

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

© Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Чобанян

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

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей является частой причиной инвалидизации, в том числе лиц трудоспособного возраста. Большинство сосудистых реконструкций проводится уже при стадии критической ишемии, что обусловлено известными рисками данных операций. В ряде случаев данные вмешательства оказываются неэффективными. Основной причиной не успешности реконструктивно-восстановительных операций является несостоятельность русла оттока. Несмотря на развитие диагностических мероприятий вопрос своевременного проведения реконструктивных вмешательств остается открытым. Концепция лечения данного заболевания на современном этапе развития сосудистой хирургии не предполагает персонализированного подхода к пациентам с разными темпами и тяжестью развития симптомов; не существует классификации по типам течения заболевания. По нашему мнению, стоит выделить два основных типа в зависимости от прогрессирования и клинических проявлений: стабильное и нестабильное течение облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Различия в типах течения заболевания помогают сформировать индивидуальную стратегию лечения конкретного пациента, сопоставлять риски реконструктивно-восстановительных вмешательств на ранних стадиях заболевания и развития критической ишемии нижних конечностей. Объективно оценить прогноз заболевания не представляется возможным в связи с отсутствием данных о предикторах различных типов течения. Учитывая, что последние десятилетия основным предвестником неблагоприятных сосудистых событий является эндотелиальная дисфункция, в основе нашей концепции лежит оценка маркеров повреждения и дисфункции эндотелия на разных стадиях заболевания, вкпе с генетическим статусом пациента. Исследование и длительное наблюдение за пациентами с различной локализацией облитерации, возможно, внесло бы определенный вклад в формирование концепции прогнозирования течения.

**Ключевые слова:** атеросклероз; эндотелий; эндотелиальная дисфункция; оксид азота; облитерирующий атеросклероз; критическая ишемия; прогнозирование заболевания.

**PROSPECTS FOR FORECASTING THE COURSE OF OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF LOWER LIMB ARTERIES**

R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.A. Chobanyan

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Obliterating atherosclerosis of lower limb arteries is a common cause of disability including that of individuals of the working age. Most vascular reconstructions are performed as early as at the stage of critical ischemia which is associated with the known risks of these operations. In some

cases these interventions appear non-effective. The main reason for non-effectiveness of reconstructive surgery is incompetence of the outflow vessels. Despite the development of diagnostic measures, the timely implementation of reconstructive interventions still remains an open question. The concept of treatment of the given disease at the modern stage of development of vascular surgery does not suggest a personalized approach to patients with different rate of development and severity of symptoms, besides, no classification of the disease by the course exists. In our opinion, two kinds of course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries should be distinguished depending on progression of clinical manifestations: stable and non-stable courses. Differences in the course of the disease help develop an individual treatment strategy for a particular patient, compare risks of reconstructive interventions at early stages of the disease and risks of development of critical ischemia of lower limbs. Objective assessment of the prognosis of the disease is impossible due to absence of any information concerning predictors of different courses of the disease. Bearing in mind the fact that in recent decades the main precursor of unfavorable vascular events is assumed to be endothelial dysfunction, we rest our concept on the assessment of markers of damage and dysfunction of the endothelium at different stages of the disease taking into account the genetic status of the patient. A study and a long-term observation of patients with different localization of obliteration could probably make a certain contribution to elaboration of the concept of prognosis of the course of the disease.

**Keywords:** *atherosclerosis; endothelium; endothelial dysfunction; critical ischemia; prognosis of the disease.*

В настоящее время, с целью лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК) разработано большое количество различных оперативных вмешательств, которые, не устраняя развитие и прогрессирование заболевания, а помогают достичь реваскуляризирующего эффекта. Сосудистые реконструкции и эндоваскулярные вмешательства по праву считаются основными методами лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей в том случае, когда они возможны. Масштабный мета-анализ определил преобладание (91%) IC стадии ОААНК по Рутерфорду (соответствует IIБ стадии заболевания по Фонтейну-Покровскому), однако, у 21% этих больных в дальнейшем регистрировалась КИНК и 4-27% из них были проведены ампутации [1]. Основной причиной невозможности проведения реконструктивно-восстановительных вмешательств является несостоятельность периферического русла, обусловленная рядом факторов, основными из которых являются локализация облитерации и упущенное время, когда попытки проведения реваскуля-

ризации остаются безуспешными. Несмотря на развитие диагностических мероприятий вопрос своевременного проведения реконструктивных вмешательств остается открытым. Клинический опыт сосудистых хирургов, подтвержденный данными литературы, показывает, что у 10-40% больных по прошествии 3-5 лет от манифестации заболевания развиваются гнойно-некротические дефекты конечностей, в то время как у 60-90% пациентов заболевание не прогрессирует [2]. Большинство сосудистых реконструкций проводится уже при стадии критической ишемии, что обусловлено известными рисками данных операций. В ряде случаев эти вмешательства оказываются неэффективными. Данные многолетние наблюдения формируют представление о различных типах клинического течения ОААНК. На современном этапе развития сердечно-сосудистой хирургии не существует определений и характеристик типов течения ОААНК. Основываясь на собственном опыте, практикующие сосудистые хирурги условно выделяют пациентов с не прогрессирующим и прогрессирующим тече-

нием заболевания. Некоторые авторы разделяют типы течения заболевания по следующим параметрам: уменьшение дистанции безболевой ходьбы в течение года, эффективность консервативного лечения и длительность заболевания [3].

По нашему мнению, под прогрессирующим (нестабильным) типом течения стоит понимать следующие нозологические формы ОААНК и сроки развития симптоматики: развитие хронической ишемии, угрожающей потере конечности (III-IV стадии заболевания) в течении 5 лет от манифестации заболевания; внезапное начало заболевания с клинической картиной острой артериальной непроходимости (острых тромбозов артерий нижних конечностей); потеря нижней конечности (перенесенная ампутация нижней конечности на любом уровне) в следствии развития острой или хронической ишемии нижних конечностей и её безуспешного лечения; развитие острой или хронической ишемии в результате острых тромбозов зон предшествующих реконструкций (протезов, шунтов, стентов, зон баллонных ангиопластик, пластик артерий), требующих оперативного лечения (II A степени острой ишемии нижних конечностей и выше или III-IV стадии заболевания); развитие острой или хронической ишемии нижних конечностей у лиц молодого возраста (до 45 лет).

К не прогрессирующему (стабильному) течению заболевания относится: длительно течение ОААНК (более 5 лет) с клинической картиной хронической ишемии нижних конечностей, не угрожающей потере конечности (I, II A и II B стадии заболевания); длительно функционирующие сосудистые реконструкции (более 5 лет), выполненные на II B стадии заболевания с полным или не полным регрессом симптоматики (0, I и II A стадии заболевания) и не требующих повторных или дополнительных оперативных вмешательств.

Предикторы обоих типов течения остаются не изученными. В связи с этим формируется необходимость определения данных маркеров на ранних стадиях забо-

левания для адекватной оценки их с точки зрения прогрессирования, с целью своевременного проведения артериальных реконструкций.

Имеются литературные данные о разном уровне снижения резерва капиллярного кровотока при различной локализации поражения артериального русла. При окклюзии артерий аорто-подвздошного сегмента капиллярный резерв снижается более чем в половину (58,12%), у пациентов с бедренно-подколенными и дистальными окклюзиями отмечается примерно равное снижение (38,78 и 39,78%), вероятно связанное со слабым развитием коллатералей у последних [4], роль которых трудно переоценить в компенсации кровообращения в условиях ишемии [5]. По данным некоторых авторов имеются наблюдения о взаимосвязи уровня окклюзионно-стенотического поражения и возраста манифестации ОААНК. Выявлено, что у пациентов молодого возраста статистически чаще встречаются высокие окклюзии (аорто-подвздошные и подвздошно-бедренные), в то время как у зрелых и пожилых бедренно-подколенные [6,7]. Клиническое течение ОААНК у молодых пациентов характеризуется чаще острым началом заболевания в виде тромбозов и поражением одного сегмента, в то время как зрелые пациенты чаще страдают мультифокальным и многоуровневым атеросклерозом, однако, раннее начало ассоциируется с более злокачественным темпом вовлечения в патологический процесс [6]. На сегодняшний день анализ литературных данных показал, что взаимосвязь между уровнем окклюзии и тяжестью течения существует, но остается неизученным вопрос поражение какого сегмента артериального бассейна нижних конечностей наиболее или наименее скоротечно приводит к стадии хронической ишемии угрожающей потере конечности. Исследование и длительное наблюдение за пациентами с различной локализацией облитерации, возможно, внесло бы определенный вклад в формирование концепции прогнозирования течения.

Последние десятилетия основным предиктором неблагоприятных сосудистых событий принято считать эндотелиальную дисфункцию – основное звено патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы [8,9]. В проекции типов течения ОААНК дисфункция эндотелия, возможно, имеет ведущую роль, в связи с различной геномикой и метаболомикой конкретного индивидуума. Эндотелий в современном представлении описывается как активный эндокринный орган, поддерживающий сосудистый гемостаз, осуществляя свои функции, такие как: регуляция тонуса сосудов, транспорта растворенных веществ в клетки сосудистой стенки, хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на повреждение; контроль адгезии и агрегации тромбоцитов, продуктов метаболизма и диффузии воды [10-12]. Свои функции эндотелий реализовывает с помощью синтеза и выделения биологически активных соединений [13]. Дисфункция эндотелия – нарушение равновесия между медиаторами, способствующих адекватной поддержке функционирования всей системы, возникающая при воздействии повреждающих факторов [12]. При смещении равновесия между выделенными вазоконстрикторами и вазодилататорами формируется локальный спазм и повышение тонуса сосудистой стенки, что в дальнейшем приводит к декомпенсации дилатирующей способности эндотелия и извращением ответа эндотелиальных клеток даже в физиологических условиях в сторону вазоконстрикции и пролиферации [14].

Важнейшим эндотелиальным фактором, имеющим вазодилатирующий эффект, является оксид азота (NO), образующийся из L-аргинина при участии NO-синтазы (NOS) [15]. NO обладает противовоспалительным эффектом, который позволяет ингибировать выработку цитокинов и молекул адгезии, способствующих развитию атеросклеротического процесса путем привлечения моноцитов к эндотелию и облегчения попадания их в сосудистую

стенку. Отмечено, что NO обладает прямым угнетающим действием на пролиферацию гладкомышечных клеток, что в свою очередь препятствует развитию гиперплазии интимы [12]. Также, одним из свойств NO, имеющих отношение к различному течению ОААНК, является его участие в ангиогенезе [16] – адаптационном механизме в условиях ишемии (в случае данного заболевания). Повышение проницаемости эндотелия создает условия для миграции эндотелиоцитов, что опосредовано действием NO. Ангиогенез является одним из основных процессов, способствующих развитию коллатерального кровоснабжения тканей при ишемическом повреждении [17], что неминуемо отражается на течении атеросклероза в любом артериальном русле.

Мощнейшим эндогенным вазоконстриктором и антагонистом NO является эндотелин-1 [13], синтезу которого способствует физико-химическое или механическое воздействие на эндотелий (гипоксия, гипертензия и пр.) [18]. Вазоспастическое действие эндотелина-1 формирует условия для развития гиперплазии интимы, что является предиктором прогрессирования ОААНК [19].

Одним из факторов, наиболее сильно оказывающих негативное влияние на эндотелий является гипергомоцистеинемия. По данным литературы повышенный уровень гомоцистеина ассоциируется со снижением биодоступности оксида азота [20]. Помимо этого, часть гомоцистеина подвергается окислению, в процессе которого образуются гидроксидные и супероксидные радикалы, блокирующие ферментные системы в окислительно-восстановительных реакциях, что является основополагающим в теории «оксидативного стресса» [21].

Имеются данные, о том, что гипергомоцистеинемия является прогностическим маркером высокого риска развития атеросклероза коронарных, церебральных и периферических артерий [22], а также прогрессирования атеросклеротического

процесса в этих артериях [21], окклюзии венозных аортокоронарных шунтов [23] и рестенозов после чрескожных коронарных вмешательствах [24]. Правильная интерпретация результатов исследования уровня гомоцистеина вкупе с другими параметрами и клиническим статусом пациентов с ОААНК в дальнейшем поможет определять прогноз данного заболевания и тяжесть его течения.

Малоновый диальдегид является маркером перекисного окисления липидов и оксидативного стресса. Выраженная активация данных процессов возникает при повреждении сосудистой стенки. При взаимодействии свободных радикалов с NO происходит ингибирование его регулирующего действия на сосуды [25], кроме того, вследствие данных реакций формируется воспалительный процесс в сосудистой стенке (под воздействием мощного медиатора – ангиотензина II), приводящий к гиперплазии интимы – одного из важных факторов прогрессирования атеросклероза [26].

Любые реконструктивно-восстановительные операции в сосудистой хирургии приводят к нарушению целостности эндотелия, что в свою очередь провоцирует пролиферацию гладкомышечных клеток в интиму, а также адгезию и агрегацию тромбоцитов [12]. Несколькими авторами отмечено, что наименее сильно повреждается эндотелий при эндоваскулярных вмешательствах, нежели при открытых реконструкциях. Наиболее же повреждающее действие оказывают восстановительные операции (катетерные тромбэктомии), при которых происходит агрессивное воздействие на сосудистую стенку путем тракций баллонными катетерами с целью получения кровотока. В связи с этим вид перенесенного оперативного вмешательства также может влиять на дальнейшее течение заболевания.

Некоторые авторы отмечают изменение функционального состояния эндотелия у пациентов с гиперинсулинемией [27,28]. Выявлено, что избыточный уровень инсулина коррелирует с повышенным уровнем

эндотелина и тромбосана A2 – соединений, имеющих наиболее выраженный вазоконстрикторный эффект, синтезируемых эндотелием [29]. Также определено нарушение синтеза NO при сопутствующей гиперинсулинемии: в ряде случаев было отмечено не только снижение его уровня, но и резкое повышение [30]. Стоит понимать, что гиперпродукция NO – токсический фактор и его избыточное количество приводит к повреждению эндотелия [31].

Современная концепция предикативной медицины диктует необходимость выявления возможности развития неблагоприятных событий еще до начала заболевания или на его ранних стадиях. Точно оценить риск определенного заболевания практически невозможно, однако, учесть существующие параметры конкретных индивидуумов и выявить корреляции между ними позволит в дальнейшем экстраполировать полученные результаты и максимально приблизиться к объективизации прогноза заболевания. Одним из параметров, независимых от этапа развития болезни является генетический статус пациента. В настоящее время определено большое количество различных генов и разновидностей их аллелей, в том числе в рамках ОААНК. Перспективной задачей является определение корреляций между полиморфизмами генов, клиническим течением ОААНК, а также уровнем маркеров дисфункции и повреждения эндотелия.

Ген, кодирующий матриксную металлопротеиназу 1 (MMP1) является хорошо изученным, как и его участие в разрушении коллагена I, II и III типов. Известно, что внешний слой атеросклеротической бляшки (фиброзная покрышка) состоит из эластиновых и коллагеновых волокон; последние придают стенке бляшки эластичность, предотвращая её разрыв. Таким образом разрушение коллагена металлопротеиназой способствует разрыву фиброзной оболочки [32], что приводит к атеротромбозу. Стоит сделать вывод, что клиническое течение ОААНК у лиц с мутациями по MMP1 ассоциируется с остро

возникшей артериальной непроходимостью, следовательно, более неблагоприятным прогнозом. Также не изучалось влияние MMR1 на отдаленные результаты сосудистых реконструкций.

Еще одним малоизученным с точки зрения ОААНК геном является LIPC, кодирующий печеночную липазу; данный фермент в кровотоке работает совместно с липопротеинлипазой и регулирует содержание липидов в плазме крови путем расщепления ЛПВП, ЛПНП и хиломикронов. Известно, что носительство аллеля А в полиморфизме 250 G/A ассоциируется со сниженным синтезом данного фермента [33]. Также известно о взаимосвязи дефицита печеночной липазы и гиперхолестеринемии. Некоторые авторы приводят данные о повышенном риске ОААНК у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и дефицитом данного фермента [34], однако, данная корреляция у лиц без диабета не изучалась.

#### Заключение

Определение типа течения облитерирующего атеросклероза на раннем сроке развития заболевания является весьма перспективной задачей современной сердечно-

сосудистой хирургии. Оценка маркеров повреждения и дисфункции эндотелия, а также генетические исследования позволяют во многом определять прогноз заболевания. Различия в типах течения заболевания помогают сформировать индивидуальную стратегию лечения конкретного пациента, сопоставлять риски реконструктивно-восстановительных вмешательств на ранних стадиях заболевания и развития критической ишемии нижних конечностей. Наиболее проблемной в данном вопросе является самая распространенная ИБ стадия заболевания. Доказано, что эндотелиальный резерв (возможность адекватного ответа эндотелия на стимулирующие факторы) снижается или вовсе отсутствует на поздних стадиях заболевания [35]. Данный параметр должен учитываться у всех пациентов с целью определения своевременности выполнения сосудистых реконструкций. Индивидуальные меры профилактики, своевременность оказания терапевтического и хирургического пособия позволят практическому здравоохранению снизить уровень смертности и инвалидизации населения от сердечно-сосудистых заболеваний.

#### Литература

1. Dua A., Lee C. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia // *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016. Vol. 19, №2. P. 91-95. doi:10.1053/j.tvir.2016.04.001
2. Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. М.: МИА; 2010.
3. Казанцев А.В., Корымасов Е.А. Диагностика прогрессирующего течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей на основе показателей эндотелиальной дисфункции // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011. Т. 6, №1. С. 28-31.
4. Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Путинцева Е.В., и др. Оценка состояния системы микроциркуляции и механизмов регуляции тканевого кровотока у больных облитерирующим атеросклерозом при различных уровнях поражения артериального русла // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2011. №3. С. 82-86.
5. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., и др. Варианты клинической анатомии артерий верхних конечностей // *Вестник Авиценны*. 2017. Т. 19, №1. С. 113-117.
6. Шишина Р.Н., Пчелинцева Т.А. Возрастные клиничко-лабораторные особенности у больных с окклюзией крупных артерий нижних конечностей // *Клиническая медицина*. 2013. Т. 91, №8. С. 45-48.
7. Новохатько О.И., Чернявский В.В. Особенности клинического течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей у лиц молодого возраста // *Acta Biomedica Scientifica*. 2005. №3. С. 40.
8. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшеничников А.С., и др. Медикаментозная коррекция функционального состояния эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Казанский медицинский журнал*. 2013. Т. 94, №2. С. 181-185.
9. Asher E., Hollier L.H., Strandness D.E., ed. *Haimovici's vascular surgery*. 5th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2004. P. 1260.
10. Марков Х.М. Патогенетические механизмы первичной артериальной гипертензии у детей и подростков // *Вестник РАМН*. 2001. №2. С. 46-48.

11. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. 2005. №12. С. 62-67.
12. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2012. №4. С. 151-157. doi: 10.17816/PAVLOVJ20124151-157
13. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования // Сибирское медицинское обозрение. 2010. Т. 64, №4. С. 7-11.
14. Киричук В.Ф., Глыбочко А.И., Пономарева А.И. Дисфункция эндотелия. Саратов: Издательство Саратовского медицинского университета; 2008. С. 129.
15. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Пшенников А.С. Возможные пути стимуляции выработки оксида азота, как основного индуктора эндотелиальной дисфункции, кардиотропными лекарственными средствами у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2011. №2. С. 8. doi: 10.17816/PAVLOVJ201128-8
16. Савустьяненко А.В. L-аргинин ускоряет заживление ран: новые механизмы и данные клинических исследований // Травма. 2018. Т. 19, №1. С. 27-33. doi:10.22141/1608-1706.1.19.2018.127299
17. Silvestre J.S., Mallat Z., Tedgui A., et al. Post-ischaemic neovascularization and inflammation // Cardiovasc. Research. 2008. Vol. 78. P. 242-249. doi:10.1093/cvr/cvn027
18. Zhang L.P., Wang S.Z., Zhao X.X., et al. Association between endothelial nitric oxide synthase gene (G894T) polymorphism and essential hypertension in uygur population // Zhonghua Xin. Xue Guan. Bing. Za Zhi. 2006. Vol. 34. P. 403-406.
19. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Никифоров А.А., и др. Динамика некоторых биохимических показателей у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в различные сроки после реконструктивных операций // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2012. №1. С. 42-45. doi:10.17816/PAVLOVJ2012142-45
20. Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Сорокин А.В. Гипергомоцистеинемия: периферический атеросклероз и реконструктивная хирургия // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2014. №4. С. 63-66.
21. Суханов С.Г., Таубер О.Н. Гипергомоцистеинемия и коронарный атеросклероз // Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. 2007. №2. С. 285-293.
22. Cavusoglu E. Editorial comment: plasma homocysteine, coronary risk factors and serum nitrite in coronary artery disease and vascular syndrome X // Anadolu-Cardiol. Derg. 2003. Vol. 3, №1. P. 35-37.
23. Iwama Y., Mokuno H., Watanabe Y. Relation between plasma homocysteine levels and saphenous vein graft disease after coronary artery bypass grafts // Jpn. Heart J. 2001. Vol. 42. P. 553-562. doi:10.1536/jhj.42.553
24. Koch W., Ndrepepa G., Mehilli J. Homocysteine status and polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase are not associated with restenosis after stenting in coronary arteries // Arterioscler. Thromb. Biol. 2003. Vol. 23, №12. P. 2229-2234. doi:10.1161/01.atv.0000105055.68038.29
25. Швальб П.Г., Калинин Р.Е. Антиоксидантная защита и функциональное состояние эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после оперативного лечения // Хирургия. 2009. №1. С. 53-55.
26. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов // Справочник поликлинического врача. 2007. №5. С. 27-31.
27. Al-Qaisi M., Kharbanda R.K., Mittal T.K., et al. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk // Vasc. Health Risk Manag. 2008. Vol. 4, №3. P. 647-652. doi: org/10.2147/vhrm.s2769
28. Bakker W., Eringa E.C., Sipkema P., et al. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity // Cell Tissue Res. 2009. Vol. 335, №1. P. 165-189. doi:10.1007/s00441-008-0685-6
29. Красильникова Е.И., Баранова Е.И., Благоклонная Я.В., и др. Механизмы развития артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. 2011. Т. 17, №5. С. 405-414. doi:10.18705/1607-419x-2011-17-5-405-414
30. Куршаков А.А., Анчикова Л.И., Сайфутдинов Р.Г., и др. Эндотелиальная дисфункция на ранней стадии метаболического синдрома // Практическая медицина. 2010. №43. С. 125-128.
31. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: ИД Медпрактика-М; 2004.
32. Flex A., Gaetani E., Angelini F., et al. Pro-inflammatory genetic profiles in subjects with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischemia // J. Intern. Med. 2007. Vol. 262, №1. P. 124-130. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01791.x
33. Катина М.Н., Гайфуллина Р.Ф., Валиуллин В.В., и др. Патогенез атеросклероза артерий нижних конечностей: гены кандидаты и их полиморфизм // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93, №2. С. 311-314.
34. Valdivielso P., Ariza M.J., Vega-Roman C. et al. Association of the -250G/A promoter polymorphism of the hepatic lipase gene with the risk of peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients // J. Diabetes Complications. 2008. Vol. 22, №4. P. 273-277. doi:10.1016/j.jdiacomp.2007.06.011

35. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. К вопросу об эндотелиальном резерве у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2012. Т. 7, №2. С. 14-17.

#### References

1. Dua A, Lee C. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016;19(2):91-5. doi:10.1053/j.tvir.2016.04.001
2. Savel'ev VS, Koshkin VM, Karalkin AV. *Patogenez i konservativnoe lechenie tyazhelyh stadij obliteriruyushchego ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej*. Moscow: MIA; 2010. (In Russ).
3. Kazantsev AV, Korymasov EA. Diagnosis of progressive course of obliterating atherosclerosis of lower extremities on the basis of endothelial dysfunction indicators. *Bashkortostan Medical Journal*. 2011;6(1):28-31. (In Russ).
4. Lazarenko VA, Bobrovskaya EA, Putintseva, et al. The assessment of the microcirculation system and mechanisms of regulation of tissue blood flow in patients with obliterating atherosclerosis in various degrees of the arterial bed. *Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*. 2011;(3):82-6. (In Russ).
5. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, et al. Anatomical variations in upper limb arteries. *Avicenna Bulletin*. 2017;19(1):113-7. (In Russ).
6. Shishina RN, Pchelintseva TA. Age-related clinical and laboratory features of patients with occluded main arteries of lower extremities. *Clinical Medicine*. 2013;91(8):45-8. (In Russ).
7. Novohat'ko OI, Chernyavskiy VV. Osobennosti klinicheskogo techeniya obliteriruyushchego ateroskleroza arteriy nizhnikh konechnostej u lits mologogo vozrasta. *Acta Biomedica Scientifica*. 2005;(3):40. (In Russ).
8. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, et al. Pharmacological correction of endothelium functional state in patients with atherosclerotic peripheral artery occlusive disease. *Kazan Medical Journal*. 2013;94(2):181-5. (In Russ).
9. Asher E, Hollier LH, Strandness DE, editors. *Haimovici's Vascular Surgery*. 5th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2004. P. 1260.
10. Markov HM. Patogeneticheskie mehamizmy pervichnoj arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov. *Vestnik RAMN*. 2001;(2):46-8. (In Russ).
11. Markov HM. Molekulyarnye mehanizmy disfunktsii sosudistogo endoteliya. *Cardiologiya*. 2005;(12):62-7. (In Russ).
12. 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
13. Popova AA, Berezikova EN, Mayanskaya SD. Mechanism of endothelial dysfunction development. *Siberian Medical Review*. 2010;64(4):7-11. (In Russ).
14. Kirichuk VF, Glybochko AI, Ponomareva AI. *Dysfunktsiya endoteliya*. Saratov: Izdatel'stvo Saratovskogo meditsinskogo universiteta; 2008. P. 129. (In Russ).
15. Shvalb PG, Kalinin RE, Pshennikov AS. Possible ways of stimulation of nitric oxide production as the mail inductor of endothelial dysfunction using cardiotropic drugs in patients with peripheral occlusive arterial disease. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2011;(2):8. (In Russ). doi:10.17816/PAVLOVJ201128-8
16. Savustianenko AV. L-arginine accelerates wound healing: new mechanisms and clinical trial data. *Trauma*. 2018;19(1):27-33. (In Russ). doi:10.22141/1608-1706.1.19.2018.127299
17. Silvestre JS, Mallat Z, Tedgui A, et al. Post-ischaemic neovascularization and inflammation. *Cardiovasc. Research*. 2008;78:242-9. doi:10.1093/cvr/cvn027
18. Zhang LP, Wang SZ, Zhao XX, et al. Association between endothelial nitric oxide synthase gene (G894T) polymorphism and essential hypertension in uygur population. *Zhonghua Xin. Xue Guan. Bing. Za Zhi*. 2006;34:403-6.
19. Kalinin RE, Suchkov IA, Nikiforov AA, et al. Dynamics of some biochemical parameters in patient with peripheral occlusive disease at different periods following reconstructive surgery. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2012;(1):42-5. (In Russ). doi:10.17816/PAVLOVJ2012142-45
20. Lazarenko VA, Bobrovskaya EA, Sorokin AV. Hyperhomocysteinemia: peripheral atherosclerosis and reconstructive surgery. *Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*. 2014;(4):63-6. (In Russ).
21. Sukhanov SG, Tauber ON. Hyperhomocysteinemia and coronary atherosclerosis. *Vestnik of Samara University. Natural Science Series*. 2007;(2):285-93. (In Russ).
22. Cavusoglu E. Editorial comment: plasma homocysteine, coronary risk factors and serum nitrite in coronary artery disease and vascular syndrome X. *Anadolu-Cardiol. Derg*. 2003;3(1):35-7.
23. Iwama Y, Mokuno H, Watanabe Y. Relation between plasma homocysteine levels and saphenous vein graft disease after coronary artery bypass grafts. *Jpn. Heart J*. 2001;42:553-562. doi:10.1536/jhj.42.553
24. Koch W, Ndrepepa G, Mehilli J. Homocysteine status and polymorphisms of methylenetetrahydrofolatereductase are not associated with restenosis after stenting in coronary arteries. *Arterioscler. Thromb. Biol*. 2003;23(12):2229-34. doi:10.1161/01.atv.0000105055.68038.29
25. Shvalb PG, Kalinin RE. Antioxidant activity and functional endothelium characteristics before and



- after the operation in patients with atherosclerosis obliterans. *Surgery*. 2009;(1):53-5. (In Russ).
26. Nebieridze DV, Oganov RG. Metabolicheskie I sosudistye efekty  $\beta$ -adrenoblokatorov. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2007;(5):27-31. (In Russ).
  27. Al-Qaisi M, Kharbanda RK, Mittal TK, et al. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008;4(3):647-52. doi: org/10.2147/vhrm.s2769
  28. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, et al. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell Tissue Res.* 2009;335(1):165-89. doi:10.1007/s00441-008-0685-6
  29. Krasilnikova EI, Baranova EI, Blagosklonnaya YV, et al. Mechanisms of arterial hypertension in metabolic syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2011;17(5):405-14. (In Russ). doi:10.18705/1607-419x-2011-17-5-405-414
  30. Kurshakov AA, Anichkova LI, Saifutdinov IH., et al. Endothelial dysfunction in the early stages of metabolic syndrome. *Practical Medicine*. 2010;(43):125-8. (In Russ).
  31. Golikov PP. *Oksid azota v klinike neotlozhnyh zabolevaniy*. Moscow: ID Medpractica-M; 2004. (In Russ).
  32. Flex A, Gaetani E, Angelini F, et al. Pro-inflammatory genetic profiles in subjects with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischemia. *J. Intern. Med.* 2007;262(1):124-30. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01791.x
  33. Katina MN, Gayfullina RF, Valiullin VV, et al. Pathogenesis of atherosclerosis of arteries of the lower extremities: candidate genes and their polymorphism. *Kazan Medical Journal*. 2012;93(2): 311-4. (In Russ).
  34. Valdivielso P, Ariza MJ, Vega-Roman C, et al. Association of the - 250G/A promoter polymorphism of the hepatic lipase gene with the risk of peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients. *J. Diabetes Complications*. 2008;22(4):273-7. doi:10.1016/j.jdiacomp.2007.06.011
  35. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS. Speaking of endothelial reserve in patients with peripheral arterial disease. *Bulletin of Pirogov National Medical Surgical Center*. 2012;7(2):14-7. (In Russ).

#### 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.

**Чобанян Артём Александрович** – клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 4639-9650, ORCID ID: 0000-0002-8129-5976.

**Artem A. Chobanyan** – Clinical Resident of the Department of Cardiovascular, Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 4639-9650, ORCID ID: 0000-0002-8129-5976.

**Цитировать:** Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А. Перспективы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №2. С. 274-282. doi:10.23888/HMJ201972274-282

**To cite this article:** Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanyan AA. Prospects for forecasting the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):274-82. doi:10.23888/HMJ201972274-282

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