



## Изучение антиоксидантного статуса у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей на фоне консервативного лечения

Роман Евгеньевич Калинин, Игорь Александрович Сучков,  
Денис Алексеевич Максаев\*, Юлия Владимировна Абаленихина

Рязанский государственный медицинский университет,  
г. Рязань, Россия

### Реферат

**Цель.** Изучение антиоксидантного статуса у пациентов с вторичной лимфедемой при различных видах консервативного лечения.

**Методы.** В исследование вошли 90 пациентов с лимфедемой нижних конечностей и 30 практически здоровых добровольцев. Участники первой группы (n=30) получали компрессионную терапию и витамин Е в дозе 400 МЕ/сут, второй группы (n=30) — компрессионное лечение и препарат микронизированной очищенной флавоноидной фракции 1000 мг/сут, третьей группы (n=30) — компрессионную терапию. Четвертая группа (n=30) — практически здоровые добровольцы. Определяли уровень малонового диальдегида, активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, уровень небелковых тиолов исходно, а также через 1 и 3 мес.

**Результаты.** У пациентов с лимфедемой исходно уровень глутатионпероксидазы был выше на 768,22%, каталазы — на 420,5%, малонового диальдегида — на 60%, уровень SH-групп был ниже на 65,71% в сравнении с группой добровольцев. В первой группе отмечено значимое уменьшение супероксиддисмутазы в конце терапии на 36,1% в сравнении с уровнем через 1 мес, значимо увеличивалось количество глутатионпероксидазы в конце лечения — на 89,9% в сравнении с показателем через 1 мес. Во второй группе к 1 мес лечения значимо увеличилось содержание каталазы — на 33,3%, супероксиддисмутазы — на 17,6%, глутатионпероксидазы — на 61,3% в сравнении с исходными показателями. Значимо увеличились биохимические показатели эндотелия при сочетании микронизированной очищенной фракции флавоноидов и компрессии в сравнении с эластичной компрессией без фармакотерапии и с применением витамина Е. В третьей группе значимых различий в содержании биохимических показателей функционального состояния эндотелия не было.

**Вывод.** Выявлено усиленное образование продуктов перекисного окисления липидов на фоне снижения активности антиоксидантных систем у пациентов с лимфедемой в сравнении со здоровыми добровольцами; наиболее эффективной терапией, направленной на коррекцию функционального расстройства эндотелия, служит использование микронизированной очищенной фракции флавоноидов и эластической компрессии.

**Ключевые слова:** лимфедема, эндотелиальная дисфункция, эндотелий, окислительный стресс, антиоксиданты, окисление липидов, МОФФ.

**Для цитирования:** Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А., Абаленихина Ю.В. Изучение антиоксидантного статуса у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей на фоне консервативного лечения. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 277–283. DOI: 10.17816/KMJ2021-277.

### Study of the antioxidant status in patients with secondary lymphedema of the lower extremities under conservative treatment

R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, D.A. Makshev, Yu.V. Abalenikhina  
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian

**Abstract**

**Aim.** To assess the antioxidant status in patients with secondary lymphedema of the lower extremities who undergo different types of conservative treatment.

**Methods.** The study included 90 patients with secondary lymphedema of the lower extremities and 30 healthy volunteers. Group 1 participants (n=30) received compression therapy and Vitamin E at a dose of 400 IU/day, group 2 participants (n=30) compression therapy and a micronized purified flavonoid fraction 1000 mg/day, group 3 (n=30) compression therapy alone. Group 4 (n=30) comprised healthy volunteers. The level of malondialdehyde, the activity of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, and the level of non-protein thiols (SH-groups) were determined at inclusion in the study and then after 1 and 3 months.

**Results.** In patients with secondary lymphedema, the initial level of glutathione peroxidase was higher by 768.22%, catalase — by 420.5%, malondialdehyde — by 60%, and the level of SH-groups was lower by 65,71% compared with the group of volunteers. In the first group, there was a significant decrease of 36.1% in the level of superoxide dismutase and a significant increase of 89.9% in the level of glutathione peroxidase at the end of therapy when compared with the level after 1 month. In the second group, catalase level significantly increased — by 33.3%, superoxide dismutase by 17.6%, and glutathione peroxidase by 61.3% compared to baseline values. The biochemical indicators of the endothelium significantly increased when using a combination of micronized purified flavonoid fraction and elastic compression in comparison with elastic compression alone and a combination with Vitamin E. In the third group, there were no significant differences in the levels of biochemical indicators of endothelial function.

**Conclusion.** Increased formation of lipid peroxidation products along with a decrease in the activity of antioxidant systems was revealed in patients with lower extremity secondary lymphedema compared with healthy volunteers; the most effective therapy aimed at correcting endothelial cell dysfunction is the use of micronized purified flavonoid fraction and elastic compression.

**Keywords:** lymphedema, endothelial dysfunction, endothelium, oxidative stress, antioxidants, lipid oxidation, MPFF.

**For citation:** Kalinin R.E., Suchkov I.A., Maksaev D.A., Abalenikhina Yu.V. Study of the antioxidant status in patients with secondary lymphedema of the lower extremities under conservative treatment. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 277–283. DOI: 10.17816/KMJ2021-277.

**Актуальность.** Лимфедема (ЛЕ) представляет собой хроническую патологию, характеризующуюся стойким отёком за счёт накопления в интерстициальном пространстве высокобелковой жидкости вследствие нарушения оттока в ранее нормально функционирующей лимфатической системе [1–4]. Развитию ЛЕ способствуют приобретённые структурные или функциональные дефекты лимфатической системы, приводящие к её расстройству [5].

До определённого времени нарушения лимфооттока связывали только со структурными изменениями лимфатической системы: повреждением лимфатических капилляров, сосудов, узлов. Данные изменения не отражают функциональное состояние лимфатической системы и не дают возможности изучить способы патогенетической коррекции. Именно поэтому в настоящее время всё большее внимание исследователей уделено функциональному состоянию эндотелия (ФСЭ) при развитии заболеваний лимфатической системы. Однако до конца остаётся не ясным, каким образом изменяется ФСЭ лимфатических сосудов при патологии [3, 6, 7].

Согласно современным представлениям, заболевания сосудистой системы, в том числе лимфатические расстройства, обусловлены эндотелиальной дисфункцией [8, 9].

К патофизиологическим механизмам формирования дисфункции эндотелия относят процессы, развивающиеся в условиях оксидативного стресса на фоне усиления генерации активных форм кислорода при недостаточном функционировании антиоксидантной системы. По литературным данным, в лимфедематозной ткани при ЛЕ развивается регионарная кислородная недостаточность с последующим реперфузионным периодом, далее повышается образование активных форм кислорода и ускоряется процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) в лимфатических сосудах и интерстициальной ткани. Образование продуктов ПОЛ в сочетании со снижением активности антиоксидантной системы приводит к повреждению эндотелиальных клеток и формированию провоспалительного статуса [10].

Несмотря на исследования по изучению морфологического и функционального состояния лимфатической системы, до сих пор остаются нерешёнными многие вопросы диагностики и лечения пациентов с лимфатическими отёками конечностей [11].

Исследование патофизиологических механизмов развития и прогрессирования заболеваний и состояний с целью создания и внедрения способов их коррекции — актуальный вопрос в современной лимфологии. Необходимо изучение

обоснованных подходов к коррекции патогенетических механизмов, основанных на доказательной медицине, прямо или опосредованно, влияющих на патогенез ЛЕ [12].

К настоящему времени отсутствуют исследования, которые отражали бы динамические изменения процесса ПОЛ в различные сроки от начала консервативного лечения ЛЕ. Ведущие научные сообщества отдают основную роль в лечении ЛЕ систематическим консервативным методам. Современная концепция этих методов включает комплексное применение физиотерапевтических, подиатрических, реабилитационных и фармакотерапевтических методов [11]. Исходя из патогенетических основ развития и прогрессирования вторичной ЛЕ, необходимость направленного фармакологического антиоксидантного воздействия на процессы образования свободных радикалов не вызывает сомнений. По данным литературы, к числу фармакологических средств, обладающих антиоксидантными эффектами, относят биофлавоноиды. В клинической практике чаще применяют препараты микронизированной очищенной фракции флавоноидов (МОФФ) [13].

**Цель исследования:** изучение антиоксидантного статуса у пациентов с вторичной ЛЕ нижних конечностей при различных видах консервативного лечения.

**Материал и методы исследования.** Исследование было выполнено в рамках плана научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии в 2019–2020 гг. Исследование зарегистрировано на платформе ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT04360889, одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета (протокол №2 от 08.10.2019).

Исследование включает 120 участников в возрасте от 31 до 85 лет, из которых в дальнейшем сформировали четыре равночисленные группы. Все пациенты проходили обследование и лечение в Областной консультативно-диспансерной поликлинике ГБУ РО «Областного клинического кардиологического диспансера».

Критерии включения в исследование: вторичная ЛЕ нижних конечностей I–II стадии по М. Foeldi у пациентов обоих полов.

Критерии не включения в исследование: хронические заболевания вен, венозные тромбозомболические осложнения, хронические заболевания артерий нижних конечностей, инфек-

ционное заболевание в анамнезе в течение 3 мес до включения в исследование, сахарный диабет и его осложнения, декомпенсированная сердечная, почечная, лёгочная недостаточность.

90 пациентов с вторичной ЛЕ нижних конечностей II стадии, удовлетворяющих критериям включения, проходили процедуру рандомизации методом конвертов, после которой были поделены на три группы исследования. Четвёртую группу составили 30 добровольцев без патологии лимфатической и венозной систем.

– Участники первой группы (n=30) получали на протяжении 3 мес консервативную терапию (эластическая компрессия 3-го класса и препарат с антиоксидантной активностью — эталонный антиоксидант витамин Е, 400 МЕ/сут).

– Участники второй группы (n=30) исследования получали на протяжении 3 мес наблюдения консервативную терапию (эластическая компрессия 3-го класса и препарат с антиоксидантной эндотелиотропной активностью МОФФ, 1000 мг/сут).

– Участники третьей группы (n=30) получали на протяжении 3 мес только компрессионную терапию (гольфы 3-го класса).

– В четвёртую группу (n=30) вошли практически здоровые добровольцы без клинических данных о наличии патологии лимфатической и венозной систем.

Пациенты первой, второй и третьей групп не менее чем за 2 мес до начала наблюдения и в течение всего периода проведения исследования получали компрессионную терапию (3-й класс компрессии). У всех участников исследования для подтверждения диагноза собирали анамнез заболевания, проводили физикальную диагностику, применяли общеклинические и специальные методы исследования (ультразвуковое исследование вен нижних конечностей и мягких тканей). Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики.

У пациентов, удовлетворяющих критериям включения, из вен передней локтевой области производили забор крови в количестве 12 мл, утром натощак. Далее получали сыворотку крови путём центрифугирования при температуре +4 °С в течение 15 мин на скорости 3000 об./мин. После этого в лаборатории определяли биохимические маркёры ФСЭ. Их определяли на момент включения в исследование, далее через 1 и 3 мес. К биохимическим маркёрам ФСЭ относят конечный продукт ПОЛ малоновый диальдегид (МДА) и показатели ферментативного звена антиоксидантной системы — супероксиддисмутазу (СОД),

**Таблица 1.** Сравнение биохимических маркёров функционального состояния эндотелия у практически здоровых людей и пациентов с вторичной лимфедемой (ЛЕ) нижних конечностей до лечения

Показатель	Добровольцы (n=30), M±m	Пациенты с вторичной ЛЕ нижних конечностей (n=90), M±m	p
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	0,03±0,005	0,03±0,009	0,89
Глутатионпероксидаза, нг/мл	4,28±1,38	37,16±23	0,00077*
Каталаза, нг/мл	0,073±0,037	0,38±0,11	0,0000001*
Малоновый диальдегид, нг/мл	229,5±6,8	368,32±10,57	0,0000001*
-SH- (небелковые), мкмоль/мл	0,35±0,12	0,12±0,02	0,0000001*

Примечание: \*p < 0,05.

глутатионпероксидазу (ГП) и каталазу (КАТ), восстановленные небелковые тиолы (-SH-группы) в сыворотке крови.

Концентрацию всех показателей ферментативного звена определяли с использованием конкурентного иммуноферментного теста. МДА и КАТ определяли при помощи наборов производства USCN Life Science Inc. (каталожные номера CEA597GE и SEC418Hu соответственно). ГП определяли с использованием набора поставщика Abfrontier, Республика Корея, каталожный номер LF-EK0110. Производитель набора для определения общей СОД — Cayman Chemical Company, каталожный номер 706002. Содержание SH-групп определяли на спектрофотометре для планшетов Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США) путём реакции сульфгидрильной группы с реактивом Элмана [5,5'-дителибис(2-нитробензойной) кислотой]. Метод предусматривал предварительное смешивание пробы с охлаждённой 5% трихлоруксусной кислотой. Содержание МДА, КАТ, ГП выражали в нг/мл, концентрацию СОД — в ЕД/мл, SH-групп — в мкмоль/мл.

Обработка полученных результатов осуществлена на программном обеспечении для статистической обработки данных Statistica 13. По критерию Шапиро–Уилка определяли тип распределения данных. Все группы имели нормальное распределение. Статистически достоверные межгрупповые различия определяли по t-критерию Стьюдента, ANOVA. Критический уровень значимости различия сравниваемых показателей p < 0,05.

**Результаты и обсуждение.** Участники исследования были в возрасте от 31 до 85 лет. В первой группе средний возраст исследуемых составил 62,18±3,41 года, во второй — 58,14±2,05 года, в третьей — 60,10±3,45 года, в четвёртой — 56,23±4,08 года. Группы были сопоставимы по возрасту (p ≥ 0,05). Среди всех участников исследования женщины присутствовали в 100% случаев.

При анализе этиологических факторов вторичной ЛЕ были выявлены следующие: травма (открытые переломы костей нижних конечностей) — у 30,2% пациентов, оперативные вмешательства (эндопротезирование коленных суставов) — у 24,3%, инфекция (рецидивирующая рожа) — у 45,5%.

При сравнении концентрации биохимических маркёров ФСЭ у добровольцев и пациентов с вторичной ЛЕ нижних конечностей значимо ниже оказались четыре показателя у добровольцев — ГП, КАТ, МДА, восстановленные небелковые тиолы (-SH-). У пациентов с вторичной ЛЕ до лечения уровень ГП был выше на 768,22%, КАТ — на 420,5%, МДА — на 60%, уровень SH-групп был ниже на 65,71% (p < 0,05) по сравнению со значениями группы добровольцев. Эти данные отражены в табл. 1.

В первой группе у пациентов за период исследования отмечено значимое уменьшение уровня СОД в конце терапии на 36,1% (p=0,027) в сравнении с уровнем через 1 мес от начала лечения, значимо увеличился уровень ГП через 3 мес от начала наблюдения на 89,9% (p=0,032) в сравнении с показателем через 1 мес. Сравнение биохимических маркёров ФСЭ у пациентов в разные сроки от начала лечения представлено в табл. 2.

Динамика маркёров ФСЭ во второй группе исследования у пациентов, принимавших препарат МОФФ и получавших компрессионное лечение, также отражена в табл. 2. По результатам исследования отмечен статистически значимый прирост уровня ГП через 1 мес от начала приёма препарата на 61,3% (p=0,00026) по сравнению с первоначальным уровнем. При определении КАТ выявлено статистически значимое увеличение её активности по сравнению с исходным значением через 1 мес на 33,3% (p=0,0075), через 3 мес на 27,37% (p=0,0001).

При определении СОД зарегистрировано значимое увеличение уровня маркёра через 1 мес на 17,6% (p=0,0359) по сравнению с исходным уровнем.

**Таблица 2.** Сравнение биохимических маркёров функционального состояния эндотелия у пациентов всех групп в разные сроки от начала лечения

Показатель	На момент включения (V0), M±m	Через 1 мес (V1), M±m	Через 3 мес (V2), M±m	P <sub>V0-V1</sub>	P <sub>V0-V2</sub>
Первая группа					
Малоновый диальдегид, нг/мл	268,68±65,10	279,74±67,30	290,79±61,30	0,0824	0,1288
Глутатионпероксидаза, нг/мл	14,28±13,35	11,99±7,58	22,77±17,07	0,4239	0,0319*
Каталаза, нг/мл	0,21±0,21	0,19±0,16	0,19±0,12	0,6828	0,7850
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	0,04±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,6497	0,0327*
Вторая группа					
Малоновый диальдегид, нг/мл	368,56±1,88	365,1±10,7	368,2±2,72	0,2826	0,6832
Глутатионпероксидаза, нг/мл	45,34±16,86	73,14±8,36	69,85±7,21	0,00026*	0,0531
Каталаза, нг/мл	0,37±0,05	0,492±0,13	0,470±0,05	0,0075*	0,0001*
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	0,03±0,01	0,04±0,01	0,04±0,002	0,0359*	0,2649
Третья группа					
Малоновый диальдегид, нг/мл	224,43±6,09	221,21±8,31	222,94±11,44	0,5020	0,5664
Глутатионпероксидаза, нг/мл	4,61±2,37	4,84±1,83	6,76±2,61	0,5224	0,1211
Каталаза, нг/мл	0,08±0,04	0,1±0,04	0,17±0,22	0,3328	0,3088
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	0,03±0,01	0,03±0,005	0,03±0,01	0,5005	0,2190

Примечание: \*p < 0,05.

Об активности ПОЛ можно судить по содержанию конечных продуктов, то есть МДА. Через 1 мес с момента начала исследования уровень МДА снизился в сравнении с показателем до лечения на 1%. За период исследования в этой группе по данному маркёру значимых различий не было.

В третьей группе значимых различий в содержании биохимических показателей ФСЭ не было. Динамика биохимических маркёров ФСЭ у пациентов этой группы в разные сроки от начала лечения также представлена в табл. 2.

При сравнении концентрации показателей ФСЭ пациентов испытываемых групп через 3 мес после начала терапии было отмечено преимущество комплексного фармакотерапевтического (МОФФ) и компрессионного лечения (вторая группа) по сравнению с только компрессионной терапией (третья группа) и применением витамина Е (первая группа). Все четыре показателя ФСЭ были значимо выше во второй группе через 3 мес от начала исследования в сравнении с первой группой — СОД (p=0,005485), ГП (p=0,000001), МДА (p=0,000163) и КАТ (p=0,000001). В сравнении с третьей группой были значимо выше показатели СОД (p=0,020222), ГП (p=0,000001), МДА (p=0,000001) и КАТ (p=0,000247).

По итогам выполненного исследования у пациентов с вторичной ЛЕ в сравнении с практически здоровыми добровольцами зна-

чимо выше оказались показатели трёх биохимических маркёров ФСЭ — ГП (p=0,00077), КАТ (p=0,0000001) и МДА (p=0,0000001). Данные результаты связаны с компенсаторным увеличением уровня ферментов антиоксидантной системы (ГП, МДА, КАТ) и вторичного продукта ПОЛ (МДА) у больных с вторичной ЛЕ нижних конечностей.

Результаты свидетельствуют о повышенном синтезе активных форм кислорода и ускорении процессов ПОЛ у пациентов с вторичной ЛЕ. Очевидно, что повышенное образование активных форм кислорода и продуктов ПОЛ в отёчных тканях пациентов настолько велико, что продукты ПОЛ можно определить в циркулирующей крови. В литературе описаны случаи увеличения содержания МДА в крови пациентов при терминальной стадии почечной недостаточности [14].

Полученные результаты согласуются с данными литературы. Так, по данным W.G. Siems и соавт., проводивших исследование оксидативного стресса у пациентов с ЛЕ, содержание специфичного альдегидного маркёра ПОЛ МДА было приблизительно в 3 раза выше в сыворотке крови больных ЛЕ в сравнении с показателями контрольной группы [10]. По данным M. Ohkuma в дерме пациентов с ЛЕ нижних конечностей был повышен уровень первичных продуктов ПОЛ — липопероксидов [15].

Цистеин особенно чувствителен к окислению, он служит составным компонентом белков (белковые тиолы), а также небелковых сульфгидрилов (небелковые тиолы), большая часть которых приходится на глутатион [16]. Так, снижение уровня восстановленных тиолов свидетельствует об образовании -S-S-связей между молекулами глутатиона под действием ГП и активации звена антиоксидантной защиты.

В первой группе значимо уменьшился уровень СОД на 36% ( $p=0,027$ ) через 3 мес от начала терапии в сравнении с уровнем СОД через 1 мес. Также уровень ГП через 3 мес от начала наблюдения увеличился на 89,9% ( $p=0,032$ ) в сравнении с показателем через 1 мес. Результаты, полученные в данной группе исследования, связаны с приёмом пациентами одного из ключевых компонентов неферментативного звена антиоксидантной системы — витамина Е, который может самостоятельно регулировать процесс ПОЛ.

Витамин Е относится к неферментативным антиоксидантам, которые служат сквенджерами («уборщиками») активных форм кислорода. Его антиоксидантный эффект основан на ингибировании окисления липидов. Известно, что процесс ПОЛ состоит из трёх стадий: инициации, удлинения и прекращения (обрыва цепи). На стадии инициации прооксиданты, к примеру гидроксильный радикал, отрывают аллильный водород, образуя углерод-центрированный липидный радикал. Последний в фазе удлинения взаимодействует с кислородом, в результате чего образуется липидный пероксидный радикал, который связывает водород из другой молекулы липида, в результате формируется абсолютно другая новая молекула и гидропероксид липида [17]. На стадии обрыва цепи антиоксиданты, такие как витамин Е, создают нерадикальные продукты, вследствие чего вторичные продукты ПОЛ не накапливаются.

В клетках токоферол включается в состав мембран, где он концентрируется. Следовательно, при использовании витамина Е мембраны клеток более устойчивы к действию прооксидантов, поэтому активные формы кислорода могут не проникнуть в клетку, а инактивироваться на мембране, вследствие чего внутриклеточные ферментативные антиоксидантные системы не активируются (ГП и СОД).

Важно отметить, что при длительном течении окислительного стресса антиоксидантная защита со стороны витамина Е оказывается недостаточной, что приводит к активации ГП к 3-му месяцу от начала лечения. Известно, что ГП катализирует реакцию инактивации  $H_2O_2$ :

$2GSH+H_2O_2 \rightarrow GS-SG+2H_2O$ . Следовательно, активация ГП приводит к снижению уровня пероксида водорода, вследствие чего не происходит активации КАТ и не образуется  $O_2$  по реакции:  $2H_2O_2=2H_2O+O_2$ .  $O_2$  — источник супероксиданиона, который выступает в качестве субстрата для СОД, поэтому активация ГП приводит к снижению количества  $H_2O_2$  и супероксиданиона, вследствие чего уровень СОД у пациентов к 3-му месяцу лечения снижается.

На фоне лечения больных с вторичной ЛЕ нижних конечностей во второй группе с использованием МОФФ и компрессионной терапии изменяются основные биохимические маркёры ФСЭ. Значимо увеличивается содержание всех трёх маркёров ферментативного звена антиоксидантной системы (ГП, КАТ и СОД) через 1 мес от начала наблюдения в сравнении с исходными показателями, и КАТ имеет значимое увеличение через 3 мес в сравнении с исходными показателями. При сравнении концентрации показателей ФСЭ пациентов первой, второй и третьей групп через 1 и 3 мес после начала терапии было отмечено преимущество комплексного фармакотерапевтического (МОФФ) и компрессионного лечения (вторая группа). МОФФ обладает эндотелиотропным и антиоксидантным эффектами, активирует неферментативное звено антиоксидантной системы.

Таким образом, дальнейшее изучение изменений ФСЭ на фоне различных видов лечения вторичной ЛЕ нижних конечностей имеет свои перспективы в патогенетической коррекции данного заболевания и остаётся актуальным вопросом для современной ангиологии и лимфологии.

По результатам исследования был получен патент на изобретение №2720815 «Способ коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с вторичной ЛЕ нижних конечностей».

## ВЫВОДЫ

1. Изучение антиоксидантного статуса у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей при различных видах лечения расширяет фундаментальные представления о патогенезе изучаемого заболевания и вносит вклад в развитие лимфотропного антиоксидантного направления в лечении лимфедемы, которое можно добавить к систематическим консервативным методам в терапии этого заболевания.

2. По результатам исследования можно сделать вывод об усиленном образовании активных форм кислорода и ускорении процессов

перекисного окисления липидов у пациентов с вторичной лимфедемой в сравнении со здоровыми добровольцами.

3. Исследование демонстрирует значимое увеличение содержания четырёх показателей функционального состояния эндотелия (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, малонового диальдегида) при применении комплексного консервативного лечения в виде сочетания микронизированной очищенной фракции флавоноидов и компрессионной терапии в сравнении с компрессионным лечением без фармакотерапии и применением витамина Е с использованием компрессионной терапии.

4. Микронизированная очищенная фракция флавоноидов обладает эндотелиотропным и антиоксидантным действиями в отношении пациентов с приобретённой лимфатической патологией нижних конечностей.

**Участие авторов.** К.Р.Е. и С.И.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; М.Д.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; А.Ю.В. — написание текста.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Aspelund A., Robciuc M.R., Karaman S., Makinen T., Alitalo K. Lymphatic system in cardiovascular medicine. *Circ. Res.* 2016; 118 (3): 515–530. DOI: 10.1161/CIRCRESA.NA.115.306544.
- Weiler M.J., Cribb M.T., Nepiyushchikh Zh., Nelson T.S., Dixon J.B. A novel mouse tail lymphedema model for observing lymphatic pump failure during lymphedema development. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 10405. DOI: 10.1038/s41598-019-46797-2.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с вторичной лимфедемой и способы её коррекции (обзор литературы). *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7 (2): 283–293. [Kalinin R.E., Suchkov I.A., Maksaev D.A. Endothelial dysfunction in patients with secondary lymphedema and methods of its correction (literature review). *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7 (2): 283–293. (In Russ.)].
- Mendez U., Stroup E.M., Lynch L.L., Waller A.B., Goldman J. A chronic and latent lymphatic insufficiency follows recovery from acute lymphedema in the rat foreleg. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012; 303: 1107–1113. DOI: 10.1152/ajpheart.00522.2012.
- Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Хапаев Р.С., Нимаев В.В. Полиморфизм генов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксных металлопротеиназ (MMP) при первичной лимфедеме конечностей. *Мед. иммунол.* 2020; 22 (3): 497–506. [Shevchenko A.V., Prokofyev V.F., Konenkov V.I., Khapaev R.S., Nimaev V.V. Polymorphism of vascular endothelial growth factor gene (VEGF) and matrix metalloproteinase (MMP) genes in primary limb lymphedema. *Medical Immunology (Russia)*. 2020; 22 (3): 497–506. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-POV-1913.
- Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума). *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2008; (1): 3–11. [Petuhov V.A. Endothelial dysfunction: current state of the art (based on the materials of the scientific symposium). *Khirurgiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2008; (1): 3–11. (In Russ.)]
- Pereira De Godoy J.M., Amador Franco Brigidio P., Buzato E., Fátima Guerreiro De Godoy M. Intensive outpatient treatment of elephantiasis. *Int. Angiol.* 2012; 5: 494–498. PMID: 22990514.
- Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и её основные маркёры. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017; 16 (1): 4–15. [Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017; 16 (1): 4–15. (In Russ.)] DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
- Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigakiet I. The vascular endothelium and human diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2013; 9 (10): 1057–1069. DOI: 10.7150/ijbs.7502.
- Siems W.G., Brenke R., Beier A., Grune T. Oxidative stress in chronic lymphoedema. *Q. J. Med.* 2002; 95: 803–809. DOI: 10.1093/qjmed/95.12.803.
- Яровенко Г.В., Мышенцев П.Н. Комплексное лечение больных лимфедемой нижних конечностей. *Вестн. эксперим. и клин. хир.* 2019; 12 (4): 230–234. [Yarovenko G.V., Myshentsev P.N. Comprehensive treatment of patients with lymphedema of the lower extremities. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2019; 12 (4): 230–234. (In Russ.)] DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-4-230-234.
- Joseph W.J., Aschen S., Ghanta S., Cuzzzone D., Albano N., Gardenier J., Savetsky I., Torrisi J., Mehrara B.J. Sterile inflammation after lymph node transfer improves lymphatic function and regeneration. *Plast. Reconstr. Surg.* 2014; 134 (1): 60–68. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000286.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенинников А.С., Мжаванадзе Н.Д. Возможности фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами диосмина с позиции функционального состояния эндотелия. *Ангиол. и сосудист. хир.* 2015; 21 (3): 91–97. [Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Mzhavanadze N.D. Possibilities of pharmacotherapy for chronic venous insufficiency with diosmin preparations from the position of the endothelial functional state. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. 2015; 21 (3): 91–97. (In Russ.)]
- Sommerburg O., Grune T., Hampl H., Riedel E., van Kuijk F.J.M.G., Ehrlich J.H.H., Siems W.G. Does long-term treatment of renal anemia with recombinant erythropoietin influence oxidative stress in hemodialyzed patients? *Nephrol. Dialysis Transpl.* 1998; 13: 2583–2587. DOI: 10.1093/ndt/13.10.2583.
- Ohkuma M. Liperoxide in the dermis of patients with lymph stasis. *Lymphology*. 1993; 26: 38–41. PMID: 8464224.
- Nagy L., Nagata M., Szabo S. Protein and non-protein sulfhydryls and disulfides in gastric mucosa and liver after gastrototoxic chemicals and sucralfate: Possible new targets of pharmacologic agents. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (14): 2053–2060. DOI: 10.3748/wjg.v13.i14.2053.
- Ayala A., Muñoz M.F., Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Med. Cell. Longevity*. 2014; 2014: 360438. DOI: 10.1155/2014/360438.