации вазоактивных медиаторов при гемосорбции на стандартном сорбенте SKH-1K.

дальнейшему возрастанию концентрации тромбоксана B<sub>2</sub>, эндотелина-1, лейкотриенов C<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub> и снижению концентрации простаглицлина 6-keto-PgF<sub>1α</sub> во время реперфузии, что способствует усилению вазоконстрикции.

При проведении гемокarбоперфузии на стандартном сорбенте SKH-1K отмечается дальнейшее увеличение концентрации вазоконстрикторов тромбоксана B<sub>2</sub> в 10 раз, лейкотриенов C<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub> в 2,6 раза, в то же время концентрация эндотелина-1 снижается в 11 раз, содержание вазодилатора простаглицлина 6-keto-PgF<sub>1α</sub> возрастает в 20 раз, а простаглицлина E<sub>2</sub> — всего на 10% (рис. 3).

Таким образом, применение стандартного гемосорбента при гемокarбоперфузии в условиях моделирования синдрома ишемии — реперфузии конечности свидетельствует о неэффективности применяемого сорбента для элиминации тромбоксана B<sub>2</sub> и лейкотриенов C<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub> и индифферентности по отношению к простаглицлину E<sub>2</sub> и простаглицлину 6-keto-PgF<sub>1α</sub>.

При проведении гемокarбоперфузии на модифицированном сорбенте SKH-1K концентрация тромбоксана B<sub>2</sub>

ни, проявляющиеся последовательным увеличением pO<sub>2</sub> в исследуемых мышцах задней конечности. Через 1 час после применения модифицированного гемосорбента pO<sub>2</sub> в мышечной ткани бедра возрастало в 1,7 раза, а голени — в 2,5 раза по сравнению с реперфузированной конечностью (p<0,05), причем pO<sub>2</sub> в мышцах бедра после гемокarбоперфузии было достоверно ниже показателей интактных животных (p<0,05), а в мышцах голени превышало этот уровень (p<0,05) (рис. 2).

Таким образом, гемокarбоперфузия на модифицированном сорбенте приводит к восстановлению оксигенации тканей после ишемии и реперфузии конечностей.

Развитие ишемии сопровождается выраженным увеличением содержания медиаторов воспаления, обладающих вазоконстрикторными свойствами (тромбоксана B<sub>2</sub>, эндотелина-1, лейкотриенов C<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub>) и снижением концентрации простаглицлина 6-keto-PgF<sub>1α</sub>, оказывающего вазодилатирующее действие. Простое устранение причины ишемии приводит к

достоверно снижается по сравнению с показателями после 3-х часовой реперфузии до 4,53±0,01 пг/мл (p<0,05), что, однако, превышает уровень как у интактных животных, так и у животных с 4-х часовой ишемией. Следовательно, использование модифицированного сорбента способствует элиминации тромбоксана B<sub>2</sub>, однако для восстановления физиологических концентраций данного метаболита, возможно, требуется продолжительная гемокarбоперфузия (рис. 4).

Содержание эндотелина-1 после гемокarбоперфузии на модифицированном сорбенте снижается до 15,5±0,1 фмоль/мл, что достоверно ниже показателей периодов ишемии, реперфузии и даже интактных животных и свидетельствует об эффективном удалении данного метаболита в процессе экстракорпоральной детоксикации (рис. 4).

Гемокarбоперфузия на модифицированном гипохлоритом натрия сорбенте SKH-1K приводит также к нормализации концентрации суммарной фракции лей-

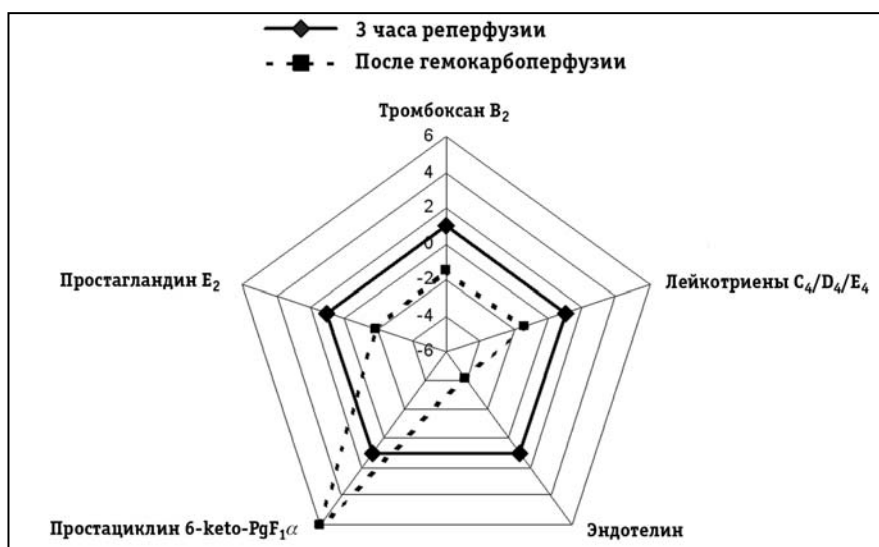


Рис. 4. Динамика изменения концентрации вазоактивных метаболитов при синдроме ишемии — реперфузии конечности методом гемокарбоперфузии на модифицированном сорбенте СКН-1К.

котриенов  $C_4/D_4/E_4$ , которая к окончанию гемокарбоперфузии составляет  $6,33 \pm 0,02$  пг/мл и достоверно не отличается от показателя интактных животных ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Что касается динамики содержания вазодилаторов, то при проведении гемокарбоперфузии на модифицированном сорбенте СКН-1К отмечается достоверное возрастание концентрации простагландина 6-keto-PgF $_{1\alpha}$  до  $3,01 \pm 0,02$  пг/мл, что приближается к показателям интактных животных и свидетельствует о независимости метаболизма простагландина от действия сорбента.

Концентрация простагландина  $E_2$  в процессе гемокарбоперфузии на модифицированном сорбенте снижается до  $12,37 \pm 0,08$  пг/мл против  $23,41 \pm 0,10$  пг/мл после 3-х часовой реперфузии ( $p < 0,05$ ), что, однако, достоверно выше показателя как интактных животных,

#### Литература

1. Баранов Л. П., Кириченко А. А., Бузин А. Г. и др. Эффективность высоких доз курантила при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия* 1999; 3: 93–98.
2. Восканян Ю. Э., Вырвухост А. В., Тацкий Ю. П. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения поздних окклюзий аортобедренных трансплантатов у больных с рецидивом критической ишемии нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2000; 4: 81–85.
3. Букаев О. Б., Тишков Е. А., Аронов Б. З. и др. Эфферентная терапия при остром панкреатите. *Эфферентная терапия* 2003; 1: 61–62.
4. Ветров В. В. Пятилетний опыт работы кабинета эфферентной терапии в акушерском стационаре. *Эфферентная терапия* 2003; 1: 62.
5. Ветров В. В., Джанибекова Ш. С., Цхомария М. Г. Динамика показателей лейкоцитарного индекса интоксикации и содержания общего белка крови у родильниц с системной воспалительной реакцией организма. *Эфферентная терапия* 2003; 1: 63–64.

так и животных с 4-х часовой ишемией конечности. Подобное незначительное снижение концентрации метаболита с вазодилаторными свойствами может рассматриваться как позитивное обстоятельство при лечении синдрома ишемии — реперфузии методом гемокарбоперфузии, поскольку использование модифицированного сорбента не приводит к значительному снижению содержания данного метаболита.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности гемосорбента СКН-1К, модифицированного гипохлоритом натрия, в отношении вазоактивных медиаторов.

Индифферентность сорбента по отношению к простагландину также является положительным качеством, так как отсутствует опасность выведения из крови полезного метаболита.

#### Заключение

Применение гемокарбоперфузии в лечении синдрома ишемии — реперфузии конечностей приводит к восстановлению оксигенации тканей, позволяет восстановить компенсаторные механизмы на тканевом и метаболическом уровне. При этом возможность многокомпонентного восстановления физиологического соотношения различных вазоактивных метаболитов делает предпочтительным применение гемосорбента СКН-1К, модифицированного гипохлоритом натрия.

6. Остапенко В. А. Механизмы лечебного действия гемосорбции: автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб.; 1993.
8. Петросян Э. А., Сухинин А. А., Захарченко И. С. и др. Перспективное изучение физико-химических свойств модифицированных и регенерированных сорбентов. *Эфферентная терапия* 2003; 2: 23–27.
9. Петросян Э. А., Сухинин А. А., Зеленев В. И. и др. Биологическая совместимость модифицированных гемосорбентов. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 2002; Прил. 2: 76–78.
7. Сергиенко В. И. Эфферентные методы лечения атеросклероза: автореф. дис... д-ра мед. наук. М.; 1987; 39.
10. Пасечников В. Д., Тацкий Ю. П. и др. Оценка эффективности гемосорбции при реперфузионных повреждениях печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 1996; 3: 66–69.

Поступила 12.06.06