

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНОЙ ЛИМФЕДЕМОЙ И СПОСОБЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Д.А. Максаев

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Проведен анализ публикаций отечественной и зарубежной литературы и представлен обзор, посвященный дисфункции эндотелия у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей. Все больше внимания уделяется состоянию эндотелия при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе и при лимфедеме, поскольку нарушение лимфатического оттока тесно связано не только со структурными изменениями лимфатической системы, но и ее функциональным состоянием. Несмотря на проводимые исследования до сих пор не существует универсальной концепции патогенеза лимфедемы. Дальнейшее изучение основ развития и прогрессирования патологии лимфатической системы важно для формирования алгоритмов эффективной патогенетической коррекции и повышения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: лимфедема; лимфостаз; эндотелиальная дисфункция; эндотелий; окислительный стресс; антиоксиданты; окисление липидов.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SECONDARY LYMPHEDEMA AND METHODS OF ITS CORRECTION (LITERATURE REVIEW)

R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, D.A. Makshev

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Analysis of Russian and international publications is carried out, and a review is presented concerning dysfunction of the endothelium in patients with secondary lymphedema of lower limbs. Increasing attention is given to the condition of endothelium in diseases of cardiovascular system including lymphedema, since impairment of lymph outflow is closely associated not only with structural alterations of the lymphatic system, but also with its functional condition. Despite the research being conducted, no universal concept of the pathogenesis of lymphedema has been created so far. A further study of the basis of development and progression of pathology of lymphatic system is important for elaboration of algorithms of the effective pathogenetic correction and improvement of the quality of life of patients.

Keywords: lymphedema; lymphostasis; endothelial dysfunction; endothelium; oxidative stress; antioxidants; lipid oxidation.

Отечный синдром, встречающийся в медицинской практике, является частой

патологией [1]. Одной из причин является хроническая недостаточность лимфатиче-



ской системы конечностей, характеризующаяся нарушением лимфатического оттока, что при длительном существовании приводит к развитию и прогрессированию лимфедемы [1-3]. Лимфедема – хроническое, полиэтиологическое, врожденное или приобретенное заболевание, характеризующееся стойким прогрессирующим отеком, за счет скопления жидкости с высоким содержанием белка в интерстициальном пространстве подкожно-жировой клетчатки, вследствие нарушения лимфооттока. При прогрессировании сопровождается уплотнением кожи, заметным утолщением конечностей, в дальнейшем приводит к образованию язв и развитию слоновости [4-7].

По эпидемиологическим данным в общей структуре сосудистой патологии лимфедема занимает около 12% пациентов [7,8]. По данным ВОЗ, в мире около 300 млн человек страдают различными формами лимфедемы [9]. У 30 млн выявляют вторичную форму лимфедемы, обусловленную приобретенными органическими и функциональными нарушениями лимфооттока [10-12]. Примерно, у каждого десятого, обратившегося к врачу, пациента с жалобами на отек нижних конечностей выявляется лимфедема [13].

По статистике 96% всех пациентов – это люди до 65 лет, осуществляющие трудовую деятельность. Больные за медицинской помощью чаще обращаются поздно, когда уже развиваются осложнения – слоновость, лимфорея, трофические изменения кожи. Резистентная к терапии лимфедема и ее осложнения приводят к снижению качества жизни пациентов и ограничению в повседневной деятельности, что является социально-экономической проблемой [14-16].

Проблема современного и результативного лечения нарушений лимфооттока по сей день остается актуальной для современной лимфологии и ангиологии, несмотря на проводимые научные исследования и многочисленные публикации. Сохраняется много нерешенных проблем теоретического и практического характера,

до сих пор не существует универсальной теории патогенеза. В литературе выделяют различные по значимости патогенетические факторы, играющие роль в развитии лимфедемы, но их приоритетность оценивается спорно. Актуальность изучения патогенетических механизмов развития и прогрессирования лимфедемы, а также принципов патогенетического лечения объясняется, прежде всего, широкой распространенностью, резистентностью к терапии, а также инвалидизацией от этого заболевания [17]. Исследование патогенетических механизмов заболеваний с целью разработки методов фармакологической коррекции этих состояний в настоящее время вызывает все больший интерес.

С позиции сегодняшних данных российских и зарубежных ученых в последние годы все большее значение отдается роли дисфункции эндотелия, как о ведущем патофизиологическом механизме развития и прогрессирования многих заболеваний сосудистой системы [18-22]. Уделяют внимание состоянию эндотелия и при лимфедеме, поскольку нарушение лимфатического оттока тесно связано не только со структурными изменениями лимфатической системы, но и ее функциональным состоянием [12,23]. К наиболее вероятным механизмам развития дисфункции эндотелия относится повреждение эндотелиальных клеток в условиях оксидативного стресса и ишемического повреждения, формирование провоспалительного статуса, нарушение процессов вазоконстрикции и вазодилатации вследствие образования свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [20,24]. Оксидативный стресс представляет собой дисбаланс между продукцией свободных радикалов и механизмами антиоксидантной защиты, являясь патогенетической основой изменения проницаемости клеточных мембран, что в свою очередь приводит к тяжелым нарушениям клеточного метаболизма и существенным изменениям гомеостаза [25,26]. Клеточные мембраны в результате повре-

ждаются, при морфологических исследованиях в них выявляются следующие патологические процессы: деполяризация, деструкция, воспаление, пролиферация, ремоделирование, гипертрофия, апоптоз и некроз [27,28]. По содержанию малонового диальдегида (МДА), являющегося конечным продуктом ПОЛ, можно сделать вывод об активности процессов свободно-радикального окисления [29]. В организме человека существуют антирадикальные защитные механизмы, роль которых выполняют ферменты. Один из главных ферментов – супероксиддисмутаза (СОД), катализирующая превращение супероксид-аниона в перекись водорода и молекулярный кислород. Нарушение механизмов регуляции процессов свободнорадикального окисления, сопровождающихся массивным выбросом свободных радикалов, приводит к повреждению клеточных мембран. Именно эта концепция повреждения является общепризнанной теорией неспецифического повреждения при самых различных заболеваниях [30,31].

Эндотелий лимфатических сосудов отличается от кровеносных более тонкими эндотелиоцитами, лежащими на прерывистой базальной мембране или вовсе без нее. Поверхность клеток, обращенная к интерстицию, более гладкая, за исключением мест, где к плазмалемме фиксируются микрофибриллы, названные якорными филаментами [32].

У больных, страдающих сердечно-сосудистой патологией, оценка изменений основных параметров в системе ПОЛ является важным для изучения вопросом, диктующим проведения морфологических, биохимических и функциональных методов исследования. Преимущественно изучается эндотелий, дисфункция и способы ее коррекции при патологии артериальной и венозной систем. В работах последних нескольких лет доказана патогенетическая роль ПОЛ биомембран, состояния про- и антиоксидантной систем в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы (облитерирующий атеросклероз артерий

нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и многие другие), канцерогенеза, вирусных и бактериальных инфекций, хронического воспаления [19]. Функциональная диагностика эндотелиальной дисфункции у пациентов с лимфедемой, как и сам вопрос функционирования эндотелия при патологии лимфатической системы мало освещен в литературе [23]. В отечественной литературе нет научных исследований, сообщающих об активности ключевых ферментов, катализирующих в организме человека специфические реакции образования активных кислородных радикалов, и активности продуктов ПОЛ, при заболеваниях лимфатической системы, в частности – лимфедемы. Речь идет о таких ферментах как СОД, каталаза (КАТ), глутатионпероксидаза (ГП), МДА. Более того, практически отсутствуют исследования, посвященные изучению биохимических реакций лимфатических сосудов и организма в целом при лимфедеме. А также нет работ, посвященных динамике ПОЛ в различные сроки после начала консервативного и оперативного лечения лимфедемы. Лимфедема развивается из-за ограниченной транспортной емкости лимфатических сосудов, что приводит к увеличению интерстициального объема и увеличению интерстициального осмотического давления. Наиболее важными патологическими изменениями лимфатических сосудов и интерстициальной ткани являются: расширение лимфатических капилляров, морфологическое и функциональное повреждение эндотелиальных клеток, склероз лимфатических узлов коллектора и уменьшение количества клеток гладкой мускулатуры лимфоцитов [33,34]. В этих условиях в лимфатических сосудах может возникать серьезный региональный дефицит кислорода, за которым следует период реперфузии. Поэтому лимфедему можно рассматривать как «патологическую» модель повреждения ткани, связанную с синдромом ишемии-реперфузии. Из этих изменений следует усиленное образование активных форм кислорода и ускоре-

ние процессов ПОЛ в лимфатическом сосуде и интерстициальной ткани [35].

Исследователи под руководством Armstead полагают, что гипоксически-ишемические процессы в лимфатических сосудах могут активировать фосфолипазу А₂, за этим следует деструкция мембранных фосфолипидов, приводящая к накоплению арахидоновой кислоты в тканях. Одновременно активируется циклооксигеназа, что приводит к образованию простагландинов и свободных радикалов [36].

Bruns, Werner Siems и соавторы предположили, что окислительный стресс может способствовать развитию лимфедемы и последующему повреждению тканей, а антиоксидантные соединения кумаринового и флавоноидного типов уменьшают отек во всех типах лимфедемы [35,37].

В некоторых биохимических исследованиях, описываемых Werner Siems в сыворотке крови у пациентов с лимфедемой обнаружены высокие исходные уровни МДА и белковых карбониллов, по сравнению с контрольной группой, что в свою очередь является показателем тяжелого предшествующего окислительного стресса и ПОЛ [35,38].

Экспериментальные работы по моделированию лимфедемы доказали, что оксидативный стресс играет роль в патологических механизмах хирургически индуцированной лимфедемы [36].

И.Н. Щербинин проводил работы по определению маркеров проокислительных реакций и антиокислительной системы защиты в эритроцитах и плазме крови у пациентов с лимфедемой после липосакции с озоном и подкожного дренирования в сравнении с пациентами, которым выполнено наложение лимфо-венозного анастомоза. В результатах он показал повышение содержания МДА у пациентов с лимфедемой, в свою очередь это подтверждает гипотезу, что процессы ПОЛ активно протекают в хронической лимфедематозной ткани [39].

Антиоксиданты в организме человека ответственны за защиту клеток от окисли-

тельного стресса, а именно, превращение свободных радикалов ферментами СОД, КАТ и ГП [40]. Исходя из патогенетических основ развития и прогрессирования вторичной лимфедемы необходимость направленного фармакологического антиоксидантного воздействия на процессы образования свободных радикалов не вызывает сомнений. По данным литературы к фармакологическим средствам, которые способны оказывать влияние на процессы ПОЛ и обладать антиоксидантной активностью, относятся витамин Е и флавоноиды, а именно диосмин и гесперидин [41,42].

Витамин Е – лекарственный препарат, обладающий антиоксидантным и антирадикальным эффектами. Известно, что механизм антиоксидантного действия токоферола заключается в передаче атома водорода с молекулы токоферола на пероксильный радикал и синтезом гидроперекиси. При увеличении содержания витамина в крови увеличивается антирадикальное свойство [43]. Также Витамин Е вступает в реакцию с перекисными радикалами основных жирных кислот, составляющими мембран клеток, синглетным кислородом, ингибирует радикалы аминокислот, предохраняет клетки от альтерации, вызванной КО-радикалами [44]. Витамин Е относится к группе жирорастворимых витаминов и в свою очередь имеет мембранотропные свойства и способствует стабилизации мембран клеток [45,46]. Существенная роль этого свойства заключается в поддержании непрерывности длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот в клеточных мембранах и реализации их биологической функции [47]. Имеются работы, позволяющие оценить эффекты препарата при ряде заболеваний человека. Научные исследования свидетельствуют об антиоксидантной активности α -токоферола в условиях *in vivo* на различных биологических моделях [48].

По заключению известного биохимика А. Ленинджера [49], в клетках человека в обычных условиях самоокисление ненасыщенных жирных кислот полностью за-

торможено благодаря наличию витамина Е. Тот факт, что ПОЛ, инициируемое в гидрофобном пространстве клеточных мембран, способно прерываться витамином Е, подтверждают и другие биохимики.

Флавоноиды – группа природных лекарственных средств, в состав которых входит хромановое ядро токоферолов. Антиоксидантный эффект флавоноидов определяется присутствием ОН-заместителей. Основными фармакологическими свойствами группы являются: ингибирование ПОЛ, разрушение супероксидного и гидроксильного радикалов, повышение резистентности стенок капилляров [50-52]. Флавоноиды встраиваются в мембраны клеток, снижают подвижность липидов, в результате чего тормозит эффективность взаимодействия пероксильных радикалов с новыми липидными молекулами [53].

Гесперидин – флавоноид, структурная основа которого имеет две ОН-группы. Научно подтверждены его следующие свойства: нейропротекторные, противовоспалительные, антиаритмические, противоишемические, антипролиферативные эффекты, а также возможность подавлять карциногенез и гликолиз [54-56]. Проявляя антиоксидантные свойства гесперидин увеличивает активность СОД, КАТ, ослабляет активность глутатионаксидазы, нормализует уровень ГП и глутатионредуктазы, подавляет образование ТБК-активных продуктов ПОЛ [55,57].

Одно из лидирующих мест занимают препараты микронизированной очищенной фракции флавоноидов (МОФФ), ввиду их высокой биодоступности [58,59]. МОФФ повышает венозный тонус, обладает ангиопротекторными свойствами, улучшает лимфатический дренаж [60,61], снижает экспрессию молекул адгезии [62], препятствует активации, миграции и адгезии лейкоцитов на капиллярном уровне [63]. Это приводит к уменьшению выско-

бождения воспалительных радикалов, простагландинов и тромбосана. Антиоксидантные свойства, достигаются путём уменьшения количества свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на биологические мембраны, провоцируя развитие эндотелиальной дисфункции [64]. Известны следующие основные клинические эффекты микронизированной очищенной фракции флавоноидов: улучшение микроциркуляции: угнетение выработки молекул адгезии [65], препятствует адгезии лейкоцитов и / или их миграции, ингибирует образование свободных радикалов [66], макрофагов, тормозит синтез простагландина E2 или F2 и тромбосана В2 ингибирует увеличение микрососудистой проницаемости, индуцированной ишемией [67] и гистамин, брадикинин, лейкотриен В4 при ишемии либо реперфузии снижение апоптоза паренхиматозных клеток, ингибирует тромбоцитарную активность [68] (in vitro); лимфотропный: повышает сократимость лимфатических сосудов в лабораторных условиях [69], улучшает лимфатический дренаж [70], снижает концентрацию белка в ткани и фибробластов при лимфостазе [71].

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что свободнорадикальные процессы могут быть вовлечены в патогенетические механизмы развития и прогрессирования лимфедемы. Однако конкретная роль окислительного стресса в этом состоянии остается до конца неясной. Современное состояние проблемы оказания медицинской помощи пациентам с вторичной лимфедемой нижних конечностей диктует о необходимости расширения знаний о молекулярных патогенетических механизмах развития и прогрессирования заболевания для обеспечения новых перспектив лечения.

Литература

1. Мышенцев П.Н., Сушков С.А., Каторкин С.Е.,

и др. Диагностика лимфедемы конечностей // Флебология. 2017. №4. С. 228-235. doi:10.17116/

- flebo2017114228-236
2. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мнихович М.В., и др. Эндотелиотропные эффекты микронизированной очищенной фракции флавоноидов при различных экспериментальных моделях венозной эндотелиальной дисфункции // *Флебология*. 2014. №4. С. 29-36.
 3. Бернанд К. Этиология и генетика лимфедемы // *Вестник лимфологии*. 2006. №1. С. 5-6.
 4. Макарова В.С. Первичная и вторичная врожденная лимфедема у детей // *Вестник лимфологии*. 2014. №4. С. 29-37.
 5. Коспанов Н.А. Клинический протокол диагностики и лечения лимфостаза (Республика Казахстан). 2015.
 6. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Жеребятъева С.Р., и др. Операции на сосудах. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
 7. Покровский А.В. Клиническая ангиология. М.: Медицина; 2004.
 8. Каторкин С.Е., Сушков С.А., Мышенцев П.Н., и др. Лимфедема нижних конечностей: диагностика и лечение. М.: ФОРУМ; ИНФРА-М; 2017.
 9. Casley-Smith J.R., Piller N.V. The mode of action of coumarin and related compounds in the treatment of lymphedema // *Clodius L. Lymphedema*. Stuttgart: Thieme; 1977. P. 33-41.
 10. Бадтиева В.А., Апханова Т.В. Лимфедема нижних конечностей: современные аспекты комплексного консервативного лечения // *Флебология*. 2010. №3. С. 55-60.
 11. Foldi M., Foldi E., Kubik S. *Lehurbuch der Lymphologie*. Auflage: Urban & Fisher; 2005.
 12. Фионик О.В., Бубнова Н.А., Петров С.В., и др. Лимфедема нижних конечностей: алгоритм диагностики и лечения // *Новости хирургии*. 2009. Т. 17, №4. С. 49-64.
 13. Золотухин И.А. Лимфедема нижних конечностей в клинической практике: возможности диагностики и лечения // *Справочник поликлинического врача*. 2006. №3. С. 93-97.
 14. Повещенко А.Ф., Нимаев В.В., Любарский М.С., и др. Медицинские и генетические аспекты лимфедемы // *Медицинская генетика*. 2010. Т. 9, №9. С. 3-9.
 15. Кириенко А.И., Кошкин В.М., Богачев В.Ю., ред. *Амбулаторная ангиология. Руководство для врачей*. М: Литтерра; 2007.
 16. Tretbar L.L., Morgan C.L., Lee V.B., et al. *Lymphedema. Diagn Treatment*: Springer; 2007.
 17. Андрианов О.В., Шахсуварян С.Б., Сидоров Д.Б., и др. Хронический лимфатический отек верхней и нижней конечности проблемы реабилитации // *ФМБА России*. 2012.
 18. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *Международный медицинский журнал*. 2001. Т. 7, №3. С. 202-208.
 19. Калинин Р.Е. Состояние про- и антиоксидантной систем у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей до и после оперативного вмешательства // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2005. №1-2. С. 78-83.
 20. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Эндотелиальная дисфункция и способы ее коррекции при облитерирующем атеросклерозе. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
 21. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2012. Т. 19, №4. С. 151-157.
 22. Шляхтунов Е.А., Луд Н.Г., Солодков А.П., и др. Особенности функции эндотелия при вторичной лимфедеме верхней конечности у больных раком молочной железы // *Вестник ВГМУ*. 2010. Т. 9, №2. С. 1-15.
 23. Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума) // *Consilium Medicum. Хирургия*. (Прил.) 2008. №1. С. 3-11.
 24. Табаров М.С., Тоштемирова З.М., Саидмурадова Р.А., и др. Физиология и патология эндотелия // *Вестник Авиценны*. 2012. №2(51). С. 196-202.
 25. Guzik T.J., Harrison D.G. Vascular NADPH oxidases as drug targets for novel antioxidant strategies // *Drug Discovery Today*. 2006. Vol. 11-12. P. 524-526.
 26. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // *Казанский медицинский журнал*. 2015. Т. 96, №4. С. 659-665. doi:10.17750/KMJ2015-659
 27. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплимента. Витебск: ВГМУ; 1999.
 28. Небылицин Ю.С., Сушков С.А., Солодков А.П., и др. Дисфункция эндотелия при острой и хронической венозной недостаточности // *Новости хирургии*. 2008. Т. 16, №4. С. 141-163.
 29. Migliacci R., et al. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism // *Haematologica*. 2007. Vol. 92, №6. P. 812-818.
 30. Дзуева Э.И. Влияние дикверитина на интенсивность перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом при лечении грибкового поражения ногтей // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2003. №4. С. 11-13.
 31. Roque M., et al. Mouse model of femoral artery denudation injury associated with the rapid accumulation of adhesion molecules on the luminal surface and recruitment of neutrophils // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol*. 2000. Vol. 20, №2. P. 335-342.
 32. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия

- (обзор) // Артериальная гипертензия. 2017. Т. 23, №2. С. 88-102. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102
33. Ting-Chen Chang, Yih-Huei Uen, Cheng-Hung Chou, et al. The role of cyclooxygenase-derived oxidative stress in surgically induced lymphedema in a mouse tail model // *Pharmaceutical biology*. 2013. Vol. 5. P. 573-580. doi:10.3109/13880209.2012.749923
34. Knight K.R., Collopy P.A., McCann J.J., et al. Protein metabolism and fibrosis in experimental canine obstructive lymphedema // *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1987. Vol. 110, №5. P. 558-566.
35. Siems W.G., Brenke R., Beier A., et al. Oxidative stress in chronic lymphoedema // *Q. J. Med.* 2002. №95. P. 803-809.
36. Ting-Chen Chang, Yih-Huei Uen, Cheng-Hung Chou, et al. The role of cyclooxygenase-derived oxidative stress in surgically induced lymphedema in a mouse tail model // *Pharmaceutical Biology*. 2013. Vol. 51, №5. P. 573-580. doi:10.3109/13880209.2012.749923
37. Bruns F., Mücke O., Bremer M. Current status of selenium and other treatments for secondary lymphedema // *The journal of supportive oncology*. 2003. Vol. 1, №2. P. 121-130.
38. Lee B.B., Andrade M., Antignani P.M., et al. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013 // *International Angiology: a journal of the International Union of Angiology*. 2013. Vol. 32, №6. P. 541-574.
39. Щербинин И.Н. Показатели перекисного окисления липидов при комбинированном малоинвазивном хирургическом лечении лимфедемы конечностей // *Журнал «медико-социальные проблемы семьи»*. 2011. Т. 16, №1. Доступно по: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35809>. Ссылка активна на 14.05.19.
40. Roussin A. Effective management of acute deep vein thrombosis: direct oral anticoagulants // *International Angiology*. 2015. Vol. 34(1). P. 16-29.
41. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., и др. Возможности фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами диосмина с позиции функционального состояния эндотелия // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015. №21 (3). С. 91-97.
42. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., и др. Влияние венотонизирующих препаратов на функциональное состояние эндотелия при лечении варикозной болезни вен нижних конечностей. В кн.: *Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: материалы X Юбилейной Международной научно-практической конференции*; 1 июня 2018. Витебск; 2018. С. 218-221.
43. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА; 2008.
44. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике. СПб.: ЭЛБИ; 2003.
45. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина; 1990.
46. Казимирко В.К., Иваницкая Л.Н., Кутовой В.В., и др. Перекисное окисление липидов: противоречия проблемы // *Український ревматологічний журнал*. 2014. №3(57). С. 13-17.
47. Traber M.G., Atkinson J. Vitamin E, Antioxidant and Nothing More // *Free Radic Biol Med*. 2007. №43(1). P. 4-15.
48. Булгаков С. Витамин Е – высокоэффективный антиоксидант // *Врач*. 2007. №8. С. 44-47.
49. Ленинджер А. Основы биохимии: в 3-х т. М.: Мир; 1985.
50. Lemanska K., Szymusiak H., Tyrakowska B., et al. The influence of pH on antioxidant properties and the mechanism of antioxidant action of hydroxyflavones // *Free Radic. Biol. Med*. 2001. №31(7). P. 869-881.
51. Sakihama Y., Cohen M.F., Grace S.C., et al. Plant phenolic antioxidant and prooxidant activities: phenolics-induced oxidative damage mediated by metals in plants // *Toxicology*. 2002. Vol. 177(1). P. 67-80.
52. Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы // *Успехи физиологических наук*. 2012. Т. 43, №1. С. 75-94.
53. Amić D., Lucić B. Reliability of bond dissociation enthalpy calculated by the PM6 method and experimental TEAC values in antiradical QSAR of flavonoids // *Bioorg. Med. Chem*. 2010. Vol. 18 (1). P. 28-35.
54. Aranganathan S., Selvan J.P., Sangeetha N., et al. Modulatory efficacy of hesperetin (citrus flavanone) on xenobiotic-metabolizing enzymes during 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis // *Chem. Biol. Interact*. 2009. Vol. 180 (2). P. 254-261.
55. Choi E.J., Ahn W.S. Neuroprotective effects of chronic hesperetin administration in mice // *Arch. Pharm. Res*. 2008. Vol. 31(11). P. 1457-1462.
56. Gandhi C., Upaganalawar A., Balaraman R. Protection against in vivo focal myocardial ischemia/reperfusion injury-induced arrhythmias and apoptosis by hesperidin // *Free. Radic. Res*. 2009. Vol. 43(9). P. 817-827.
57. Kamaraj S., Ramakrishnan G., Anandakumar P., et al. Antioxidant and anticancer efficacy of hesperidin in benzo(a)pyrene induced lung carcinogenesis in mice // *Invest New Drugs*. 2009. Vol. 27(3). P. 214-222.
58. Bergan J.J., Geert W., Schmid Schönbein. Therapeutic approach to chronic venous insufficiency and its complications: place of Daflon 500 mg // *Angiology*. 2001. Vol. 52. P. 43-47.

59. Labrid M. Pharmacologic properties of Daflon 500 mg // *Angiology*. 1994. Vol. 45, №6. P. 524-530.
60. Bergan J.J. Chronic venous insufficiency and the therapeutic effects of Daflon 500 mg // *Angiology*. 2005. Vol. 56. P. 21-24.
61. Ramelet A.A. Daflon 500 mg: symptoms and edema: clinical update // *Angiology*. 2005. Vol. 56. P. 25-31.
62. Subramani S., Pari L. Ameliorative effect of diosmin, a citrus flavonoid against streptozotocin-nicotinamide generated oxidative stress induced diabetic rats // *Chemico-Biological Interactions*. 2012. Vol. 195, №1. P. 43-51.
63. Tahir M. Diosmin protects against ethanol-induced hepatic injury via alleviation of inflammation and regulation of TNF- α and NF- κ B activation // *Alcohol*. 2013. Vol. 47, №2. P. 131-139. doi:10.1016/j.alcohol.2012.12.010
64. Tong N., et al. Diosmin protects rat retina from ischemia/reperfusion injury // *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2012. Vol. 28, №5. P. 459-466.
65. Rovenský J., et al. Effects of purified micronized flavonoid fraction (Detralex®) on prophylactic treatment of adjuvant arthritis with methotrexate in rats // *Issues in rheumatology and autoimmunity*. 2008. Vol. 10, №5. P. 377-380.
66. Yuting C., et al. Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants // *Free Radical Biol. & Med*. 1990. Vol. 9, №1. P. 19-21.
67. Jain D., et al. Protective effect of diosmin against diabetic neuropathy in experimental rats // *Journal of integrative medicine*. 2014. Vol. 12, №1. P. 35-41. doi:10.4103 / 0973-1482.82927
68. Alptekin Y., et al. The effect of diosmin-hesperidin combination treatment on the lipid profile and oxidative-antioxidative system in high-cholesterol diet-fed rats // *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011. Vol. 19, №1. P. 55-61.
69. Sezer A., et al. The effect of a flavonoid fractions diosmin + hesperidin on radiation-induced acute proctitis in a rat model // *J. Cancer Res. Ther*. 2011. Vol. 7, №2. P. 152-156. doi:10.4103/0973-1482.82927
70. Smith P.C. Daflon 500 mg and venous leg ulcer: new results from a metaanalysis // *Angiology*. 2005. Vol. 56. P. 33-39. doi:10.1177/00033197050560i106
71. Abdel-Salam O.Me., Youness E.R., Mohammed N.A., et al. Neuroprotective and hepatoprotective effects of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) in lypopolysaccharide-treated rats // *Drug discoveries and therapeutics*. 2012. Vol. 6, №6. P. 306-314.
2. Kalinin RE, Suchkov IA, Mnikhovich MV, et al. Endothelial effects of the micronized purified flavonoid fraction in various experimental models of venous endothelial dysfunction. *Flebologiya*. 2014;(4):29-36. (In Russ).
3. Bernand K. Etiologiya i genetika limfedemy. *Vestnik limfologii*.2006;(1):5-6. (In Russ).
4. Makarova VS. Primary congenital and secondary lymphedema in practice of pediatric surgeon. *Vestnik limfologii*. 2014;(4):29-37. (In Russ).
5. Kospanov N.A. Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniya limfostaza (Respublika Kazakhstan). 2015. (In Russ).
6. Kalinin RE, Suchkov IA, Zherybat'eva SR, et al. *Operatsii na sosudakh*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ).
7. Pokrovskii AV. *Klinicheskaya angiologiya*. Moscow: Meditsina; 2004. (In Russ).
8. Katorkin SE, Sushkov SA, Myshentsev PN, et al. *Limfedema nizhnikh konechnostei: diagnostika i lechenie*. Moscow: FORUM; INFRA-M; 2017. (In Russ).
9. Casley-Smith JR, Piller NB. The mode of action of coumarin and related compounds in the treatment of lymphedema. *Clodius L. Lymphedema*. Stuttgart: Thieme; 1977. P. 33-41.
10. Badtieva VA, Apkhanova TV. Limfedema nizhnikh konechnostei: sovremennye aspekty kompleksnogo konservativnogo lecheniya. *Flebologiya*. 2010;(3):55-60. (In Russ).
11. Foldi M, Foldi E, Kubik S. *Lehurbuch der Lymphologie*. Auflage: Urban & Fischer; 2005.
12. Fionik OV, Bubnova NA, Petrov SV, et al. Limfedema nizhnikh konechnostei: algoritim diagnostiki i lecheniya. *Novosti khirurgii*. 2009;17(4):49-64. (In Russ).
13. Zolotukhin IA. Limfedema nizhnikh konechnostei v klinicheskoi praktike: vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2006;(3):93-7. (In Russ).
14. Poveshchenko AF, Nimaev VV, Lyubarskii MS, et al. Medical and genetical aspects of lymphedema. *Meditsinskaya genetika*. 2010;9(9):3-9. (In Russ).
15. Kirienko AI, Koshkin VM, Bogachev VYu, editors. *Ambulatornaya angiologiya. Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: Litterra; 2007. (In Russ).
16. Tretbar LL, Morgan CL, Lee BB, et al. *Lymphedema. Diagn Treatment: Springer*; 2007.
17. Andrianov OV, Shakhshuryan SB, Sidorov DB, et al. Khronicheskii limfaticeskii otek verkhnei i nizhnei konechnosti problemy reabilitatsii. *FMBA Rossii*. 2012. (In Russ).
18. Buval'tsev VI. Disfunktsiya endotelii kak novaya konseptsiya profilaktiki i lecheniya serdechno-sosudistykh zabolevanii. *International Medical Journal*. 2001;7(3):202-8. (In Russ).
19. Kalinin RE. The state of pro- and antioxidant systems in cases of the obliterating atherosclerosis of the vessels of lower extremities before and after surgical intervention. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2005;(1-2):78-83. (In Russ).

References

1. Myshentsev PN, Sushkov SA, Katorkin SE, et al. Diagnostics of Lower Limbs Lymphedema. *Flebologiya*. 2017;(4):228-35. (In Russ). doi:10.17116/flebo2017114228-236

20. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS. *Endotelial'naya disfunktsiya i sposoby ee korrektsii pri obliteriruyushchem ateroskleroze*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ).
21. Suchkov IA. Correction of endothelial dysfunction: current status of the problem (literature review). *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2012;(4):151-7. (In Russ). doi:10.17816/PAVLOVJ20124151-157
22. Shlyakhtunov EA, Lud NG, Solodkov AP, et al. Osobennosti funktsii endoteliya pri vtorichnoi limfedeme verkhnei konechnosti u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy. *Vestnik VGMU*. 2010;9(2):1-15. (In Russ).
23. Petukhov VA. Endotelial'naya disfunktsiya: sovremennoe sostoyanie voprosa (po materialam nauchnogo simpoziuma). *Consilium Medicum. Khirurgiya. (Pril.)*. 2008;(1):3-11. (In Russ).
24. Tabarov MS, Toshtemirova ZM, Saidmuradova RA, et al. Physiology and pathology of endothelium. *Avicenna Bulletin*. 2012;2(51):196-202. (In Russ).
25. Guzik TJ, Harrison DG. Vascular NADPH oxidases as drug targets for novel antioxidant strategies. *Drug Discovery Today*. 2006;(11-12):524-6.
26. Mel'nikova YuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2015; 96(4):659-65. (In Russ). doi:10.17750/KMJ2015-659
27. Shebeko VI. *Endotelii i sistema komplimenta*. Vitebsk: VGMU; 1999. (In Russ).
28. Nebylitsin YuS, Sushkov SA, Solodkov AP, et al. Disfunktsiya endoteliya pri ostroi i khronicheskoi venoznoi nedostatocnosti. *Novosti khirurgii*. 2008;16(4):141-63. (In Russ).
29. Migliacci R, et al. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Haematologica*. 2007;92(6):812-8.
30. Dzueva EI. Vliyanie dikveritina na intensivnost' perekisnogo okisleniya lipidov u bol'nykh sakharnym diabetom pri lechenii gribkovogo porazheniya nogtei. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2003;(4):11-3. (In Russ).
31. Roque M, et al. Mouse model of femoral artery denudation injury associated with the rapid accumulation of adhesion molecules on the luminal surface and recruitment of neutrophils. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol*. 2000;20(2):335-42.
32. Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). *Arterial'naya gipertenziya*. 2017;23(2):88-102. (In Russ). doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102
33. Ting-Chen Chang, Yih-Huei Uen, Cheng-Hung Chou, et al. The role of cyclooxygenase-derived oxidative stress in surgically induced lymphedema in a mouse tail model. *Pharmaceutical biology*. 2013;(5):573-80. doi: 10.3109/13880209.2012.749923
34. Knight KR, Collopy PA, McCann JJ, et al. Protein metabolism and fibrosis in experimental canine obstructive lymphedema. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1987;110(5):558-66.
35. Siems WG, Brenke R, Beier A, et al. Oxidative stress in chronic lymphoedema. *Q J Med*. 2002;95:803-9.
36. Ting-Chen Chang, Yih-Huei Uen, Cheng-Hung Chou, et al. The role of cyclooxygenase-derived oxidative stress in surgically induced lymphedema in a mouse tail model. *Pharmaceutical Biology*. 2013; 51(5):573-80. doi: 10.3109/13880209.2012.749923
37. Bruns F, Micke O, Bremer M. Current status of selenium and other treatments for secondary lymphedema. *The Journal of Supportive Oncology*. 2003;1(2):121-130.
38. Lee BB, Andrade M, Antignani PM, et al. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013. *International Angiology: a Journal of the International Union of Angiology*. 2013;32(6):541-74.
39. Shcherbinin IN. Pokazateli perekisnogo okisleniya lipidov pri kombinirovannom maloinvazivnom khirurgicheskom lechenii limfedemy konechnostei. *Zhurnal «Mediko-Sotsial'nye Problemy Sem'i»*. 2011;16(1). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35809>. Accessed: 2019 May 14. (In Russ).
40. Roussin A. Effective management of acute deep vein thrombosis: direct oral anticoagulants. *International Angiology*. 2015;34(1):16-29.
41. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, et al. Possibilities of pharmacotherapy for chronic venous insufficiency with diosmin preparations from the position of the endothelial functional state. *Angiology and Vascular Surgery*. 2015;21(3):91-7. (In Russ).
42. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, et al. Vliyanie venotoniziruyushchikh preparatov na funktsional'noe sostoyanie endoteliya pri lechenii varikoznoi bolezni ven nizhnikh konechnostei. In: *Disfunktsiya endoteliya: eksperimental'nye i klinicheskie issledovaniya: mateialy X yubileinoi Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferen-tsii; I iyunya 2018*. Vitebsk; 2018. P. 218-21. (In Russ).
43. Men'shchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, et al. *Okislitel'nyi stress: patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya*. Novosibirsk: ARTA; 2008. (In Russ).
44. Shanin YuN, Shanin VYu, Zinov'ev EV. *Antioksidantnaya terapiya v klinicheskoi praktike*. Saint-Petersburg:ELBI; 2003. (In Russ).
45. Berezov TT, Korovkin BF. *Biologicheskaya khimiya*. Moscow: Meditsina; 1990. (In Russ).
46. Kazimirko VK, Ivanitskaya LN, Kutovoi VV, et al. Lipid peroxidation: controversery problem. *Ukrains'kii revmatlgichnii zhurnal*. 2014;3(57):13-7. (In Russ).
47. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, Antioxidant and Nothing More. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(1):4-15.
48. Bulgakov S. Vitamin E – vysokoeffektivnyi antioksidant. *Vrach*. 2007;(8):44-7. (In Russ).

49. Lenindzher A. Osnovy biokhimii. Moscow: Mir; 1985. (In Russ).
50. Lemanska K, Szymusiak H, Tyrakowska B, et al. The influence of pH on antioxidant properties and the mechanism of antioxidant action of hydroxyflavones. *Free Radic. Biol. Med.* 2001;31(7):869-81. (In Russ).
51. Sakihama Y, Cohen MF, Grace SC, et al. Plant phenolic antioxidant and prooxidant activities: phenolics-induced oxidative damage mediated by metals in plants. *Toxicology.* 2002;177(1):67-80.
52. Tregubova IA, Kosolapov VA, Spasov AA. Antioxidants: Current Situation and Perspectives. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk.* 2012;43(1):75-94. (In Russ).
53. Amić D, Lucić B. Reliability of bond dissociation enthalpy calculated by the PM6 method and experimental TEAC values in antiradical QSAR of flavonoids. *Bioorg. Med. Chem.* 2010;18(1):28-35.
54. Aranganathan S, Selvan JP, Sangeetha N, et al. Modulatory efficacy of hesperetin (citrus flavanone) on xenobiotic-metabolizing enzymes during 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis. *Chem. Biol. Interact.* 2009;180(2):254-61.
55. Choi EJ, Ahn WS. Neuroprotective effects of chronic hesperetin administration in mice. *Arch Pharm Res.* 2008;31(11):1457-62.
56. Gandhi C, Upaganalawar A, Balaraman R. Protection against in vivo focal myocardial ischemia/reperfusion injury-induced arrhythmias and apoptosis by hesperidin. *Free. Radic. Res.* 2009;43(9):817-27.
57. Kamaraj S, Ramakrishnan G, Anandakumar P, et al. Antioxidant and anticancer efficacy of hesperidin in benzo(a)pyrene induced lung carcinogenesis in mice. *Invest New Drugs.* 2009;27(3):214-22.
58. Bergan JJ, Geert W, Schmid S. Therapeutic approach to chronic venous insufficiency and its complications: place of Daflon 500 mg. *Angiology.* 2001;(52):43-7.
59. Labrid M. Pharmacologic properties of Daflon 500 mg. *Angiology.* 1994;45(6):524-30.
60. Bergan JJ. Chronic venous insufficiency and the therapeutic effects of Daflon 500 mg. *Angiology.* 2005;(56):21-4.
61. Ramelet AA. Daflon 500 mg: symptoms and edema: clinical update. *Angiology.* 2005;(56):25-31.
62. Subramani S, Pari L. Ameliorative effect of diosmin, a citrus flavonoid against streptozotocin-nicotinamide generated oxidative stress induced diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions.* 2012;195(1):43-51.
63. Tahir M. Diosmin protects against ethanol-induced hepatic injury via alleviation of inflammation and regulation of TNF- α and NF- κ B activation. *Alcohol.* 2013;47(2):131-1. doi:10.1016/j.alcohol.2012.12.010
64. Tong N, et al. Diosmin protects rat retina from ischemia/reperfusion injury. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2012;28(5):459-66.
65. Rovenský J, et al. Effects of purified micronized flavonoid fraction (Detralex®) on prophylactic treatment of adjuvant arthritis with methotrexate in rats. *Issues in rheumatology and autoimmunity.* 2008;10(5):377-80.
66. Yuting C, et al. Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants. *Free Radical Biol. & Med.* 1990;9(1):19-21.
67. Jain D, et al. Protective effect of diosmin against diabetic neuropathy in experimental rats. *Journal of Integrative Medicine.* 2014;12(1):35-41. doi:10.4103/0973-1482.82927
68. Alptekin Y, et al. The effect of diosmin-hesperidin combination treatment on the lipid profile and oxidative-antioxidative system in high-cholesterol diet-fed rats. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2011;19(1):55-61.
69. Sezer A, et al. The effect of a flavonoid fractions diosmin + hesperidin on radiation-induced acute proctitis in a rat model. *J. Cancer Res. Ther.* 2011;7(2):152-6. doi:10.4103/0973-1482.82927
70. Smith PC. Daflon 500 mg and venous leg ulcer: new results from a metaanalysis. *Angiology.* 2005;(56):33-9. doi:10.1177/00033197050560i106
71. Abdel-Salam OMe, Youness ER, Mohammed NA, et al. Neuroprotective and hepatoprotective effects of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) in lypopolysaccharide-treated rats. *Drug Discoveries and Therapeutics.* 2012;16(6):306-14.

Информация об авторах [Authors Info]

Калинин Роман Евгеньевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 5009-2318, ORCID ID: 0000-0002-0817-9573.

Roman E. Kalinin – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Cardiovascular, Roentgen-Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 5009-2318, ORCID ID: 0000-0002-0817-9573.

***Сучков Игорь Александрович** – д.м.н., профессор, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. e-mail: i.suchkov@rzgmu.ru

SPIN: 6473-8662, ORCID ID: 0000-0002-1292-5452.

Igor A. Suchkov – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, Roentgen-Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: i.suchkov@rzgmu.ru
SPIN: 6473-8662, ORCID ID: 0000-0002-1292-5452.

Максаев Денис Алексеевич – ординатор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.
SPIN: 9962-2923, ORCID ID: 0000-0003-3299-8832.

Denis A. Maksaev – Resident Physician of the Department of Cardiovascular, Roentgen-Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
SPIN: 9962-2923, ORCID ID: 0000-0003-3299-8832.

Цитировать: Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с вторичной лимфедемой и способы ее коррекции (обзор литературы) // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №2. С. 283-293. doi:10.23888/HMJ201972283-293

To cite this article: Kalinin RE, Suchkov IA, Maksaev DA. Endothelial dysfunction in patients with secondary lymphedema and methods of its correction (literature review). *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):283-93. doi:10.23888/HMJ201972283-293

Поступила / Received: 30.01.2019
Принята в печать / Accepted: 20.06.2019