

Чи можуть прекурсори азоту оксиду поліпшити наслідки оперативного лікування хворих із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок?



О.Л. Ткачук, О.І. Гудз

Івано-Франківський національний
медичний університет

Хронічна критична ішемія нижніх кінцівок залишається на сьогодні однією із проблем судинної хірургії. Ранні наслідки реконструктивних втручань за такої патології часто незадовільні через глибокі мікроциркуляторні зміни в зоні ішемії, водночас як у віддалений період високим залишається ризик стенозу зони реконструкції через розвиток у ній гіперплазії неоінтими. У роботі представлено огляд останніх публікацій у світовій літературі, присвячених використанню прекурсорів азоту оксиду для корекції гіперперфузійного синдрому, який виникає після операції реваскуляризації. В експериментальних та клінічних дослідженнях доведено, що донатори азоту оксиду можуть зменшити глибину регіонарних розладів кровоплину та запобігти розвитку системних ускладнень у ранній післяопераційний період. Також проаналізовано результати досліджень, в яких вивчали можливість системного та локального впливу прекурсорів азоту оксиду на процеси формування неоінтими в зоні артеріальної реконструкції у віддалений післяопераційний період.

Ключові слова: азоту оксид, хронічна критична ішемія, нижні кінцівки, лікування.

Атеросклероз нижніх кінцівок залишається однією із проблем медицини. Прогресування захворювання з часом спричиняє хронічну критичну ішемію нижньої кінцівки (ХКІНК), за якої ймовірність ампутації залишається високою. Згідно з даними Трансатлантичного консенсусу, тільки у 50 % пацієнтів із ХКІНК можлива реконструктивна операція, водночас як 25 % підлягають консервативній терапії, ще у 25 % випадків ампутують кінцівку [12]. Слід зауважити, що можливості консервативної терапії при ХКІНК доволі обмежені, й, виходячи з позицій доказової медицини (згаданий вище Консенсус), широке застосування знайшли простаноїди. Проте останніми роками все більше цікавить з огляду на лікування атеросклеротичного ураження артерій препарат L-аргінін [30]. Останній є прекурсором синтезу

азоту оксиду (NO) — медіатора, який формує групу ферментів (NO-синтаз) і діє в головному мозку (нейротрансмітер), в імунній (медіатор клітин імунної відповіді) та серцево-судинній (захисний медіаторний вплив на клітини ендотелію судин, вазодилататор і ендогенна антиатерогенна молекула) системах [3]. NO виділяється переважно ендотелієм судин для регулювання судинного тону-су і модулювання взаємодії між клітинами крові та судинної стінки, які можна назвати антиатерогенними і такими, що стимулюють ангіогенез. Важливість NO в ішемізованому ангіогенезі підтверджується чотирма чинниками: в крові ішемізованого кінцівки констатовано збільшення активності ендотеліальної NO-синтази, mRNA, білка експресії і синтезу NO; різке зниження вмісту NO скасовує ішемічно спричинений ангіогенез; прийом екзогенних джерел утворення NO відновлює ішемічно спричинений ангіогенез; серцево-судинні захворювання, асоційовані зі зниженим рівнем синтезу NO, показують знижений рівень ангіогенезу [3]. Роль ендотеліальної дисфункції в проце-

Стаття надійшла до редакції 16 лютого 2013 р.

Ткачук Олег Любомирович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

сах «терапевтичного ангиогенезу» доведено також в інших оглядах [30].

Мета роботи — проаналізувати дані світової літератури щодо можливості застосування прекурсорів NO в післяопераційний період для поліпшення наслідків реконструктивних втручань у пацієнтів з виявами ХКІНК. Для вирішення поставленого завдання проаналізовано публікації в міжнародних виданнях за період 2004–2013 р. Критерієм пошуку було використання прекурсорів NO для усунення виявів реперфузійного синдрому, а також забезпечення тривалого функціонування зони реконструкції.

Численні дослідження свідчать про глибокі порушення процесів мікроциркуляції в тканинах, розташованих дистальніше від зони оклюзії. Тривала гіпоксія, спричинена ХКІНК, призводить до значних порушень обміну, передусім у м'язовій тканині. Реконструктивне втручання спричинює розвиток реперфузійного синдрому: надходження в м'язову тканину оксигенованої крові веде до утворення великої кількості вільних радикалів, виділення різних вазоактивних речовин, посилення адгезійних властивостей клітин крові, підвищення проникності судинної стінки (набряк тканин) тощо. При цьому реперфузійний синдром виявляється не тільки місцевими змінами, а й системним впливом на життєво важливі органи. З огляду на згаданий факт протягом останніх десятиліть проводять інтенсивні дослідження щодо усунення/запобігання пошкодженню тканин і органів унаслідок реваскуляризації великої кількості м'язової тканини. Більшість праць такого спрямування мають експериментальний характер і передбачають системне чи регіонарне введення медикаментозних препаратів, здатних вплинути, насамперед, на функцію ендотелію. Так, в експерименті на щурах вивчали ефективність застосування L-аргініну та його комбінації з антиоксидантними вітамінами під час корекції реперфузійного синдрому після ліквідації спровокованої ішемії кінцівки [6]. Доведено, що в обох групах тварин унаслідок введення прекурсора NO зменшувалася продукція вільних радикалів, знижувався вміст малонового діальдегіду, були менш виразними процеси адгезії лейкоцитів на ендотелії, ліквідувався спазм артеріол і на 85 % зменшувалася ймовірність розвитку набряку кінцівки. С. Gowda та співавтори [31] роблять подібні висновки щодо ролі NO у процесах реперфузії (дослідники виявили зниження вмісту NO під впливом препарату, що пригнічує активність нейрональної NO-синтази). В інших роботах доведено, що позитивно позначатися на продукції NO в реваскуляризованих тканинах може тривале внутрішньоартеріальне введення розчину вітаміну С [13] та амінокислот [15] і навіть вплив на тканини кінцівки ультразвуковими хвилями частотою 2,49 мГц [11]. Проте основну роль у можливостях

корекції реперфузійних порушень дослідники відводять все ж таки L-аргініну. Дан Chen і співавтори [9] вивчали в експерименті вплив вказаного вище препарату на функцію міокардіальних мітохондрій у процесі розвитку ішемії — реперфузії у серцевому м'язі. Було встановлено, що застосування L-аргініну значно зменшувало рівні вільних радикалів і поліпшувало функцію мітохондрій, а це знижувало ризики реперфузії. К. Venardos і співавтори [4] констатували кардіопротективні ефекти від комбінованого застосування L-аргініну та інсуліну в пацієнтів із синдромом реперфузії міокарда. Здатність прекурсора NO знизити ступінь пошкодження легеневої тканини внаслідок розвитку в ній реперфузійного синдрому було засвідчено також у дослідженні L. Philips і співавторів [24]. Автори встановили, що вдихання хворими азоту оксиду протягом 15 хв з моменту реперфузії легень істотно поліпшує мікроциркуляцію, зменшує площу некрозів, позитивно впливає на ендотеліальну дисфункцію. Подібний ефект констатовано і під час вивчення впливу L-аргініну на реперфузійний синдром у печінковій тканині [17].

Досить вагомим є вплив L-аргініну на процеси реперфузії в ішемізованих тканинах кінцівки. Так, шведські вчені вивчали вплив L-аргініну на ендотеліальну дисфункцію у хворих на цукровий діабет 2 типу та ішемічну хворобу серця [16]. Було зроблено висновок, що введення прекурсора NO частково нормалізує ендотеліальну дисфункцію під час ішемії та періоду реперфузії, і ця терапія може представляти новий вид лікування пацієнтів із виявами ХКІНК. Відомо, що остання супроводжується глибокими розладами мікроциркуляції частково внаслідок порушення функції ендотелію [5]. J.C.S. Tsui і співавтори [25] з метою можливої корекції реперфузійних порушень при ХКІНК визначили вміст та активність ізомерів NO-синтази в м'язах кінцівки. При цьому порівнювали особливості змін у м'язах кінцівки, яка підлягала ампутації, та тієї, на якій вирішили провести артеріальну реконструкцію (проби взято на початку операції, під час перетискання проксимальної артерії та після реваскуляризації). Імуногістохімічні дослідження засвідчили зниження вмісту та активності першої (нейрональної) і третьої (ендотеліальної) ізоформ NO-синтази в м'язах при ХКІНК, тоді як реваскуляризація призводила до збільшення кількості третьої ізоформи. Таким чином, на думку авторів, для корекції реперфузійного синдрому доцільно було б використати L-аргінін.

На з'їзді Товариства судинних та ендovasкулярних хірургів Європи (ESVS, Bologna, 20.09.2012) дослідники із Великобританії представили результати визначення рівня L-аргініну та ендогенних інгібіторів NO до та після операції реваскуляризації при ХКІНК (<http://www.esvs.org/sites/default/files/file/ss4.pdf>). Виявлено зниження рівнів L-ар-

гінину із наростанням вмісту інгібіторів NO після операції, у 21 % хворих були ознаки пошкодження міограда (підвищення рівня тропонінів) унаслідок синдрому реперфузії. Водночас високі рівні інгібіторів NO залишалися незалежним предиктором післяопераційних кардіоваскулярних ускладнень. Автори роблять висновок, що реконструктивні втручання супроводжуються зниженням рівнів L-аргініну, і це нашоухе на думку про потребу в його корекції. G. Williams та співавтори [23] також розглядали доцільність вивчення ендотеліальної дисфункції при ХКІНК та можливість використання L-аргініну для корекції порушень. Здатність останнього нормалізувати агрегатні властивості крові у пацієнтів з гіперхолестеринемією та запобігати лейкоцитарно-ендотеліальній взаємодії в умовах розвитку реперфузійного синдрому засвідчено в окремих дослідженнях [7, 10].

Окрім застосування L-аргініну для корекції реперфузійних розладів після реконструктивного втручання, вивчали також наслідки його введення після виконання «непрямої» ревазуляризації — автологічної трансплантації кісткового мозку [2]. Порівнювали показники контрольної (тільки трансплантація) і досліджуваної (додатковий прийом L-аргініну протягом 6 тиж) груп. Через 3 та 12 міс у другій групі констатовано виразне наростання величини кістково-плечового коефіцієнта, а також швидше загоєння ішемічних виразок.

Актуальною проблемою оперативного лікування хворих на ХКІНК є й забезпечення тривалості функціонування зони реконструкції. Доведено, що протягом 1—18 міс після імплантації венозних протезів для дистальної реконструкції у 30—50 % випадків виникає повторна оклюзія [26]. Саме в цей період відбувається ремоделювання венозної стінки, і протези є найбільш уразливими щодо розвитку в зоні анастомозів інтимальної гіперплазії зі стенозуванням просвіту протеза. Аналогічні й ризики виникнення рестенозу після балонної дилатації та стентування. Тому тривають інтенсивні спроби пошуку засобів, які б запобігли розвитку неоінтими в зоні реконструкції і тим самим подовжили тривалість артеріальної прохідності [28]. J. Kropfholz [14] в експерименті на двох групах щурів з гіперхолестеринемією та стенозом клубової артерії довів, що після балонної дилатації зони стенозу наступний двотижневий прийом L-аргініну може знизити товщину інтими порівняно з контролем (пригнічення процесів проліферації інтими). Подібну спробу, але вже в клініці, зробила група кардіологів із Польщі [18]: у проспективному рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні вивчали вплив тривалого введення L-аргініну на віддалені наслідки (7 міс) коронарного стентування. Проведене за допомогою внутрішньосудинного ультразвукового дослідження контрольне вимірювання

товщини вільцевих артерій не засвідчило переваг використання донатора NO.

Щодо вивчення можливостей впливу прекурсорів NO на зміни зони артеріальної реконструкції, було проведено найрізноманітніші експериментальні дослідження. Так, M.B. Dowd і співавтори [8] в досліді на щурах перев'язували стегову артерію в двох місцях, після чого виконали обхідне шунтування із використанням алопротеза. Надалі тваринам протягом 4 тиж вводили L-аргінін, потім протези видаляли і морфологічно досліджували. Було засвідчено позитивний вплив прекурсора NO щодо запобігання стенозу зони анастомозів. В іншому науковому проекті [33] проведено такий експеримент: фрагмент нижньої порожнистої вени від однієї миші було імплантовано іншій замість дефекту сонної артерії. Через 2 тиж (завершення реендотелізації зони реконструкції) протягом наступного місяця тваринам вводили інгібітор продукції NO. Як свідчать результати гістологічного дослідження, у контрольній групі констатовано не такі виразні запальні й проліферативні процеси, а також сповільнене ремоделювання венозної стінки. Подібне дослідження провели U. Mayer і співавтори [1], які довели, що в разі призначення тваринам з імплантованим венозним протезом і проведеною супресією продукції NO L-аргініну відновлюється функція ендотелію із гальмуванням розростання неоінтими.

Слід зазначити, що в літературі немає даних про системне застосування прекурсорів NO у пацієнтів із метою запобігання проліферативним процесам у зоні артеріальної реконструкції. Проте останніми роками все частіше досліджують місцевий вплив донаторів NO на процеси гіперплазії інтими. D.A. Porowich і співавтори [27] проаналізували спробу регіонарного забезпечення прекурсорів NO в зону реконструкції. Група дослідників [22] розробила гідрогель у складі поліетиленгліколю та ковалентно модифікованого донора NO S-нітросоцистеїну, який міг виділяти NO протягом приблизно 24 год. Вивчали вплив препарату на процеси формування неоінтими (гель наносили безпосередньо на зовнішню поверхню реконструйованої сонної артерії). Така методика дала змогу на 75 % знизити ризик гіперплазії неоінтими протягом 14 діб після операції. M.R. Karadia і співавтори [20] також досліджували гель, до складу якого входили пептид, гепарин і донор NO діазеніумдіолат, і вивчали наслідки його нанесення на адвентицію імплантованих в артеріальне русло венозних вставок. Розвиток неінтимальної гіперплазії при цьому зменшувався на 45 % (за рахунок пригнічення запальної активності лейкоцитів та моноцитів).

Результати цих досліджень із впровадження NO-релізинг-гідрогелів розглядають як перспективні щодо можливого використання їх у судинній хірургії. Недоліками є те, що гідрогель потрібно

наносити під час операції, а також неможливість його точно дозувати. Іншим способом доставки NO до артеріальної стінки може бути використання біополімерів, які стабільно зберігаються і гарантовано виділяють певні кількості NO протягом тривалого часу. J. Yoon і співавтори [19] використали як донатор NO натрію нітропрюсид, що ввійшов до складу полімерного поліуретанового покриття металевих стентів. Було засвідчено біологічний ефект виділення NO (збільшення рівнів цГМФ) до 14 діб після імплантації, проте зниження гіперплазії неоінтими в свинячій сонній артерії було статистично невіргоднім. В іншому дослідженні [29] також було доведено, що після імплантації в свинячу сонну артерію ПТФЕ-стента із покриттям прекурсора NO через 28 діб процес гальмування неоінтими був на 24 % виразнішим, ніж у контрольній групі тварин. Цікаві результати порівняння екстра- та інтравазального впливу донаторів NO на процеси формування неоінтими після травми сонної артерії щурів балонним катетером [21]. Тварин поділили на чотири групи: (1-ша) контроль, (2-га) травма, (3-тя) травма + екстравазальне введення NO і (4-та) травма + ендолюмінальне введення NO через покриття балонного катетера (був роздутий до 5 атм. протягом 5 хв). Через 2 тиж після травми виконано морфометричні дослідження гіперплазії неоінтими й імуногістохімічне фарбування прозапальних маркерів. Встановлено, що травма збільшила гіперплазію неоінтими порівняно з контролем, екстравазальна доставка NO скоротила співвідношення площ інтима — медіа порівняно з травмою на 55 % ($p < 0,001$). Ендолюмінальна доставка NO скоротила співвід-

ношення площ інтима — медіа порівняно з травмою на 65 % ($p < 0,001$). Отже, короткочасне ендолюмінальне введення NO через проникні катетери пригнічує гіперплазію неоінтими після артеріального втручання, що може стати обґрунтуванням для майбутнього клінічного випробування.

Можливість покриття синтетичних протезів донаторами NO вивчали і в дослідженні [32] *in vitro*. Такі трансплантати були здатні виділяти помірну кількість NO до 2 міс, і це допомогло інгібувати виділення молекул міжклітинної адгезії, стримувати ріст неоінтими, перешкоджати адгезії тромбоцитів. Автори вважають, що такі трансплантати ідеально використовувати для шунтування, і в них відбуватиметься менш виразна гіперплазія неоінтими, ніж у звичайних шунтах. Проте слід також зауважити, що на сьогодні не було проведено жодних клінічних досліджень з оцінки ефективності таких трансплантатів щодо зменшення гіперплазії неоінтими в зоні артеріальної реконструкції.

Таким чином, наведені вище результати експериментальних та клінічних досліджень засвідчили, що показання до застосування прекурсорів азоту оксиду при облітерувальному атеросклерозі можуть бути розширені за рахунок використання їх до, під час та після реконструктивних втручань. Констатованого в експерименті на тваринах доказу позитивного впливу на реперфузійний синдром достатньо, щоб рекомендувати введення препаратів L-аргініну вже під час операції та в перші години після неї. Доказова база щодо впливу донаторів NO на процеси розростання неоінтими в дистальній зоні реконструкції на сьогодні недостатня, і слід провести ґрунтовніші дослідження.

Література

- Accelerated arteriosclerosis of vein grafts in inducible NO synthase mice is related to decreased endothelial progenitor cell repair / Mayr U., Zou Y., Dietrich H. et al. // *Circ. Res.*— 2005.— Vol. 98, N 2.— P. 412–420.
- Beneficial effects of autologous bone marrow cell infusion and antioxidants/L-arginine in patients with chronic critical limb ischemia / Napoli C., Farzati B., Sica V. et al. // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*— 2008.— Vol. 15, N 6.— P. 709–718.
- Boger R.H. The Pharmacodynamics of L-arginine // *J. Nutr.*— 2007.— Vol. 137, N 6.— P. 16505–16555.
- Cardioprotective effects of combined L-arginine and insulin treatment for myocardial ischemia-reperfusion injury / Venardos K., Williams D., Byrne M., Kaye D.M. // *Heart, Lung and Circul.*— 2009.— Vol. 18, N 3.— P. 312–313.
- Coats P., Wadsworth R. Marriage of resistance and conduit arteries breeds critical limb ischemia // *AJP.*— 2005.— Vol. 288, N 3.— P. 1044–1050.
- Combined L-arginine and antioxidative vitamin treatment mollifies ischemia-reperfusion injury of skeletal muscle / Nanobashvili J., Neumayer C., Fuegl A., Punz A. et al. // *J. Vasc. Surg.*— 2004.— Vol. 39, N 4.— P. 868–877.
- Dietary L-arginine supplementation normalized platelet aggregation in hypercholesterolemic humans / Wolf A., Zalpour C., Theilmeyer G. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1997.— Vol. 29, N 3.— P. 479–485.
- Dowd M.B., Hemmrich K., Morrison W.A. L-arginine reduces neointimal hyperplasia in cold-stored arterial allografts in a rabbit low-flow-through model // *J. Reconstr. Microsurg.*— 2007.— Vol. 23, N 6.— P. 301–309.
- Effect of L-arginine on Function of Mitochondria in ischemia-reperfusion myocardial cell in rabbits / Dan Chen, Junhui Zhou, Yingchun Ma et al. // *O Acc Scie Rep.*— 2012.— Vol. 1, N 1.— P. 1.
- Effect of L-arginine on leukocyte adhesion in ischemia-reperfusion injury / A. Gabriel, M.L. Porrino, L.L. Stephenson, W.A. Zamboni // *Plast. Reconstr. Surg.*— 2012.— Vol. 130, N 6.— P. 923–924.
- Hightower C. Makena, Intaglietta Marcos. Early iNOs impairment and late eNOs enhancement during reperfusion following 2.49 MHz continuous ultrasound exposure after ischemia // *Ultrasonics Sonochemistry.*— 2009.— Vol. 16, N 1.— P. 197–203.
- Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. // *J. Vasc. Surg.*— 2007.— Suppl. 45.— P. 5–67.
- Intra-arterial vitamin C prevents endothelial dysfunction caused by ischemia-reperfusion / Pleiner J., Schaller G., Mittelmayer F. et al. // *Atherosclerosis.*— 2008.— Vol. 197, N 1.— P. 383–391.
- Knopfholz J. The effects of L-arginine on neointimal proliferation and artery remodeling on an iliac artery lesion caused by a balloon catheter in hypercholesterolemic rabbits // *Arq. Bras. Cardiol.*— 2006.— Vol. 87, N 4.— P. 520–524.

15. L-alanyl-glutamine preoperative infusion in patients with critical limb ischemia subjected to distal revascularization reduces tissue damage and protects from oxidative stress / Alves W.F., Aquiar E.E., Guimaraes S.B. et al. // *Ann. Vasc. Surg.*— 2010.— Vol. 24, N 4.— P. 461–467.
16. L-arginine and tetrahydrobiopterin protects against ischemia/reperfusion-induced endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease / Settergren M., Bohm F., Malmstrom R.E., Channon K.M. et al. // *Atherosclerosis.*— 2009.— Vol. 204, N 1.— P. 73–78.
17. L-arginine in the ischemic phase protects against liver ischemia-reperfusion injury / Taha M.R., Caricati-Neto A., Ferreira R.M. et al. // *Acta Cir. Bras.*— 2012.— Vol. 27, N 9.— P. 159–162.
18. L-Arginine supplementation does not inhibit neointimal formation after coronary stenting in human beings: an intravascular ultrasound study / Dudek D., Legutko J., Heba G., Bartus S. et al. // *Am. Heart J.*— 2004.— Vol. 147, N 4.— P. 12.
19. Local delivery of nitric oxide from an eluting stent to inhibit neointimal thickening in a porcine coronary injury model / Yoon J., Wu C.J., Homme J. et al. // *Yonsei Med J.*— 2002.— N 43.— P. 242–251.
20. Nitric oxide and nanotechnology: a novel approach to inhibit neointimal hyperplasia / Kapadia M.R., Chow L.W., Tsihils N.D. et al. // *J. Vasc. Surg.*— 2008.— Vol. 47, N 1.— P. 173–182.
21. Nitric oxide delivery via a permeable balloon catheter inhibits neointimal growth after arterial injury / Havelka G.E., Moreira E.S., Rodriguez M.P., Tsihils N.D. et al. // *J. Surg. Res.*— 2013.— Vol. 180, N 1.— P. 35–42.
22. Nitric oxide-generating hydrogels inhibit neointima formation / Masters K.S.B., Lipke E.A., Rice E.E.H. et al. // *J. Biomater. Sci. Polymer.*— 2005.— N 16.— P. 659–672.
23. Nitric oxide manipulation: a therapeutic target for peripheral arterial disease? / Williams G., Shi-Wen H., Abraham D. et al. // *Card Res. Prac.*— 2012.— 656247.
24. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury / Philips L., Toledo A.H., Lopez-Neblina F. et al. // *J. Inv. Surg.*— 2009.— Vol. 22, N 1.— P. 46–55.
25. Nitric oxide synthase in critically ischemic muscle and alterations in isoform expression during revascularization surgery / Tsui J.C.S., Baker D.M., Shaw S.G. et al. // *Br. J. Surg.*— 2008.— Vol. 95, N 1.— P. 72–79.
26. Owens C.D. Adaptive changes in autogenous vein grafts for arterial reconstruction: clinical implications // *J. Vasc. Surg.*— 2010.— Vol. 51, N 3.— P. 736–746.
27. Popowich D.A., Vara V., Kibbe M.R. Nitric oxide: what a vascular surgeon needs to know // *Des. Vasc.*— 2007.— Vol. 15, N 6.— P. 324–335.
28. Schachner T. Pharmacologic inhibition of vein graft neointimal hyperplasia // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 2006.— Vol. 131, N 1.— P. 1065–1072.
29. Stent-based nitric oxide delivery reducing neointimal proliferation in a porcine carotid overstretch injury model / Hou D., Narciso H., Kamdar K. et al. // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*— 2005.— Vol. 28, N 1.— P. 60–65.
30. Sun L., Bai Y., Du G. Endothelial dysfunction — an obstacle of therapeutic angiogenesis // *Ageing. Res. Rev. J.*— 2009.— Vol. 8, N 4.— P. 306–313.
31. The effects of N-propyl-L-arginine on reperfusion injury of skeletal muscle / Gowda C., Toomayan G., Wen-Ning Qi, Long-En Chen. et al. // *Nitric Oxide.*— 2004.— Vol. 11, N 1.— P. 17–24.
32. Verma S., Marsden P.A. Nitric oxide-eluting polyurethanes-vascular grafts of the future? // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 353, N7.— P. 730–731.
33. Wu J., Wadsworth R.M., Kennedy S. Inhibition of inducible nitric oxide synthase promotes vein graft neoadventitial inflammation and remodeling // *J. Vasc. Res.*— 2011.— Vol. 48, N 3.— P. 141–149.

Могут ли прекурсоры азота оксида улучшить результаты оперативного лечения больных с хронической критической ишемией нижних конечностей?

О.Л. Ткачук, А.И. Гудз

Хроническая критическая ишемия нижних конечностей остается на сегодняшний день одной из проблем сосудистой хирургии. Ранние результаты реконструктивных вмешательств при такой патологии часто неудовлетворительны из-за глубоких микроциркуляторных нарушений в зоне ишемии, в то время как в отдаленный период высоким остается риск стеноза зоны реконструкции из-за развития в ней гиперплазии неоинтимы. В данной работе представлен обзор последних публикаций в мировой литературе, посвященных использованию прекурсоров азота оксида для коррекции гиперперфузионного синдрома, который возникает после реваскуляризирующих операций. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что донаторы азота оксида могут уменьшить глубину регионарных расстройств кровообращения и предупредить развитие системных осложнений в ранний послеоперационный период. Также проведен анализ результатов исследований, в которых изучали возможность системного и локального воздействия прекурсоров азота оксида на формирование неоинтимы в зоне артериальной реконструкции в отдаленный послеоперационный период.

Ключевые слова: азота оксид, хроническая критическая ишемия, нижние конечности, лечение.

Can nitric oxide precursors improve the results of surgical treatment of patients with chronic critical lower limb ischemia?

O.L. Tkachuk, O.I. Gudz

Chronic critical lower limb ischemia (CCLLI) remains one of the unsolved problems of vascular surgery at present. Early results of reconstructive surgery in CCLLI are often unsatisfactory because of deep microcirculatory changes in the area of ischemia; in the long term period, there is a high risk of stenosis in the reconstruction area caused by the development of neointima hyperplasia. This paper presents an overview of recent publications in the world literature on the use of nitric oxide precursors for correction of hyperperfusion syndrome which occurs after revascularization operations. Experimental and clinical studies have shown that nitric oxide donors can reduce the depth of regional blood flow disorders and prevent the development of systemic complications in the early postoperative period. We have also analyzed the results of the studies that evaluated the possibility of systemic and local effects of nitric oxide precursors on the formation of neointima in the area of arterial reconstruction in the remote postoperative period.

Key words: nitric oxide, chronic critical ischemia, lower limbs, treatment.