

L-аргинин в фармакологической коррекции ишемии конечности

Д.В.Пашков, Е.Б.Артюшкова, М.В.Покровский, А.Д.Мясников, В.Т.Дудка, Б.С.Суковатых, Т.Г.Покровская, В.И.Кочкаров, Л.В.Корокина, М.В.Корокин

Курский государственный медицинский университет, Курск

Ключевые слова: хроническая ишемия конечности, неоангиогенез, L-аргинин, оксид азота.

Известно, что частота хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей у пациентов 40-60 лет составляет 8-10%, а в возрастной группе старше 60 лет этот показатель достигает 20% [1]. Без учета возрастного критерия, то облитерирующие заболевания артерий конечностей встречаются у 6-8% больных хирургического профиля, при этом сохраняется тенденция к увеличению числа больных облитерирующими артериопатиями. Количество ампутаций при хронических облитерирующих заболеваниях артерий конечностей достигает 16-37% [3].

С современных позиций основными направлениями консервативной терапии больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей являются: улучшение микроциркуляции, подавление гиперпродукции цитокинов и свободных радикалов, повышение антиоксидантной активности крови, иммунокоррекция, нормализация липидного обмена, стимуляция развития коллатералей [1]. Наиболее перспективным методом лечения является – стимуляция неоангиогенеза, которая приводит к восстановлению кровотока, сохраняющегося после отмены препарата. Новообразованию всех видов сосудов всегда предшествует рост эндотелиальных клеток, поэтому активация ангиогенеза подразумевает стимуляцию роста эндотелиоцитов [4].

Известно, что NO (оксид азота) является стимулирующим и протективным фактором для эндотелиальных клеток. Поэтому вопрос стимуляции роста эндотелия при помощи донаторов оксида азота представляется достаточно актуальным. Известен способ лечения хронической ишемии конечности, заключающийся в активации артери-

альной крови вне организма с использованием гемоконтактного препарата, обогащенного монооксидом азота [2]. Способ лечения связан с использованием дорогостоящего оборудования и с экстракорпоральными манипуляциями.

Целью данного исследования явилось использование L-аргинина для коррекции ишемии конечности.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 100 крысах-самках Wistar средней массой 250-270 г. Все животные в течение эксперимента находились в стандартных условиях (температура, влажность, кормление).

Животные были разделены на 10 групп по 10 особей в каждой группе.

Моделирование ишемии задней конечности проводилось под наркозом (этаминал натрия 35 мг/кг), путем удаления участка магистрального сосуда, включающего бедренную артерию, подколенную артерию и начальные отделы артерий голени.

Оценка микроциркуляции в мышцах голени нижней конечности животного проводилась при помощи лазер-доплеровского флоуметра Biopacsystems MP-100 и датчика TSD-144 (США). Для этого под наркозом (этаминал натрия 35 мг/кг) иссекали участок кожи в переднебоковом участке области голени. Запись уровня микроциркуляции осуществляли в пяти точках (середина длины мышцы, точки на 3-5 мм выше и ниже середины длины мышцы, латеральное и медиальное середины длины мышцы). Запись и обработка данных осуществлялась программой AcqKnowledge-38.

Для коррекции ишемии конечности внутрибрюшинно вводили L-аргинин в дозах 30 мг/кг и 200

Влияние L-аргинина на показатели микроциркуляции крыс на фоне критической ишемии конечности (M±m; в абсолютных значениях, n=10) Таблица

Группа	10 сутки	21 сутки	28 сутки
Критическая ишемия конечности	209,2±6,4	312,1±13,9	369,6±14,6
Критическая ишемия конечности + Аргинин в дозе 30 мг/кг	226,2±9,2	282,8±13,6	426,3±15,6*
Критическая ишемия конечности + Аргинин в дозе 200 мг/кг	239,5±11,6*	415,4±19,7*	489,4±18,5*

Примечание * – при P<0,05 по сравнению с контролем

мг/кг один раз в сутки, начиная с седьмых суток после операции.

Полученные данные статистически обработаны при помощи программного пакета Microsoft Office 2003.

Результаты. Уровень микроциркуляции в правой и левой мышцах голени интактных животных не отличался друг от друга и составлял 533,2±9,7 п. е. (перфузионных единиц). Результаты оценки уровня микроциркуляции у животных с моделированием хронической ишемии задней конечности и групп, получавших лечение представлены в таблице (табл.1).

Из таблицы видно, что уровень микроциркуляции после операции моделирования ишемии задней конечности резко падает (с 533,2 п. е. до 209,2 п. е.; $p<0,001$), а затем медленно восстанавливается. На 28 сутки уровень микроциркуляции в контроле остается достоверно ниже значения в группе интактных животных (369,6 п. е. против 533,2 п. е.; $p<0,001$).

На фоне лечения отличия между опытными и контрольными группами появляются уже на 10 сутки, причем микроциркуляция в группе животных, получавших L-аргинин в дозе 200 мг/кг достоверно выше, чем в контроле ($p<0,05$).

На 21 сутки лечения контрольная группа и группа животных с лечением 30 мг/кг достоверно не отличались, а в группе с лечением 200 мг/кг уровень микроциркуляции был выше, чем в контроле ($p<0,001$).

Максимальные различия между группами,

получавшими лечение и группой с моделированием ишемии задней конечности были получены на 28 сутки. Здесь статистически значимая разница отмечена в обеих опытных группах (30 мг/кг и 200 мг/кг) ($p<0,001$). Следует отметить, что уровень микроциркуляции в группе животных, получавших L-аргинин в дозе 200 мг/кг, на 28 сутки достоверно не отличался от такового в группе интактных животных (489,4 п. е. против 533,2 п. е.; $p>0,05$).

Выводы. Применение донаторов NO и в частности L-аргинина в качестве стимуляторов неоангиогенеза является перспективным направлением для коррекции критической ишемии конечности в эксперименте. Полученные данные позволяют продолжить исследование препарата в клинической практике.

Литература

1. Кузнецов С.И., Букова Н.В. Способ лечения больных с критической ишемией нижних конечностей. – Патент №2002112155/14, 2002.05.06
2. Маколкин В.И. Микроциркуляция в кардиологии. – М.: Медицина, 2004. 135с.
3. Новые возможности ревааскуляризации конечностей при хронической ишемии - неоангиогенез, индуцированный действием высокоинтенсивного лазерного излучения (экспериментальное исследование) / Д.И. Алехин // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2004. № 3. С. 25-29.
4. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия нижних конечностей. – М.: Медицина, 1997. 160 с.

L- arginin in pharmacological correction of ischemia of extremity

D.V.Pashkov, E.B.Artyushkova, M.V.Pokrovskiy, T.G.Pokrovskaya, A.D.Myasnikov, V.T.Dudka, B.S.Sukovatyh, V.I.Kochkarov, M.V.Korokin, L.V.Korokina

The Kursk State Medical University, Kursk

Key words: chronical ischemia of extremities, neoangiogenes, L-arginin, NO (nitric oxide).

Research work has been done in correction of ischemia of extremity in the background of L- arginin. The use of L-arginin in the dose of 200 mg/kg restored microcirculation in the ischemized extremity by 28 day and night of the experiment.