

М.А. Ступницький^{1*}, 
М.В. Сироїд¹, 
О.І. Думченко¹, 
Н.В. Денисенко², 
Ю.М. Федевич² 

МЕТАБОЛІЧНА РЕАКЦІЯ НА ЦЕРЕБРАЛЬНУ ІШЕМІЮ ПІД ЧАС ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ НА СОННИХ АРТЕРІЯХ

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону¹

вул. Личаківська, 26, Львів, 79010, Україна

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького²

вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна

Military medical clinical center of the Western region¹

Luchakivska str., 26, Lviv, 79010, Ukraine

Danylo Halytsky Lviv national medical university²

Peckarska str, 69, Lviv, 79010, Ukraine

*e-mail: stupnytskyima@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2023. Т. 28, № 4. С. 31-39

Cited: *Medicni perspektivi*. 2023;28(4):31-39

Ключові слова: сонні артерії, хірургічне лікування, ішемія головного мозку, оксидативний стрес, молочна кислота, оксид азоту, глутатіон

Key words: carotid arteries, surgical procedures, brain ischemia, oxidative stress, lactic acid, nitric oxide, glutathione

Реферат. Метаболічна реакція на церебральну ішемію під час хірургічних втручань на сонних артеріях.

Ступницький М.А., Сироїд М.В., Думченко О.І., Денисенко Н.В., Федевич Ю.М. Одним з методів профілактики ішемічного інсульту є реконструктивна хірургія сонних артерій, під час якої існує ризик виникнення феномену ішемії-реперфузії. Проте, ризик інсульту залишається високим на всіх етапах хірургічного втручання, який однаково залежить від структури атеросклеротичної бляшки, техніки та тактики операції. Мета дослідження – вивчити динаміку окисно-відновного гомеостазу та продукції оксиду азоту в крові із внутрішньої яремної вени в пацієнтів з патологією сонних артерій на тлі епізоду обмеження мозкового кровотоку під час операції на сонних артеріях. Проведено проспективне когортне дослідження за участю 56 пацієнтів, які зазнавали реконструктивних оперативних втручань на сонних артеріях. Досліджено динаміку показників кисневого метаболізму, окисно-відновного гомеостазу та продукції оксиду азоту в крові з внутрішньої яремної вени на боці оперативного втручання. Виявлено, що активність вільнорадикальних процесів пропорційна до рівня югулярної гіпоксемії. Було отримано різноспрямовану динаміку концентрації лактату під час інтраопераційної транзиторної церебральної ішемії. У частини пацієнтів активується продукція лактату з посиленням вільнорадикальних процесів пропорційно до інтенсифікації синтезу оксиду азоту, на тлі зниження продукції пероксинітриту та активації молекулярних компенсаторних механізмів підвищення рівня L-аргініну та відновленого глутатіону. В інших – підвищується екстракція кисню з крові без продукції лактату, активації синтезу оксиду азоту та розвитку оксидативного стресу, що вказує на добрі адаптаційні резерви до різкого обмеження церебрального кровотоку.

Abstract. Methabolic reaction on the cerebral ischemia during carotid artery surgery. Stupnytskyi M.A., Syroyid M.V., Dumchenko O.I., Denysenko N.V., Fedevych Yu.M. One of the ischemic stroke prevention methods is reconstructive surgery on the carotid arteries, during which there is a risk of ischemia-reperfusion phenomenon. Nevertheless, there is still a high risk of stroke at all stages of the surgery, which equally depends on the atherosclerotic plaque structure and on the technique and tactics of surgery. The aim of this study was to investigate the dynamics of redox homeostasis and nitric oxide production in the blood taken from the internal jugular vein in patients with carotid arteries pathology against the episode of cerebral blood flow restriction during carotid surgery. This prospective cohort study involved 56 patients which required carotid reconstructive surgery. The markers dynamics of oxygen metabolism, redox homeostasis and nitric oxide production in blood from the internal jugular vein on the side of surgery were studied. It was found that the activity of free radical processes is proportional to the level of jugular hypoxemia. Bidirectional dynamics of lactate concentration during intraoperative transient cerebral ischemia was revealed. In some patients, lactate production activates with an increase in free radical processes activity in proportion to the intensification of nitric oxide synthesis against a decrease in peroxynitrite production and activation of molecular compensatory mechanisms increasing concentrations of L-arginine and reduced glutathione. In others, the extraction of oxygen from the blood increases without lactate production, activation of nitric oxide synthesis and development of oxidative stress. This indicates good adaptive reserves against acute restriction of cerebral blood flow.

Основними факторами ризику ішемічного гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) є артеріальна гіпертензія та атеросклероз сонних артерій [1]. Одним з методів їх профілактики є реконструктивні оперативні втручання на сонних артеріях, під час яких виникає ризик ішемічно-реперфузійного феномену [11]. Незважаючи на те, що експериментальні дані показують можливість нервових клітин толерувати зниження рівня кровотоку до 20-40% тривалістю до кількох годин з наступним повним відновленням функцій після реперфузії [11], ризик ГПМК зберігається високим на всіх етапах операції, що залежить від основних факторів, таких як тривалість інтраопераційної оклюзії, стан колатерального мозкового кровообігу, стійкість мозку до ішемії, а також і від структури атеросклеротичної бляшки та техніки проведення хірургічного втручання [3].

Багато досліджень, присвячених вивченню ролі нітрогену (II) оксиду (NO) в пацієнтів з ГПМК, показали значне підвищення рівнів його продукції. Протективні ефекти NO пов'язують з підтримкою перфузії, забезпеченням протизапальних, антитромботичних та антиоксидантних ефектів. Проте навіть короткочасна ішемія головного мозку може індукувати надмірну продукцію NO, що чинить шкідливі ефекти, такі як автотоксичність, апоптоз нейронів та деструкцію гематоенцефалічного бар'єру [11, 12].

Під час ішемії зростає продукція активних форм кисню в мозку запускає сигнальні каскади, призводячи до запалення та апоптозу [11, 13, 16]. Відомо, що саме надмірна продукція вільних радикалів здатна індукувати функціональне та структурне пошкодження нейронів шляхом алтерації біологічних макромолекул, включаючи ліпіди мембран, білки та нуклеїнові кислоти [6, 11]. Одними зі стабільних продуктів вільнорадикального окиснення макромолекул є карбонільні групи протеїнів, визначення концентрації яких слугує маркером окисної модифікації білків [14].

Основну захисну роль від оксидативного стресу відіграє трипептид глутатіон. Доведено, що деякі неврологічні захворювання, у тому числі ГПМК, асоційовані зі зниженими рівнями глутатіону [16]. Зниження його внутрішньоклітинної концентрації індукує вивільнення цитохрому С та порушення редокс-балансу, запускаючи таким чином апоптотичний сигнальний шлях [11]. Експериментально було показано, що ін'єкція глутатіону зменшує об'єм церебрального інфаркту після ГПМК [13].

Оксидативні реакції, в основному індуковані супероксид-аніоном та пероксидом водню, вико-

нують також і регулювальну роль, впливаючи на функції білків, активність ферментів, проникність мембран та транскрипцію генів. Механізми редокс-залежної сигнальної трансдукції були виявлені в ядрі, плазматичній мембрані, мітохондріях та пероксисомах, а також у взаємодіях між органелами [12, 13].

Ураховуючи дані літератури, можна припустити, що визначення біологічних маркерів патологічних процесів *in vivo* може бути корисним для оцінки еволюції цереброваскулярних захворювань та прогнозу ефективності методів лікування, зокрема хірургічних. Метою цього дослідження було вивчити динаміку показників окисно-відновного гомеостазу та продукції NO в крові з внутрішньої яремної вени в пацієнтів з патологією каротидного басейну на фоні епізоду обмеження кровопостачання головного мозку під час хірургічного втручання на сонних артеріях.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У проспективне когортне дослідження, яке тривало в період з 01.11.2018 до 01.11.2021, увійшли 56 пацієнтів, що потребували реконструктивних хірургічних втручань на сонних артеріях. Критеріями для включення пацієнтів у дослідження були вік більше 18 р., наявність у пацієнта показань до хірургічного лікування патології каротидного басейну з приводу гемодинамічно значущого стенозу внутрішньої сонної артерії (у безсимптомних пацієнтів понад 70% або в симптомних пацієнтів понад 50%), патологічної звивистості внутрішньої сонної артерії (ВСА), а також поєднання цих причин. Усі пацієнти дали згоду на проведення дослідження. Критерієм виключення була відмова пацієнта від участі в дослідженні. Перед госпіталізацією пацієнти підлягали стандартному переліку обстежень, необхідних для цієї патології, що включали дуплексне сканування судин шиї (Mindray DC-70, КНР) та магнітно-резонансну томографію головного мозку (Philips Achieva 1,5 T, Нідерланди). У пацієнтів зі стенотичним ураженням сонних артерій виконували еверсійну ендартеректомію. У разі наявності патологічної звивистості сонних артерій виконували резекцію, реверсію, реімплантацію ВСА. Детально особливості перебігу операції описані раніше [3, 4]. У всіх випадках операцію виконували під місцевою анестезією в поєднанні з легкою аналгоседацією для можливості продуктивного контакту з пацієнтом та моніторингу неврологічних симптомів. Інтраопераційно виконували забір крові з внутрішньої яремної вени (ВЯВ) до місця впадіння вен обличчя після виділення та взяття судин «на обтяжки»

якраз перед перетисканням ВСА. Другий забір крові виконували одразу ж після закінчення основного етапу операції – пуску кровотоку зовнішньою та внутрішньою сонними артеріями. Пункцію ВЯВ виконували голкою 23G. Місце пункції не потребувало додаткового гемостазу. У жодного пацієнта не розвинувся неврологічний дефіцит як під час перетиснення, так і після пуску

кровотоку. Дослідження виконувалось з урахуванням усіх норм належної клінічної практики та положень Гельсінської декларації ВМА "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження" та було узгоджене експертною комісією Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (протокол № 1 від 17 жовтня 2018 р.).

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів

Середній вік пацієнтів, роки	55,1 (51,5-58,6)
Стать, чоловіча	40 (72%)
Двобічне ураження сонних артерій	36 (64%)
Гемодинамічно значущий стеноз ВСА	23 (41%)
Патологічна звивистість ВСА	19 (34%)
Поєднання стенозу та звивистості ВСА	14 (25%)
Перенесена ТІА	1 (1,8%)
Перенесене ГПМК за ішемічним типом	19 (34%)
Цукровий діабет 2 типу	7 (13%)
ІХС атерокардіосклероз	21 (38%)
ІХС постінфарктний кардіосклероз	7 (13%)
Постійна форма фібриляції передсердь	5 (9%)
ХОЗЛ	2 (3,6%)
Еверсійна ендартеректомія	23 (41%)
Резекція, реверсія, реімплантація ВСА	19 (34%)
Одномоментна еверсійна ендартеректомія з резекцією, реверсією, реімплантацією ВСА	14 (25%)
Поєднання з автоартеріальною пластикою гирла ВСА	1 (1,8%)
Поєднання з реадресациєю ВСА	4 (7%)
Середній час перетиснення ВСА, хв	39,19 (34,2–44,18)

Примітки: ВСА – внутрішня сонна артерія; ТІА – транзиторна ішемічна атака; ГПМК – гостре порушення ішемічного кровообігу; ІХС – ішемічна хвороба серця; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

Лабораторну частину дослідження виконували на базі клініки лабораторної діагностики Військово-медичного клінічного центру Західного регіону. Аналіз газів крові здійснювали одразу після забору крові за допомогою апарата EasyBloodGas (Medica, США), концентрацію глюкози та лактату визначали швидкісним тестом за допомогою апарата Biosen S-Line (EKF Diagnostics, ФРН). Сироватку крові, отриману шляхом центрифугування, відбирали для подальших

досліджень і зберігали за умов -20°C . Для оцінки активності синтезу NO в сироватці крові виконували спектрофотометричне визначення концентрації стабільних метаболітів NO – нітрит- та нітрат-аніонів (NO_x) [2], пероксинітриду (NOOO^-) – за вмістом новоутвореного нітрофенолу [7], а також L-аргініну (L-Arg) – за реакцією Сакагучі [5]. Для аналізу стану редокс-балансу визначали концентрацію відновленого глутатіону [9] та карбонільних груп білків [14].

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою Microsoft Excel 2010 та GraphPad Prism 5.03 (номер ліцензії GPW5-501976-RAG-1089). Для оцінки достовірності різниці застосовували U-критерій Mann-Whitney та парний критерій знакових рангів Wilcoxon [15]. Визначення взаємозв'язку між показниками виконували за допомогою рангової кореляції Spearman [8]. Критерієм достовірності слугувало значення $p < 0,05$. Дані представлені як середнє арифметичне (95% довірчий інтервал).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 2 наведено динаміку досліджуваних показників під час основного етапу хірургічного втручання, за умов одностороннього перетиснення ВСА. Виявлено достовірне зниження парціального тиску кисню в крові з ВЯВ (P_jO_2) на 8% та насичення гемоглобіну киснем (S_jO_2) на 4%, а також зростання на 4,3% концентрації глюкози, що може свідчити про порушення

співвідношення постачання та споживання енергетичних субстратів у головному мозку. Крім того, зростає концентрація NO_x на 8% та знижується концентрація $NOOO^-$ на 15% на фоні збільшення концентрації L-Arg на 11%. Достовірно зростає і концентрація карбонільних груп білків на 36% (табл. 2).

Виявлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між концентрацією карбонільних груп білків та P_jO_2 ($r = -0,5219$, (-0,7386 до -0,2074), $p = 0,0018$), а також S_jO_2 ($r = -0,5183$, (-0,7364 до -0,2027), $p = 0,002$) у крові з ВЯВ, відібраної до перетиснення ВСА. Ці дані відображають рівновагу між інтенсивністю аеробного метаболізму та ступенем активності оксидативних процесів за умов хронічної церебральної ішемії. Адже чим менша оксигенація крові у ВЯВ, тим більше кисню включається в метаболізм нервовою тканиною, що, у свою чергу, призводить до утворення карбонільних груп білків за рахунок вільнорадикальних реакцій.

Таблиця 2

Динаміка показників сироватки крові з внутрішньої яремної вени до та після інтраопераційного перетиснення внутрішньої сонної артерії (U-критерій Mann-Whitney)

Показник	До перетиснення	Після реперфузії	Похибка
P_jO_2 , мм рт. ст.	50,41 (46,95–53,87)	46,37 (43,67–49,07)	$p = 0,0025$
S_jO_2 , мм рт. ст.	78,93 (75,86–82)	75,72 (72,74–78,7)	$p = 0,0034$
Глюкоза, ммоль/л	6,138 (5,725–6,551)	6,403 (5,937–6,869)	$p = 0,0477$
Лактат, ммоль/л	1,683 (1,527–1,839)	1,784 (1,595–1,973)	$p = 0,8813$
NO_x , ммоль/л	2,575 (2,289–2,860)	2,773 (2,493–3,052)	$p = 0,0478$
$NOOO^-$, ммоль/л	0,269 (0,216–0,322)	0,228 (0,192–0,265)	$p = 0,0245$
L-аргінін, ммоль/л	4,923 (4,548–5,298)	5,463 (4,988–5,939)	$p = 0,0273$
Глутатіон, ммоль/л	0,581 (0,521–0,64)	0,576 (0,525–0,626)	$p = 0,5857$
Карбоніли білків, мкмоль/г білка	0,165 (0,136–0,195)	0,225 (0,171–0,279)	$p = 0,0121$

Не менш цікавою виглядає кореляційна залежність між концентраціями NO_x та карбонільних груп білків у крові з ВЯВ, відібраної одразу ж після періоду обмеження церебрального кровотоку ($r = 0,6588$, (0,3538 до 0,8371), $p = 0,0003$), яка свідчить про однонапрявленість та пропорційність зміни процесів синтезу NO та оксидативного пошкодження білків за час гострої транзиторної ішемії головного мозку на фоні

хронічної недостатності мозкового кровообігу, адже достовірного зв'язку в зразках крові з ВЯВ, відібраних до перетиснення ВСА отримано не було ($r = 0,3798$, (-0,021 до 0,6755), $p = 0,0556$).

Виявлено достовірний кореляційний зв'язок ($r = 0,5589$, (0,1667 до 0,7985), $p = 0,0068$) між концентрацією відновленого глутатіону до перетиснення ВСА та ступенем зміни концентрації $NOOO^-$ за час цього перетиснення (рис. 1 А). Високі

концентрації відновленого глутатіону до перетиснення ВСА свідчать про напруження оксидативних процесів як наслідок хронічної ішемії, що вимагає більшої готовності антиоксидантної системи до епізоду гострої ішемії. З потребою синтезу NO одночасно виникає потреба забезпечення антиоксидантного потенціалу для компенсації його негативних вільнорадикальних властивостей. Цей баланс формується як результат адаптації до хронічної ішемії головного мозку в пацієнтів з ураженнями сонних артерій. Помітно, що концентрація відновленого глутатіону менше 0,6 ммоль/л супроводжується тенденцією до зниження концентрації пероксинітритру за час транзиторної інтраопераційної ішемії головного мозку. Імовірно, мікроциркуляторне русло цих пацієнтів здатне компенсувати одностороннє перетиснення сонних артерій за рахунок розвинутої системи колатералей, що сформувались протягом тривалого часу.

Отримано взаємозв'язок між ступенем зміни концентрації карбонільних груп білків та

концентрацією NO_x після періоду інтраопераційної транзиторної церебральної гіперперфузії ($r=-0,5206$, $(-0,7689$ до $-0,1358)$, $p=0,0091$, рис. 1 В). Чітко простежується, що в разі зростання концентрації NO_x спостерігається тенденція до зниження або незначного коливання концентрації карбонільів у плазмі крові з ВЯВ за час перетиснення ВСА. Більш низька активність синтази NO призводить до інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення, імовірно за рахунок слабкої дилатації мікроциркуляторного русла, і як наслідок – посилення ішемії. Вищий рівень синтезу NO дозволяє компенсувати обмеження кровотоку та врегулювати кисневий метаболізм і, таким чином, нормалізувати процеси окисної модифікації білків. Ці дані підтверджують наявність регуляторних зв'язків, спрямованих на забезпечення оптимального балансу між системами продукції NO та антиоксидантного захисту в умовах церебральної ішемії.

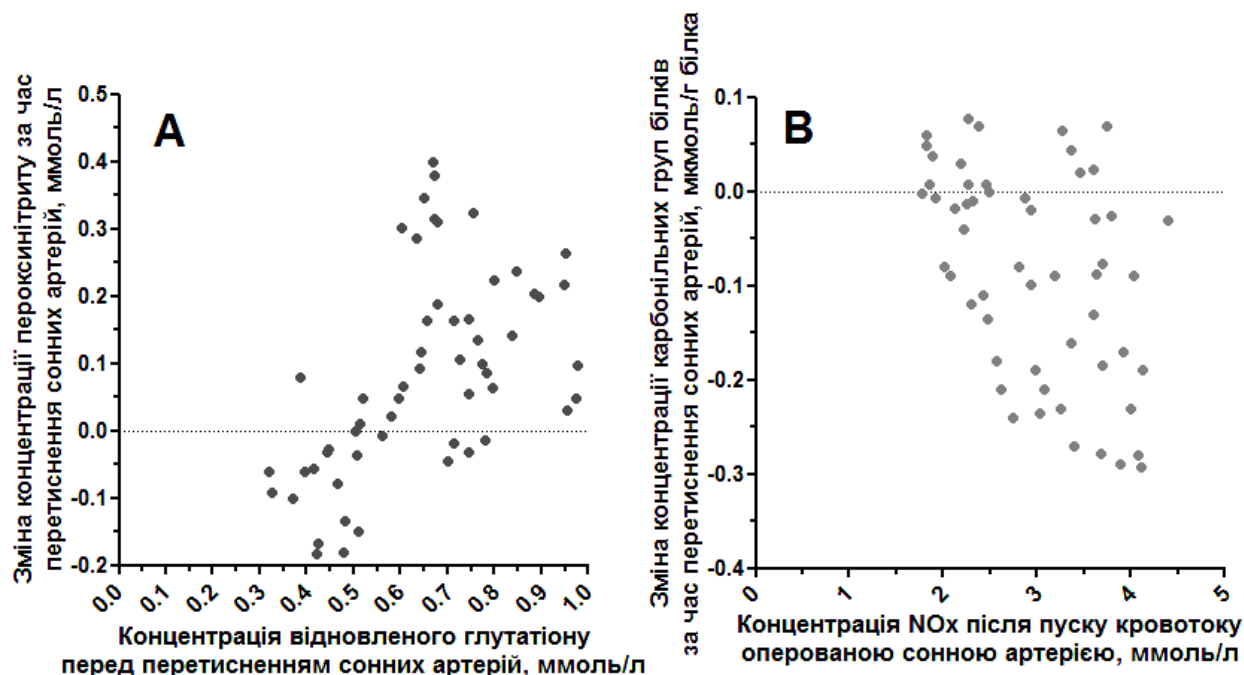


Рис. 1. Результати кореляційного аналізу між маркерами оксидативного стресу та системою синтезу оксиду азоту в крові з внутрішньої яремної вени

Незрозумілою залишалась відсутність достовірної різниці концентрації лактату за час перетиснення сонних артерій. Адже достеменно відомо, що ішемія призводить до накопичення лактату [10]. Під час більш детального аналізу була виявлена різнонаправлена динаміка концентрації цього метаболіту в крові з ВЯВ (рис. 2).

Таким чином, у разі наростання концентрації лактату на фоні тимчасового припинення кро-

вотоку сонними артеріями на стороні операції можна стверджувати про активацію анаеробних процесів, а у випадку відсутності такої динаміки – збереження нормальної метаболічної активності головного мозку. Масив пацієнтів було розподілено на 2 групи залежно від спрямованості динаміки концентрації лактату в крові з ВЯВ (табл. 3).

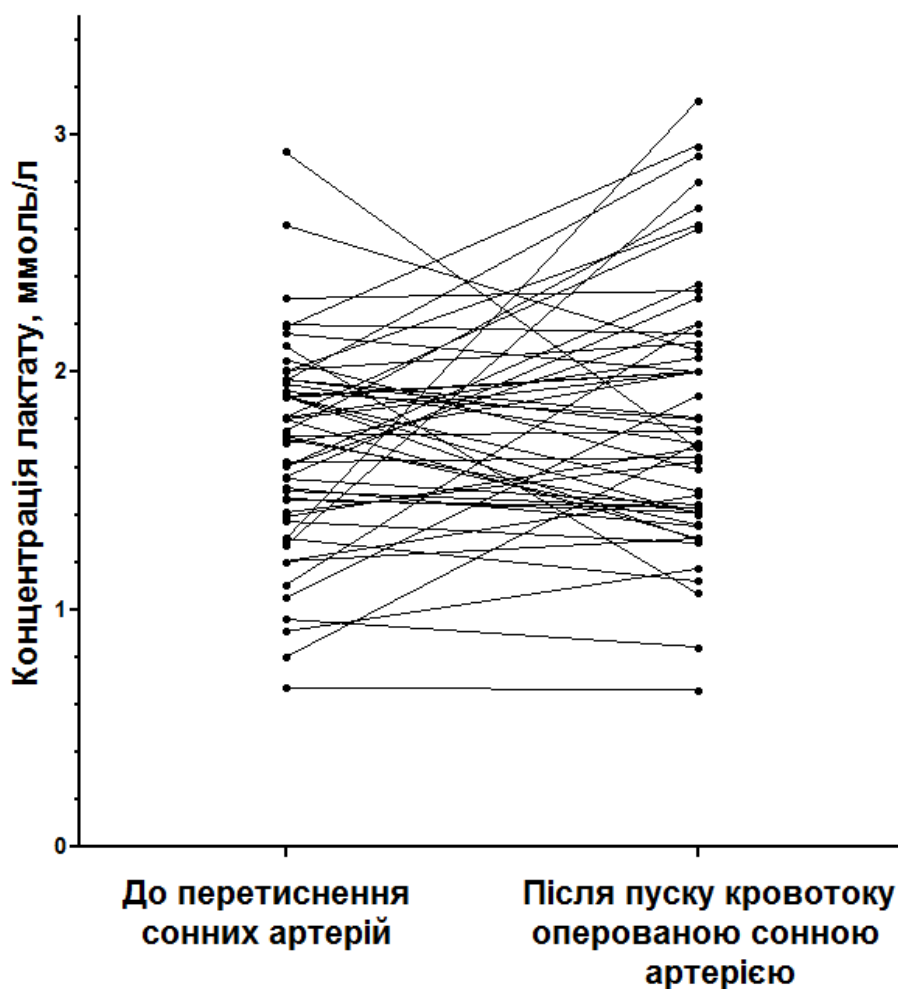


Рис. 2. Динаміка концентрації лактату в крові з внутрішньої яремної вени за час інтраопераційного перетиснення сонних артерій

У пацієнтів, у котрих не виникає зростання концентрації лактату за час інтраопераційного обмеження церебрального кровотоку каротидним басейном, достовірно знижується P_jO_2 на 12% та S_jO_2 на 6%, що свідчить про зниження перфузії головного мозку, і як наслідок – зростання екстракції кисню з крові. Значних достовірних змін показників системи NO та редокс-балансу в цій групі пацієнтів не спостерігалось, що може свідчити про хороший рівень адаптаційних механізмів, спрямованих на компенсацію гострого порушення церебрального кровотоку на фоні хронічної цереброваскулярної патології.

У групі пацієнтів з ознаками активації анаеробного метаболізму не виявлено достовірних змін вмісту кисню та концентрації глюкози за час перетиснення сонних артерій на фоні зростання концентрації лактату на 34%. Крім того, значення концентрації лактату в крові з ВЯВ після пуску кровотоку сонними артеріями на стороні операції було вищим на 45%, ніж у пацієнтів з компенсованим перебігом інтраопераційної церебраль-

ної ішемії. Добре відомо, що нервова тканина дуже вразлива до ішемії, і навіть транзитрна втрата постачання кисню та глюкози до нервових клітин може призвести до їх загибелі [10, 11]. Слід підкреслити, що лактату притаманні також і сигнальні властивості, що включають зміни в окисно-відновних та енергетичних станах, опосередковані NADH та АТФ відповідно. Останні, у свою чергу, можуть діяти як прямі або непрямі внутрішньоклітинні ефектори, модулюючи редокс- та енергозалежні механізми, які впливають на активацію NMDA рецепторів або АТФ-залежних калієвих каналів. Накопичення лактату в астроцитах супроводжується активацією експресії генів, які регулюють кількість серотонінових рецепторів, функції астроцитів та нейрогенез. Разом з цим, лактат може інгібувати експресію генів, що беруть участь у синтезі NO та передачі сигналів цАМФ. У корі головного мозку лактат здатний інгібувати зворотне захоплення простагландину E2, що може пояснювати його вазодилатативний ефект [10].

Таблиця 3

Динаміка показників сироватки крові з внутрішньої яремної вени до та після інтраопераційного перетиснення сонних артерій залежно від спрямованості динаміки лактату (U-критерій Mann-Whitney, тест Wilcoxon)

Показник	Групи	Спадання лактату, N=25		Зростання лактату, N=31	
		до перетиснення	після пуску кровотоку	до перетиснення	після пуску кровотоку
P _i O ₂ , мм рт. ст.		50,12 (45,55-54,69)	44,08 (41,22-46,94)	50,69 (45,2-56,18)	48,48 (43,96-53)
		p1<0,0001		p1=0,5009; p2=0,8577; p3=0,1605	
S _j O ₂ , мм рт. ст.		79,57 (75,31-83,83)	74,87 (71,4-78,34)	78,31 (73,62-83)	76,51 (71,53-81,49)
		p1=0,0003		p1=0,509; p2=0,6511; p3=0,3181	
Глюкоза, ммоль/л		6,133 (5,549-6,716)	6,258 (5,581-6,935)	6,142 (5,518-6,765)	6,537 (5,855-7,22)
		p1=0,432		p1=0,0851; p2=0,9458; p3=0,6404	
Лактат, ммоль/л		1,759 (1,553-1,964)	1,46 (1,316-1,605)	1,581 (1,422-1,741)	2,12 (1,923-2,317)
		p1<0,0001		p1<0,0001; p2=0,1931; p3<0,0001	
NO _x , ммоль/л		2,859 (2,402-3,317)	2,871 (2,409-3,332)	2,337 (1,977-2,697)	2,695 (2,316-3,074)
		p1=0,5699		p1=0,0186; p2=0,0553; p3=0,5788	
NOOO ⁻ , ммоль/л		0,226 (0,164-0,287)	0,187 (0,137-0,237)	0,305 (0,221-0,389)	0,263 (0,213-0,313)
		p1=0,2439		p1=0,0411; p2=0,0772; p3=0,6473	
L-аргінін, ммоль/л		5,049 (4,331-5,766)	5,322 (4,585-6,060)	4,822 (4,401-5,244)	5,568 (4,887-6,248)
		p1=0,6496		p1=0,0094; p2=0,5241; p3=0,572	
Глутатіон, ммоль/л		0,551 (0,457-0,644)	0,532 (0,453-0,61)	0,609 (0,527-0,691)	0,615 (0,55-0,68)
		p1=0,5321		p1=0,8617; p2=0,3139; p3=0,113	
Карбоніли, мкмоль/г білка		0,165 (0,119-0,21)	0,239 (0,138-0,34)	0,166 (0,124-0,208)	0,216 (0,148-0,285)
		p1=0,2163		p1=0,007; p2=0,8619; p3=0,8974	

Примітки: p1 – імовірність похибки різниці показників у динаміці (тест Wilcoxon), p2 та p3 – імовірність похибки різниці показників між групами пацієнтів до перетиснення та після відновлення кровотоку ВСА відповідно (U-критерій Mann-Whitney).

Достовірних змін зазнають також показники NO-синтазного шляху за час інтраопераційного перетиснення ВСА у цій групі пацієнтів. Зростання концентрації NO_x на 15% та зниження концентрації NOOO⁻ на 14% свідчить на користь інтенсифікації синтезу NO для покращення мікроциркуляції та одночасного зменшення його участі

у вільнорадикальних реакціях. Достовірне зростання концентрації аргініну на 15% за умов стимуляції синтезу NO під час ішемії можливе внаслідок інтенсифікації зворотного перетворення цитруліну в аргінін, а також інгібування аргінази в ендотеліальних клітинах та астроцитах [6].

Інтенсифікація вільнорадикальних процесів за час інтраопераційного обмеження церебрального кровотоку виникає в пацієнтів, у котрих концентрація лактату зростала, що підтверджується зростанням концентрації білкових карбонілів на 30% за час перетиснення ВСА. Оксидативний стрес є одним з механізмів пошкодження нейронів та виникає за рахунок ішемії-реперфузії, проте також відомо про участь активних форм кисню в процесах сигнальної трансдукції. Доведено, що пероксид водню є вагомим регулятором, який підтримує ріст аксонів та проліферацію нейронів у разі їх пошкодження. Недавні дослідження продемонстрували важливість його продукції мітохондріями астроцитів для регуляції обміну вуглеводів, ліпідів та амінокислот [13].

Збереження концентрації відновленого глутатіону на фоні інтраопераційного обмеження церебрального кровотоку каротидним басейном найімовірніше пов'язане з активацією пентозофосфатного шляху, адже за умов ішемії цей метаболічний шлях не порушується, оскільки стійкий до нестачі метаболічної енергії [10]. Експериментально показано, що в разі ішемічно-реперфузійного пошкодження знижується концентрація внутрішньоклітинного глутатіону за рахунок знешкодження супероксид-аніону шляхом прямої реакції з утворенням окисненого глутатіону, який є токсичним для нейронів і виводиться в позаклітинний простір, де можливе його відновлення глутатіонредуктазою [16]. У зв'язку зі значною плейотропією активних форм кисню, їх роль у якості фізіологічних сигнальних агентів важко визначити з точки зору простих причинно-наслідкових зв'язків [13].

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з хронічним порушенням кровотоку сонними артеріями активність процесів вільнорадикального окиснення білкових молекул пропорційна до ступеня югулярної гіпоксемії.
2. Незважаючи на відсутність клінічних ознак церебральної ішемії (неврологічного дефіциту),

під час інтраопераційного однобічного перетиснення сонних артерій пацієнти по-різному його переносять.

3. У частини пацієнтів активується анаеробний метаболізм з продукцією лактату та посиленням вільнорадикальних процесів пропорційно до інтенсифікації синтезу оксиду азоту, але зі зниженням продукції пероксинітриду на фоні активації молекулярних механізмів підвищення рівня L-аргініну та відновленого глутатіону. В інших – спостерігається посилення екстракції кисню з крові без активації синтезу оксиду азоту та розвитку оксидативного стресу, що вказує на добрі адаптаційні резерви до різкого обмеження кровотоку каротидним басейном.

Подальші дослідження потребують пошуку прогностичних маркерів метаболічної відповіді на інтраопераційне перетиснення сонних артерій з метою запобігання можливих ускладнень хірургічного лікування патології сонних артерій.

Внески авторів:

Ступницький М.А. – концептуалізація, методологія, курація даних, формальний аналіз, написання – початковий проєкт, написання – рецензування та редагування;

Сироїд М.В. – концептуалізація, методологія, ресурси;

Думченко О.І. – методологія, ресурси, курація даних, написання – рецензування та редагування;

Денисенко Н.В. – концептуалізація, методологія, ресурси, курація даних, формальний аналіз, написання – початковий проєкт, написання – рецензування та редагування;

Федевич Ю.М. – концептуалізація, методологія, написання – початковий проєкт.

Фінансування. Робота виконана за підтримки Військово-медичного клінічного центру Західного регіону та Львівського національного медичного університету.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Wang ZW, Pohorielov OV, Bobokalo SV, Baranenko OM, Chun L. [Effects of dihydroquercetin (DHQ “P” drops) in patients with previous transitory ischemic attacks associated with visual disorders]. *Medicini perspektivi*. 2020;25(4):81-7. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221234>
2. Kiselyk IO, Lootsyk MD, Shevchenko LYU. [Features of determination of nitrates and nitrites in blood of patients with viral hepatitis and jaundice of other etiology]. *Laboratory diagnostics*. 2001;3:43-5. Ukrainian.
3. Syroid MV, Vojtanovsky IM, Martynyuk OI, Malysky VYe, Maykut VM, Pavchak RM, et al. [Repeated surgery of the extracranial arteries]. *Scientific bulletin of Uzhhorod university series medicine*. 2020;1(61):93-5. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.24144/2415-8127.2020.61.93-95>
4. Syroid MV, Vojtanovsky IM, Tytyuk VA, Malysky VYe, Pavchak RM. [Peculiarities of separation and reconstruction of carotid arteries at their atherosclerotic lesion]. *Scientific bulletin of Uzhhorod university series medicine*. 2012;3(45):109-13. Ukrainian.

5. Abergas ADC, Aleria MCQ, Elio AEM, et al. Comparative Analysis of Arginine Content of Three Commercially Available Baby Formula in the Philippines using Multiple Point Standard Addition Method. *International Proceedings of Chemical, Biological and Environmental Engineering*. 2012;49:198-202. doi: <https://doi.org/10.7763/PCBEE.2012.V49.39>
6. Ahmad AS, Shah ZA, Doré S. Protective Role of Arginase II in Cerebral Ischemia and Excitotoxicity. *Journal of Neurology and Neuroscience*. 2016;7:88. doi: <https://doi.org/10.21767/2171-6625.100088>
7. Alnakshbandi AA, Al-Nimer MSM, Alhassani AN. High serum peroxynitrite level is an early effect of chronic cigarette smoking. *Saudi Journal for Health Sciences*. 2012;1:139-42. doi: <https://doi.org/10.4103/2278-0521.106083>
8. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 7: Correlation and regression. *Critical Care*. 2003;7:451-9. doi: <https://doi.org/10.1186/cc2401>
9. Giustarini D, Fanti P, Matteucci E, et al. Micro-method for the determination of glutathione in human blood. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2014;964:191-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.02.018>
10. Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the brain: From metabolic end-product to signalling molecule. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018;19:235-49. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.19>
11. Menon B, Ramalingam K, Kumar R. Evaluating the Role of Oxidative Stress in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2020;11:156-9. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402675>
12. Sabadashka M, Nagalievska M, Sybirna N. Tyrosine nitration as a key event of signal transduction that regulates functional state of the cell. *Cell biology international*. 2021;45(3):481-97. doi: <https://doi.org/10.1002/cbin.11301>
13. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020;21:363-83. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
14. Weber D, Davies MJ, Grune T. Determination of protein carbonyls in plasma, cell extracts, tissue homogenates, isolated proteins: Focus on sample preparation and derivatization conditions. *Redox Biology*. 2015;5:367-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.06.005>
15. Whitley E, Ball J. Statistics review 6: Nonparametric methods. *Critical Care*. 2002;6:509-13. doi: <https://doi.org/10.1186/cc1820>
16. Won SJ, Kim J, Cittolin-Santos GF, et al. Assessment at the Single-Cell Level Identifies Neuronal Glutathione Depletion As Both a Cause and Effect of Ischemia-Reperfusion Oxidative Stress. *Journal of Neuroscience*. 2015;35:7143-52. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4826-14.2015>

Стаття надійшла до редакції
16.02.2022

