

УДК 616.137.8/9-004.6-089-06:616-008.9
<https://doi.org/10.23888/HMJ202193407-414>

Метаболиты оксида азота при развитии осложнений после открытых реконструктивных вмешательств у пациентов с периферическим атеросклерозом

Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Н. Д. Мжаванадзе[✉], Н. В. Короткова, Э. А. Климентова, В. О. Поваров

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

Автор, ответственный за переписку: Нина Д. Мжаванадзе, nina_mzhavanade@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Оценка тяжести эндотелиальной дисфункции (ЭД) и прогнозирование развития осложнений после открытых реконструктивных операций у пациентов с периферическим атеросклерозом представляют сложности ввиду ограниченного выбора общепризнанных методов, в том числе лабораторных, призванных выявить точные взаимосвязи между уровнями конкретных биохимических маркеров ЭД и исходами заболевания.

Цель. Данная работа посвящена изучению суммарной концентрации нитратов и нитритов (содержания метаболитов оксида азота II (NO)) при развитии осложнений после открытых вмешательств на артериях нижних конечностей с использованием синтетических протезов с позиции оценки степени выраженности ЭД и вероятных её неблагоприятных последствий.

Материалы и методы. В исследование включено 60 пациентов со IIб–IV стадией хронической ишемии нижних конечностей по классификации А.В. Покровского–Фонтейна (категории 3–5 Rutherford) вследствие заболевания периферических артерий атеросклеротической этиологии. Средний возраст больных составил 65 (60–67) лет; лица мужского пола преобладали (51 (85%) человек). Среднее значение лодыжечно-плечевого индекса на момент включения в исследование составило 0,32 (0,19–0,42). Всем больным выполнены реконструктивные шунтирующие операции на артериях нижних конечностей с использованием синтетических сосудистых протезов. Содержание метаболитов NO перед вмешательством и через 3 месяца после определяли в сыворотке крови спектрофотометрическим методом на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 3200 (Awareness Technology, Inc., США) по окраске в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. В течение года пациенты находились под наблюдением сосудистого хирурга для оценки развития осложнений (рестеноз и тромбоз зоны реконструкции, потеря конечности, летальные исходы).

Результаты. Проведение оперативного лечения характеризовалось снижением содержания метаболитов NO с изначальных 76,3 мкмоль/мл (48–100,7) до 52,4 мкмоль/мл (36,1–93,8) в срок 3 месяца ($p = 0,015$). Отмечена корреляционная связь между содержанием метаболитов оксида азота NO в сроки 0 месяцев (включение в исследование) и через 3 месяца после открытых реконструктивных вмешательств ($r = +0,573$). Осложнения в течении заболевания после реконструктивных вмешательств за год наблюдения отмечены у 66,64% больных. У пациентов с ампутацией конечности после шунтирующих операций содержание метаболитов оксида азота II на момент включения в исследование достигало высоких значений, составив 116,3 мкмоль/мл (90–130,5) ($p = 0,025$), с развитием рестеноза зоны артериальной реконструкции — 35,6 мкмоль/мл ($p = 0,036$), с летальными исходами — 33 мкмоль/мл (30–36) ($p = 0,043$).

Выводы. Как избыточно высокое, так и низкое содержание метаболитов оксида азота II (нитратов и нитритов) характеризуется развитием тяжелых осложнений после открытых реконструктивных вмешательств у пациентов с периферическим атеросклерозом. Определение содержания метаболитов NO в сыворотке крови является простой и доступной методикой, которая позволяет оценить степень тяжести дисфункции эндотелия и вероятные её последствия у больных после открытых хирургических вмешательств на артериях нижних конечностей.

Ключевые слова: оксид азота, эндотелиальная дисфункция, реконструктивные операции, периферический атеросклероз, ишемия конечностей

Для цитирования:

Калинин Р. Е., Сучков И. А., Мжаванадзе Н. Д., Короткова Н. В., Климентова Э. А., Поваров В. О. Метаболиты оксида азота при развитии осложнений после открытых реконструктивных вмешательств у пациентов с периферическим атеросклерозом // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, № 3. С. 407–414. <https://doi.org/10.23888/HMJ202193407-414>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ202193407-414>

Nitric oxide metabolites in complications after open reconstructive procedures in patients with peripheral atherosclerosis

Roman E. Kalinin, Igor' A. Suchkov, Nina D. Mzhavanadze[✉], Natal'ya V. Korotkova, Emma A. Klimentova, Vladislav O. Povarov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Nina D. Mzhavanadze, nina_mzhavanade@mail.ru

ABSTRACT

BACKGROUND: Assessing the severity of endothelial dysfunction (ED) and making a prognosis after open reconstructive interventions in patients with peripheral atherosclerosis is complicated due to a limited number of conventional routine methods, including laboratory ones, available for establishing associations between biochemical markers and disease outcomes.

AIM: This work is dedicated to the evaluation of nitric oxide (NO) metabolites (nitrates and nitrites) in patients with complications following open bypass procedures on the lower extremity arteries using synthetic grafts in order to assess the severity of endothelial dysfunction and its negative sequelae.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 60 subjects with stage IIb–III chronic lower limb ischemia according to A. V. Pokrovsky–Fontaine classification (categories 3–5 Rutherford) due to atherosclerotic peripheral artery disease. Median age of the subjects was 65 (60–67); the majority of the patients were male (51 (85%). Median value of ankle-brachial index at baseline was 0.32 (0.19–0.42). All participants underwent open bypass grafting procedures using synthetic vascular grafts. Nitric (NO) oxide (NO) metabolites level (nitrites and nitrates) was measured before the intervention and three months afterwards by spectrophotometry using an ELISA analyzer Stat Fax 3200 (Awareness Technology, Inc., USA) and Griess reagent. The subjects were followed up for a year to determine the rate of development of complications such as restenosis, graft thrombosis, limb loss (major amputation), lethal outcomes, as well as disease progression, myocardial infarction, oncology, and stroke.

RESULTS: Performance of a reconstructive procedure on lower extremity arteries was followed by a decrease in NO metabolites level from initial median 76.3 mcmol/ml (48–100.7) to 52.4 mcmol/ml (36.1–93.8) at three months after the intervention ($p = 0.015$). There was a positive correlation between the NO metabolites level at baseline (0 months) and follow-up visit (3 months) ($r = +0.573$). Complications within one year after bypass procedures were detected in 66.64% subjects. Baseline level of NO metabolites in patients who required an amputation within one year after the procedure was markedly elevated and reached 116.3 mcmol/ml (90–130.5) ($p = 0.025$); development of restenosis and lethal outcomes within one year were associated with initially low NO metabolites levels, 35.6 mcmol/ml ($p = 0.036$) and 33 mcmol/ml (30–36), accordingly ($p = 0.043$).

CONCLUSIONS: Both markedly high and low levels of nitric oxide metabolites (nitrates and nitrites) levels are associated with development of severe complications after open reconstructive procedures in patients with peripheral atherosclerosis. Quantitative determination of the NO metabolites level in serum is a relatively easy and reliable method allowing for the determination of the severity of endothelial dysfunction and its sequelae in subjects after open bypass reconstructive procedures on lower extremity arteries.

Keywords: *nitric oxide, endothelial dysfunction, reconstructive procedures, peripheral atherosclerosis, limb ischemia*

For citation:

Kalinin R. E., Suchkov I. A., Mzhavanadze N. D., Korotkova N. V., Klimentova E. A., Povarov V. O. Nitric oxide metabolites in complications after open reconstructive procedures in patients with peripheral atherosclerosis. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(3):407–414. <https://doi.org/10.23888/HMJ202193407-414>.

Обоснование

Оксид азота является интегральным маркером дисфункции эндотелия, обладающий плейотропным действием, в том числе активно участвующим в процессах коагуляции и агрегации [1]. Продуцируемый эндотелием оксид азота может проникать через мембрану тромбоцитов и связываться с его рецептором в виде гуанилциклазы, аналогично рецепторам в ГМК. Связывание оксида азота со своим рецептором приводит к повышению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что в свою очередь препятствует повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция и активации интегринов, что в итоге приводит к угнетению агрегации тромбоцитов [2]. Изменение в продукции эндогенного оксида азота может служить механизмом, посредством которого регулируется процесс тромбообразования. Выделяемый тромбоцитами и ЭК оксид азота предотвращает адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке, таким образом, препятствуя распространению тромбообразования [3]. Оксид азота ингибирует функцию тромбоцитов путем стимуляции растворимой гуанилилциклазы и усиления выработки цГМФ, что в свою очередь воздействует на цГМФ-зависимый киназный путь, что в итоге приводит к снижению способности фибриногена связываться с гликопротеином P_b/P_a и изменению опосредованных фосфолипазами А₂- и С реакций, в том числе за счет ингибирования увеличения количества свободных ионов кальция в цитозоле тромбоцитов и ингибирования тромбоцитарной фосфоинозитид-3-киназы [4].

Современные исследования сосредоточены на поиске генетических и эпигенетических изменений в гене эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) как основного фермента, участвующего в синтезе оксида азота, которые могут быть вовлечены в патогенез развития артериальных тромбозов. Один из недавних систематических обзоров показал, что наиболее часто встречаемые полиморфизмы генов eNOS, ассоциированные с повышенными рисками артериальных тромбозов, являются G894T, -786T/C и 4b/4a;

при это основное внимание авторов сфокусировано на влиянии метилиции ДНК, гистон/негистоновых модификаций и микроРНК, в частности miR-195 и miR-582, в регуляции синтеза оксида азота в контексте артериальных тромбозов [5]. Важная роль оксида азота в тромбообразовании подтверждается экспериментальными исследованиями на животных. Urmacis R.K., и др. (2011) показали, что индуцибельная NO-синтаза (inducible nitric oxide synthase, iNOS) обладает защитным действием при моделировании тромбоза на мышах. Несмотря на то, что iNOS оказывает неблагоприятные эффекты в процессе атерогенеза, физиологические уровни iNOS могут оказывать положительное влияние в отношении развития тромботических осложнений [6].

Важную роль оксид азота может играть и в развитии рестеноза. Несмотря на то, что патогенез неоинтимальной гиперплазии сложный и многокомпонентный, сигнальный путь, ассоциированный с оксидом азота, может иметь важное значение. Опубликованы данные о том, что оксид азота обладает защитным действием в отношении развития гиперплазии интимы, что послужило основанием к поиску различных путей усиления продукции NO [7]. Не исключается возможное положительное влияние не только оксида азота, образованного при помощи NO-синтаз, но и продуцентов нитрата и нитрита посредством NOS-независимых сигнальных путей [8]. Tabata K., и др. (2017) опубликовали работу, в ходе которой изучали функцию оксида азота и эндотелиального гиперполяризующего фактора в артериальных графтах в эксперименте на сонных артериях кролика с целью уточнения, какие образом вышеуказанные параметры изменяются при инвазивных вмешательствах с учетом того, что венозные трансплантаты претерпевают существенные изменения. Авторы предположили, что кальций-зависимая выработка оксида азота эндотелиоцитами позволяет компенсировать потерю функции эндотелий-зависимой гиперполяризации ГМК и минимизировать явления гиперплазии интимы, вызванной оперативным вмешатель-

ством в случае использования аутологичного артериального трансплантата [9].

Продолжающиеся исследования в ангиологии и кардиологии доказывают важную роль оксида азота в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Большая часть проведенных исследований относительно взаимосвязей между оксидом азота (NO), тромбозами и рестенозом, выполнена в экспериментальных условиях. Поиск способов прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений в клинических условиях, в том числе путем изучения метаболизма NO, представляет несомненный интерес для практической медицины [10]. Данная работа посвящена изучению суммарной концентрации нитратов и нитритов (содержания метаболитов оксида азота) при развитии осложнений после открытых вмешательств на артериях нижних конечностей с целью оценки тяжести эндотелиальной дисфункции и вероятных её неблагоприятных последствий.

Материалы и методы

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и зарегистрирована на международном портале Clinicaltrials.gov (идентификационный номер NCT04391374). В исследование включено 60 пациентов со IIb–IV стадией хронической ишемии по классификации А.В. Покровского–Фонтейна (категории 3–5 Rutherford) вследствие заболевания периферических артерий атеросклеротической этиологии. Средний возраст больных составил 65 (60–67) лет; лица мужского пола преобладали (51 (85%) человек).

Среднее значение лодыжечно-плечевого индекса на момент включения в исследование составило 0,32 (0,19–0,42). У большинства больных (39 (65%) человек) отмечалась III стадия заболевания; IV стадия заболевания (категория 5 Rutherford) у 15 (25%) больных была представлена ограниченными сухими некрозами. У подавляющего числа больных в качестве сопутствующей патологии отмечалась гипертоническая болезнь (44 (73,33%) человек); у 17 (28,33%) лиц имелся длительный стаж

ишемической болезни сердца, у 2 (3,33%) пациентов — сахарного диабета 2 типа.

Всем больным выполнены реконструктивные шунтирующие операции на магистральных артериях нижних конечностей (аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов) с использованием синтетических протезов. До вмешательства и через 3 месяца после проводился забор образцов периферической венозной крови. Суммарную концентрацию нитратов и нитритов (содержание метаболитов оксида азота) определяли спектрофотометрическим методом по окраске в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса, на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 3200 (Awareness Technology, Inc., США).

В течение года пациенты находились под наблюдением сосудистого хирурга для оценки развития осложнений (рестеноз и тромбоз зоны реконструкции, потеря конечности, летальные исходы); по мере выявления прочих исходов (прогрессирование заболевания, онкология, инфаркт миокарда — ИМ, инсульт) последние также документировались.

Результаты и их обсуждение

Осложненное течение заболевания в послеоперационном периоде отмечено у большинства пациентов (66,64% случаев); подробная структура исходов и осложнений представлена на рисунке 1.

У 6 больных в срок до месяца возник тромбоз зоны реконструкции, еще у 4 пациентов тромбоз выявлен в течение 1 года после оперативного лечения. Полностью невозможно исключить, что в числе причин возникновения ранних послеоперационных тромбозов были несостоятельность либо переоценка путей оттока.

Летальные исходы составили 2 (3,92%) случая; причиной одного из них стало злокачественное новообразование, причина второй достоверно неизвестна.

Уровень метаболитов NO у пациентов в исследовании. Проведение оперативного лечения характеризовалось снижением содержания метаболитов NO с



Рис. 1. Исходы заболевания к концу одного года наблюдения после реконструктивных вмешательств.

изначальных 76,3 мкмоль/мл (48–100,7) до 52,4 мкмоль/мл (36,1–93,8) в срок 3 ме-

сяца после оперативного вмешательства ($p = 0,005$) (рис. 2).

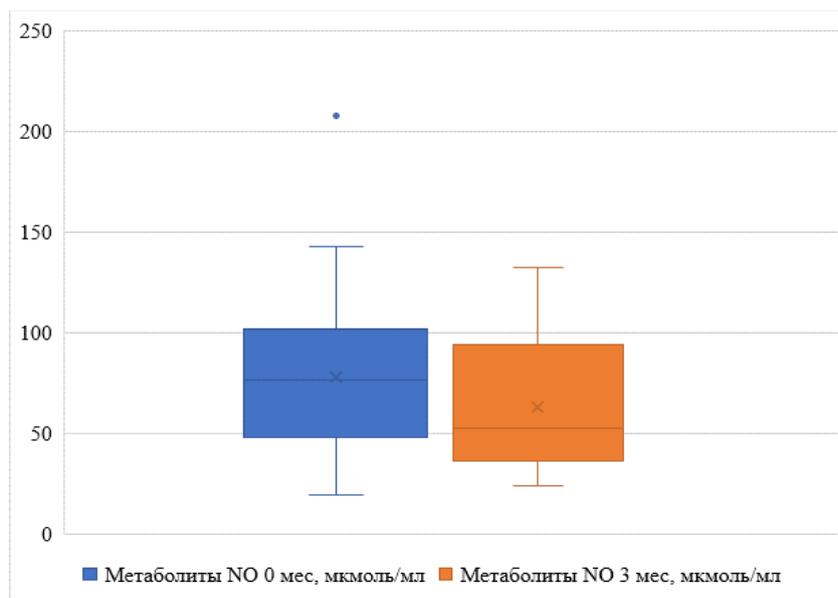


Рис. 2. Содержание метаболитов оксида азота среди пациентов группы открытых оперативных (шунтирующих) вмешательств до и через 3 месяца после вмешательства.

Отмечена корреляционная связь между содержанием метаболитов оксида азота NO в сроки 0 мес. (включение в исследование) и через 3 мес. после открытых реконструктивных вмешательств ($r = +0,573$) (рис. 3).

Содержание метаболитов NO при развитии осложнений. Содержание метаболитов оксида азота NO (нитритов) при

включении в исследование у пациентов, которым выполнена ампутация в течение года, было статистически значимо выше по сравнению с лицами с сохранной конечностью и составил 116,3 мкмоль/мл (90–130,5) и 68,1 мкмоль/мл (48–90,7), соответственно ($p = 0,025$).

В противоположность высоким показателям, характерным для лиц, кому

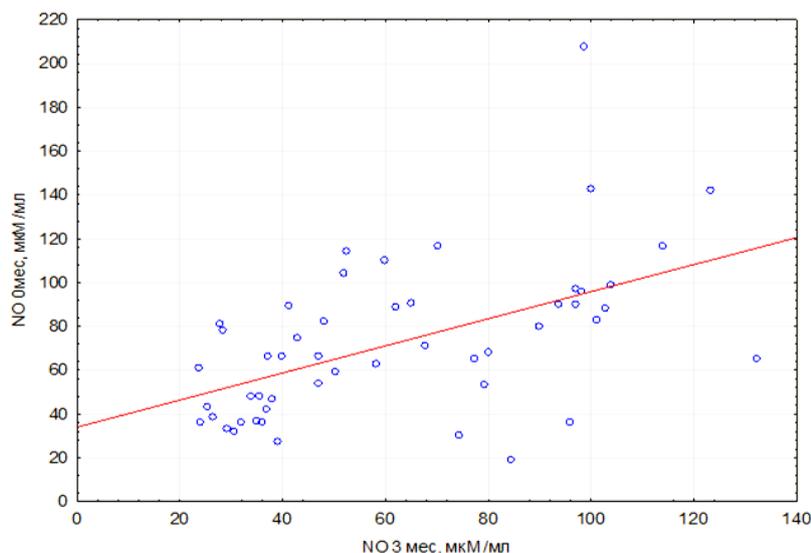


Рис. 3. Диаграмма рассеяния: корреляция параметров содержания метаболитов NO (мкмоль/мл) до реконструктивных вмешательств и через 3 месяца после.

была выполнена ампутация в течение года, у пациентов, у которых развился рестеноз в течение года, суммарная концентрация нитратов и нитритов была статистически значимо ниже по сравнению с лицами без рестеноза и составила 35,6 мкмоль/мл (32–51,9) и 62,5 мкмоль/мл (38,6–96,5), соответственно ($p = 0,036$).

У пациентов, у которых в течение года наблюдения был зафиксирован летальный исход, отмечалось изначально пониженное содержание метаболитов оксида азота по сравнению с лицами, доступными к контакту через 1 год наблюдения: 33 мкмоль/мл (30–36) и 71,2 мкмоль/мл (48–95,9), соответственно ($p = 0,043$).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, насколько существенно в условиях реальной клинической практики различается метаболизм оксида азота у пациентов с различными патологическими состояниями, характерными для периферического атеросклероза, с максимальной высокой суммарной концентрацией нитратов и нитритов у больных, у которых в итоге развилась декомпенсация кровообращения, что может свидетельствовать о наличии нитрозативного стресса, до минимальных значений показателей, характерных для пациентов с рестенозом и в случае развития летального исхода.

Дефицит NO способствует усилению процессов адгезии к поверхности эндоте-

лия, диффузии в субэндотелиальное пространство моноцитов, активации тромбоцитов, активации процессов коагуляции и пролиферации гладкомышечных клеток. Napoli C., и др. (2013) показали, что относительно низкие уровни NO ассоциировались с благоприятным воздействием в отношении клеточной пролиферации и программируемой клеточной гибели, в то время как высокие – с патологией на митохондриальном уровне, клеточным старением и апоптозом [11, 12]. Избыток NO может оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему путем следующего механизма: при реакции NO с супероксидом образуется пероксинитрит ($ONOO^-$), что инициирует губительный для клеток и тканей процесс нитрозативного стресса [13]. Помимо этого, исследования Allagnat F., и др. (2016) показали в экспериментальных моделях, что дефицит оксида азота является важным аспектом сосудистого воспаления и развития гиперплазии интимы в условиях гипертензии [14].

Наше клиническое исследование показало связь между пониженным содержанием метаболитов NO и развитием рестеноза, высокими уровнями показателей и потерей конечности у больных с периферическим атеросклерозом. Как высокое, так и низкое содержание метаболитов оксида азота II характеризуют степень тяжести эндотелиальной дисфункции у пациентов с

распространенными формами атеросклероза, требующими шунтирующих операций.

Выводы

1. Как избыточно высокая (116,3 мкмоль/мл (90–130,5)), так и низкая (35,6 мкмоль/мл и 33 мкмоль/мл (30–36)) суммарная концентрация нитратов и нитритов (содержание метаболитов оксида азота II (NO)) характеризуют тяжесть эндотелиальной дисфункции и сопровождаются развитием осложнений после открытых

реконструктивных вмешательств у пациентов с периферическим атеросклерозом, таких как потеря конечности, рестеноз зоны артериальной реконструкции и летальные исходы, соответственно ($p < 0,05$).

2. Определение содержания метаболитов NO является простой и доступной методикой, которая позволяет оценить степень тяжести дисфункции эндотелия и вероятные её негативные последствия у больных после открытых хирургических вмешательств на артериях нижних конечностей.

Список источников

1. Горшунова Н.К., Соболева Н.И. Влияние оксида азота на регуляцию агрегационного процесса у больных гипертонической болезнью при старении // *Современные проблемы науки и образования*. 2011. № 6. С. 53–60. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5201>. Ссылка активна на 20 мая 2021.
2. Walter U., Gambaryan S. cGMP and cGMP-dependent protein kinase in platelets and blood cells // *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2009. № 191. P. 533–548. doi: 10.1007/978-3-540-68964-5_23
3. de Graaf J.C., Banga J.D., Moncada S., et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions // *Circulation*. 1992. Vol. 85, № 6. P. 2284–2290 doi: 10.1161/01.cir.85.6.2284
4. Freedman J.E., Loscalzo J. Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003. Vol. 1, № 6. P. 1183–1188. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00180.x
5. Costa D., Benincasa G., Lucchese R., et al. Effect of nitric oxide reduction on arterial thrombosis // *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2019. Vol. 53, № 1. P. 1–8. doi: 10.1080/14017431.2019.1581943
6. Urmacis R.K., Shen H., Benguigui L.E.S., et al. Inducible nitric oxide synthase provides protection against injury-induced thrombosis in female mice // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2011. Vol. 301, № 2. P. H617–H624. doi: 10.1152/ajpheart.00667.2010
7. 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. 52–58.
8. Ataya B., Tzeng E., Zuckerbraun B.S. Nitrite-generated nitric oxide to protect against intimal hyperplasia formation // *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2011. Vol. 21, № 6. P. 157–162. doi: 10.1016/j.tcm.2012.05.002
9. Tabata K., Komori K., Otsuka R., et al. Enhancement of Nitric Oxide Production Is Responsible for Minimal Intimal Hyperplasia of Autogenous Rabbit Arterial Grafts // *Circulation Journal*. 2017. Vol. 81, № 8. P. 1222–1230. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0034
10. 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
11. Napoli C., Paolisso G., Casamassimi A., et al. Effects of nitric oxide on cell proliferation: novel insights // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 62, № 2. P. 89–95. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.070
12. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., и др. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2020. Т. 28, № 1. С. 79–87. doi: 10.23888/PAVLOVJ202028179-87
13. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiological Reviews*. 2007. Vol 87, № 1. P. 315–424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006
14. Allagnat F., Haefliger J.-A., Lambelet M., et al. Nitric Oxide Deficit Drives Intimal Hyperplasia in Mouse Models of Hypertension // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2016. Vol. 51, № 5. P. 733–742. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.01.024

References

1. Gorshunova NK, Soboleva NI. No-regulation of aggregation process at elderly patients with arterial hypertension. *Modern Problems of Science and Education*. 2011; (6):53–60. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5201>. Accessed: 2021 May 20. (In Russ).
2. Walter U, Gambaryan S. cGMP and cGMP-dependent protein kinase in platelets and blood cells. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2009;(191):533–48. doi: 10.1007/978-3-540-68964-5_23
3. de Graaf JC, Banga JD, Moncada S, et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation*. 1992;85(6):2284–90. doi: 10.1161/01.cir.85.6.2284
4. Freedman JE, Loscalzo J. Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorder. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1(6):1183–8. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00180.x
5. Costa D, Benincasa G, Lucchese R, et al. Effect of nitric oxide reduction on arterial thrombosis. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2019;53(1):1–8. doi: 10.1080/14017431.2019.1581943
6. Urmacis RK, Shen H, Benguigui LES, et al. Inducible nitric oxide synthase provides protection against injury-induced thrombosis in female mice. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2011; 301(2):H617–24. doi: 10.1152/ajpheart.00667.2010

7. Shvalb PG, Kalinin RE, Pshennikov AS. Possible ways of stimulation of nitric oxide production as the main inductor of endothelial dysfunction using cardiotropic drugs in patients with peripheral occlusive arterial disease. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2011;(2):52–8. (In Russ). doi: 10.1016/j.tcm.2012.05.002
8. Ataya B, Tzeng E, Zuckerbraun BS. Nitrite-generated nitric oxide to protect against intimal hyperplasia formation. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2011;21(6): 157–62. doi: 10.1016/j.tcm.2012.05.002
9. Tabata K, Komori K, Otsuka R, et al. Enhancement of Nitric Oxide Production Is Responsible for Minimal Intimal Hyperplasia of Autogenous Rabbit Arterial Grafts. *Circulation Journal*. 2017;81(8):1222–30. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0034
10. 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. (In Russ). doi: 10.23888/HMJ201972274-282
11. Napoli C, Paolisso G, Casamassimi A, et al. Effects of nitric oxide on cell proliferation: novel insights. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(2):89–95. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.070
12. Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, et al. Apoptosis in vascular pathology: present and future. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(1):79–87. (In Russ). doi: 10.23888/PAVLOVJ202028179-87
13. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*. 2007;87(1):315–424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006
14. Allagnat F, Haefliger JA, Lambelet M, et al. Nitric Oxide Deficit Drives Intimal Hyperplasia in Mouse Models of Hypertension. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2016;51(5):733–42. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.01.024

Дополнительная информация

Финансирование. Бюджет Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, исследовательский грант ESVS.

Этика. В исследовании использованы данные людей в соответствии с подписанным информированным согласием.

Информация об авторах:

Роман Евгеньевич Калинин — д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, SPIN: 5009-2318, <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>.

Игорь Александрович Сучков — д-р мед. наук, проф., профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, SPIN: 6473-8662, <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>.

Нина Джансуговна Мжаванадзе — канд. мед. наук, доц., доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии; с.н.с. ЦНИЛ, nina_mzhavanade@mail.ru, SPIN: 7757-8854, <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>.

Наталья Васильевна Короткова — канд. мед. наук, доцент кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО; с.н.с. ЦНИЛ, SPIN: 3651-3813, <https://orcid.org/0000-0001-7974-2450>.

Эмма Анатольевна Климентова — канд. мед. наук, соискатель кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, SPIN: 5629-9835, <https://orcid.org/0000-0003-4855-9068>.

Владислав Олегович Поваров — канд. мед. наук, м.н.с. научно-образовательного центра, SPIN: 2873-1391, <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>.

Вклад авторов:

Калинин Р. Е., Сучков И. А. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Мжаванадзе Н. Д. — дизайн и концепция исследования, сбор материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование, перевод.

Короткова Н. В., Климентова Э. А. — сбор и обработка материала.

Поваров В. О. — статистическая обработка, редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. Budget of Ryazan State Medical University, Grant ESVS.

Ethics. The study used data from people in accordance with signed informed consent.

Information about the authors:

Roman E. Kalinin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular, X-Ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, SPIN: 5009-2318, <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>.

Igor' A. Suchkov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, X-Ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, SPIN: 6473-8662, <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>.

Nina D. Mzhavanadze — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Cardiovascular, X-Ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy; Senior Researcher of the Central Research Laboratory, nina_mzhavanade@mail.ru, SPIN: 7757-8854, <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>.

Natal'ya V. Korotkova — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry with Course of Clinical Laboratory Diagnostics of the Additional Professional Education Faculty; Senior Researcher of the Central Research Laboratory, SPIN: 3651-3813, <https://orcid.org/0000-0001-7974-2450>.

Emma A. Klimentova — MD, Cand. Sci. (Med.), Applicant of the Department of Cardiovascular, X-Ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, SPIN: 5629-9835, <https://orcid.org/0000-0003-4855-9068>.

Vladislav O. Povarov — MD, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Research and Educational Center, SPIN: 2873-1391, <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>.

Contribution of the authors:

Kalinin R. E., Suchkov I. A. — concept and design of the study, editing.

Mzhavanadze N. D. — concept and design of the study, material collection, statistical processing, writing the text, editing, translation.

Korotkova N. V., Klimentova E. A. — collection and processing of the material.

Povarov V. O. — statistical processing, editing.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.