

УДК 616.137.83/93-004.6-089

<https://doi.org/10.23888/HMJ2022104401-412>

Влияние применения комбинированной антиоксидантной терапии на результаты эндоваскулярного лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Э. А. Климентова[✉], М. Р. Афенов, И. Ю. Суров

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

Автор, ответственный за переписку: Климентова Эмма Анатольевна, klimentova.emma@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Количество выполняемых эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей ежегодно растет в различных странах мира, поскольку они обеспечивают более быстрое восстановление пациента и меньший срок пребывания в стационаре. Однако развитие рестеноза зоны реконструкции нередко приводит к необходимости выполнения повторных операций.

Цель. Оценка эффективности применения комбинированной антиоксидантной терапии в снижении риска развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств.

Материалы и методы. В исследование включены 84 пациента с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) со II–III стадией заболевания. В группу А включены 45 пациентов, которым были выполнены эндоваскулярные вмешательства, в группу В — 39 пациентов, которым за неделю до эндоваскулярного вмешательства и в течение 1 недели после операции была назначена комбинированная антиоксидантная терапия (витамин Е, Актовегин®). Всем пациентам при поступлении в стационар, в первые часы, на 1, 7 сутки после операции производилось определение количества биомаркеров Вах и тромбоцитарного фактора роста (PDGF BB) в сыворотке крови. На контрольных визитах пациенты подвергались дуплексному сканированию артерий нижних конечностей с целью измерения толщины неоинтимы и выявления рестеноза зоны вмешательства.

Результаты. При сравнении значений Вах в первые часы и 1 сутки после операции в группах А и В, был отмечен его рост у пациентов первой группы ($p < 0,01$). При этом у пациентов группы А был более выражен рост показателя PDGF BB ($p < 0,01$) на 7 сутки. У пациентов группы А с рестенозом зоны реконструкции значения маркера Вах в первые часы после операции превышали его значения у пациентов группы В ($p < 0,01$). На 7 сутки у данных пациентов группы А количество маркера PDGF BB было повышено относительно значений у пациентов группы В ($p < 0,01$). Выявленные в количестве и динамике исследуемых маркеров изменения у пациентов с рестенозом зоны реконструкции группы В повлекли за собой, во-первых, снижение процента стеноза в области ранее выполненного оперативного вмешательства, во-вторых, снижение выраженности клинического проявления данного осложнения, в-третьих, сдвиги в сроке возникновения рестеноза зоны реконструкции на более поздний период; в-четвертых, снижение процента пациентов с данным осложнением.

Заключение. Применение комбинированной антиоксидантной терапии, направленной на систему апоптоза, позволяет уменьшить толщину неоинтимы зоны реконструкции и снизить процент пациентов с рестенозом после выполнения эндоваскулярных вмешательств.

Ключевые слова: атеросклероз; апоптоз; пролиферация клеток; Вах; PDGF BB; рестеноз

Для цитирования:

Калинин Р. Е., Сучков И. А., Климентова Э. А., Афенов М. Р., Суров И. Ю. Влияние применения комбинированной антиоксидантной терапии на результаты эндоваскулярного лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2022. Т. 10, № 4. С. 401–412. <https://doi.org/10.23888/HMJ2022104401-412>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2022104401-412>

Influence of Combined Antioxidant Therapy on Results of Endovascular Treatment of Patients with Peripheral Arterial Disease

Roman E. Kalinin, Igor' A. Suchkov, Emma A. Klimentova[✉], Mikhail R. Afenov, Ivan Yu. Surov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Emma A. Klimentova, klimentova.emma@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: The number of endovascular interventions performed on the arteries of the lower extremities is growing annually in the world, as they provide faster patient recovery and shorten the period of hospital stay. However, the development of restenosis of the reconstruction zone often leads to a need for repeated operations.

AIM: To evaluate the effectiveness of combined antioxidant therapy in reducing the risk of restenosis after endovascular interventions.

MATERIALS AND METHODS: The study included 84 patients with IIB–III stage peripheral arterial disease (PAD). Group A included 45 patients who underwent endovascular interventions, group B included 39 patients who were prescribed combined antioxidant therapy (Vitamin E, Actovegin[®]) a week before endovascular intervention and within a week after. On admission to hospital, in the first hours of stay, in 1, 7 days after surgery, the amount of Bax and platelet growth factor (PDGF BB) biomarkers were determined in the blood serum of all the patients. On control visits, the patients underwent duplex scanning of the arteries of the lower extremities to measure the thickness of the neointima and to detect restenosis of the intervention area.

RESULTS: When comparing Bax values in the first hours and days after surgery in groups A and B, its growth was noted in patients of the first group ($p < 0.01$). At the same time, in patients of group A, the increase in PDGF BB was more pronounced ($p < 0.01$) on the 7th day. In patients of group A with restenosis of the reconstruction zone, the values of Bax marker in the first hours after surgery exceeded those in patients of group B ($p < 0.01$). On the 7th day, the amount of PDGF BB in these patients of group A was increased relative to group B ($p < 0.01$). The changes in the number and dynamics of the studied markers in group B patients with restenosis of the reconstruction zone led, firstly, to decrease in the percentage of stenosis in the area of the previous surgical intervention, secondly, to decrease in the severity of the clinical manifestation of this complication, thirdly, to occurrence of restenosis of the reconstruction zone in the later period, and, fourthly, to decrease in the percentage of patients with this complication.

CONCLUSION: The use of combined antioxidant therapy targeted at the system of apoptosis, can reduce the thickness of the neointima of the reconstruction zone and reduce the percentage of patients with restenosis after endovascular interventions.

Keywords: *atherosclerosis; apoptosis; cell proliferation; Bax; PDGF BB; restenosis*

For citation:

Kalinin R. E., Suchkov I. A., Klimentova E. A., Afenov M. R., Surov I. Yu. Influence of Combined Antioxidant Therapy on Results of Endovascular Treatment of Patients with Peripheral Arterial Disease. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2022;10(4):401–412. <https://doi.org/10.23888/HMJ2022104401-412>.

Актуальность

Заболееваемость облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) является одной из основных причин инвалидности и смертности населения среди сосудистых заболеваний, принося существенный ущерб финансовому состоянию здравоохранения во всем мире [1]. Ежегодно наблюдается рост количества выполняемых эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей в различных странах мира. Чрескожные вмешательства обеспечивают более быстрое восстановление пациента и меньший срок пребывания в стационаре. Однако развитие рестеноза зоны реконструкции приводит к необходимости выполнения повторных операций при увеличении риска потери конечности [2–4]. В предыдущих наших исследованиях было показано, что маркеры системы апоптоза и пролиферации клеток являются непосредственными участниками развития рестеноза зоны реконструкции после различных видов оперативных вмешательств. Так, увеличение количества проапоптотических маркеров (например, Вах) в первую волну апоптоза длительностью в 7 дней приводило к последующей активации маркеров, ответственных за пролиферацию клеток сосудистой стенки — тромбоцитарного фактора роста ВВ (PDGF ВВ) и дисфункции эндотелия у пациентов с рестенозом зоны реконструкции [5–7]. В связи с этим мы начали поиск препаратов, которые оказывают непосредственное влияние на триггеры апоптоза, одним из которых является оксидативный стресс. Выбор именно антиоксидантов, а не других групп препаратов для фармакотерапии обосновывается, прежде всего, целенаправленностью действия на процессы свободнорадикального окисления клеточных структур и биомолекул, а также связью с системой апоптоза [8, 9].

Одним из самых сильных эндогенных антиоксидантов, известных на сегодняшний день, является витамин Е. Механизм действия данного препарата предполагает: нейтрализацию свободных

радикалов, стабилизацию клеточных мембран, повышение уровня супероксиддисмутазы, уменьшение пролиферации и миграции клеток, а также косвенное воздействие на маркеры двух путей апоптоза [10]. В ряде экспериментальных работ было показано, что его применение ведет к изменению соотношения белков Вах/Вс1-2, подавлению активности эффекторных каспазы-3 и -8, а также связыванию Fas с Fas-лигандом [11].

Другим антиоксидантным препаратом с антигипоксантным действием является Актовегин®. Его применение приводит к усилению поглощения клетками глюкозы, улучшая тем самым в них энергетический обмен в условиях ишемии на фоне уменьшения оксидативного стресса [12]. В ряде научных исследований была показана его возможность воздействия на соотношение маркеров семейства Вc1-2, но свой основной антиапоптотический эффект он осуществляет через регулирование экспрессии транскрипционного фактора NF-κВ и увеличение окислительной мощности митохондрий [13]. Кроме того, он препятствует развитию апоптоза через ингибирование активации каспазы-3 [14].

Цель. Оценка эффективности применения комбинированной антиоксидантной терапии в снижении риска развития рестеноза зоны реконструкции после эндоваскулярных оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей путем воздействия на маркеры апоптоза и пролиферации клеток.

Материалы и методы

В Рязанском государственном медицинском университете им. акад. И. П. Павлова на базе отделения сосудистой хирургии ГБУ РО «Областная клиническая больница» г. Рязани, за период с 2019 по 2022 гг. были исследованы результаты эндоваскулярного оперативного лечения 84 пациентов с ОААНК со II–III стадией заболевания по классификации А. В. Покровского–Фонтейна. Данное исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава

России (Протокол № 7 от 03.03.2020) и зарегистрировано на платформе [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), идентификатор NCT04502849. По дизайну исследование организовано как открытое, проспективное с параллельными группами пациентов. Все пациенты дали свое согласие на участие в исследовании и были разделены на две группы. В группу А включены 45 пациентов, которым было выполнено эндоваскулярное вмешательство на артериях аорто-бедренно-подколенного сегмента, в группу В — 39 пациентов, которым за неделю до эндоваскулярного вмешательства и в течение 1

недели после операции был назначен прием препарата, содержащий в составе витамин Е в дозе 400 мг 1 раз в сутки в сочетании с препаратом Актовегин® в дозе 1200 мг 1 раз в день внутривенно капельно в течение 7 дней, начиная с интраоперационного введения препарата. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, локализации поражения, а также видам выполненных эндоваскулярных процедур. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1, виды эндоваскулярных вмешательств отражены в таблице 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатели, n (%)	Группа А	Группа В	p
Возраст, годы	63 [59,5; 69]	68 [63; 72,5]	0,167
Мужчины	38 (84,4%)	31 (79,5 %)	0,245
Стадия хронической ишемии нижних конечностей			
ШБ ст.	20 (44%)	18 (46%)	0,156
Ш ст.	25 (56%)	21 (54%)	0,324
Вид поражения артериального сегмента			
Стенозы	25 (56%)	21 (54%)	0,324
Окклюзии	20 (44%)	18 (46%)	0,156
Типы поражения по классификации TASC II			
A/B/C/D	14/11/11/9	12/10/10/7	0,356
Сопутствующие заболевания			
Ишемическая болезнь сердца	7 (16%)	9 (23%)	0,256
Артериальная гипертензия	17 (38%)	18 (46%)	0,110
Обструктивная болезнь легких	7 (16%)	10 (25%)	0,249
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	3 (7%)	6 (15%)	0,278

Примечание: p — статистически значимое различие между группами А и В, TASC — Trans Atlantic Inter-Society Consensus

Таблица 2. Виды оперативных вмешательств у пациентов группы А и В

Группа А	Группа В
Эндоваскулярная реканализация и баллонная ангиопластика артерий подвздошного сегмента	
6 (13,3%)	3 (8,6%)
Реканализация и стентирование артерий подвздошного сегмента	
12 (26,6%)	10 (25,6%)
Баллонная ангиопластика/стентирование подвздошного сегмента и ангиопластика поверхностной бедренной артерии	
2 (4,4%)	2 (5,1%)
Баллонная ангиопластика поверхностной бедренной артерии и подколенной артерии	
12 (26,6%)	11 (28,2%)
Баллонная ангиопластика поверхностной бедренной артерии	
11 (24,4%)	11 (28,2%)
Реканализация и стентирование поверхностной бедренной артерии	
2 (4,4%)	2 (5,1%)

Всем больным проводились традиционные методы клинической лабораторной и инструментальной диагностики. При поступлении пациентов в отделение сосудистой хирургии с целью выявления локализации поражения и определения дальнейшей тактики ведения проводилось выполнение аортоартериографии нижних конечностей на аппаратах Philips «Integris 5000» и Siemens «SOMATOM Emotion 6» в соответствии с практикой ведения пациентов, принятой в сосудистой хирургии. При проведении чрескожных вмешательств были применены инструменты (нитиноловые стенты и баллоны для выполнения ангиопластики пораженного сегмента) без лекарственного покрытия. Выбор типа и размера устанавливаемых стентов/баллонов осуществлялся оперирующим эндоваскулярным хирургом. Все пациенты получали нагрузочную дозу антитромбоцитарной терапии (клопидогрел 325 мг 1 раз однократно) до вмешательства и внутривенное введение гепарина (70–100 МЕ/кг) во время процедуры. Все процедуры проводились под местной анестезией с использованием сосудистых окклюдеров в конце. Контрольная ангиография была выполнена во всех случаях. Технический успех определяли как остаточный стеноз $\leq 30\%$, и он составил 100%. Ни одному из пациентов не потребовалась конверсия в открытое хирургическое вмешательство.

Согласно дизайну исследования, всем пациентам в сроки поступления в стационар, в первые часы, 1, 7 сутки после операции производился забор периферической крови для определения количества проапоптотического маркера Bax, маркера пролиферации и миграции клеток сосудистой стенки — PDGF BB. Референтные значения исследуемых показателей были определены у 30 здоровых добровольцев.

Определение количества исследуемых биомаркеров в сыворотке крови производилось с помощью иммуноферментного анализа коммерческими наборами. Количество белка Bcl-2 Associated X Protein (BAX) — с помощью набора

«Cloud-Clone Corporation» (Китай), PDGF BB с использованием набора «Invitrogen Thermo Fisher» (США) в соответствии с инструкциями производителя.

Общий период наблюдения за пациентами составил 2 года. Пациенты всех исследуемых групп на контрольных визитах через 1, 6, 12, 18, 24 месяцев подвергались физикальному обследованию, дуплексному сканированию артерий нижних конечностей с целью оценки проходимости зоны реконструкции, измерения толщины неоинтимы, а также выявления рестеноза в зоне проведенных вмешательств. Измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) производилось на контрольном визите через 2 года. Ультразвуковое исследование сосудистой системы проводилось на аппарате экспертного класса Esaote My Lab Alpha. За рестеноз зоны реконструкции принимался гемодинамически значимый стеноз $\geq 50\%$ именно в зоне ранее проведенного вмешательства. При выявлении рестеноза зоны вмешательства, для подтверждения диагноза проводилась компьютерная томографическая ангиография, магнитно-резонансная или рентгеноконтрастная ангиография.

Первичной конечной точкой исследования явилась оценка динамики количества маркеров апоптоза и пролиферации клеток на фоне применения комбинированной антиоксидантной терапии. Вторичная конечная точка включала частоту развития рестеноза зоны реконструкции в отдаленном послеоперационном периоде.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ SPSS Statistics 26.0 (IBM Company, США) и Microsoft Excel 2016. В связи с отклонением от нормального распределения данных (использовался критерий Колмогорова–Смирнова, $p < 0,05$) для дальнейшего анализа были использованы непараметрические методы. Расчет минимального количества пациентов в каждую из групп исследования для выявления достоверных различий между показателями

апоптоза, пролиферации клеток проводился по формуле расчета минимального объема независимых выборок для количественных показателей. Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна–Уитни. Критический уровень статистической значимости составляет $p < 0,05$. Мощность исследования $\beta = 0,8$. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1–Q3]).

Результаты

Основываясь на результатах пилотного исследования, нами было определено минимально возможное количество паци-

ентов в группах для выявления статистически значимого различия между исследуемыми показателями. Так, согласно предварительным расчетам, оптимальное количество пациентов в группе В должно составлять 34 пациента, для группы А — 31 пациент ($p < 0,05$, $\beta > 0,8$).

В группе А и В наблюдалось исходно повышенное количество маркеров PDGF BB и Вах по сравнению с их значениями у здоровых добровольцев ($p < 0,01$). При этом отметим, что между сравниваемыми значениями пациентов групп А и В значимых различий не было получено, $p > 0,05$ (табл. 3).

Таблица 3. Сравнение исходных значений маркеров Вах и PDGF BB у пациентов исследуемых групп и здоровых добровольцев

Показатели, Me [Q1–Q3]	Вах (нг/мл)	PDGF BB (нг/мл)
Здоровые добровольцы	15,1 [13,9; 15,7]	8,9 [8,1; 9,5]
Исходные значения пациентов группы А	23,9 [22,4; 24,8]*	12,8 [11,3; 14,3]*
Исходные значения пациентов группы В	24,8 [23,7; 25,9]*	12,9 [12,7; 13,3]*

Примечание: * — статистически значимые различия значений групп А и В по сравнению со значениями здоровых добровольцев

В результате сравнения маркера Вах на первые часы после операции в группах А и В, был отмечен его рост у пациентов первой группы ($p < 0,01$). Проведя межгрупповые сравнения на первые сутки, было выяснено, что у пациентов группы А значения маркера Вах ($p < 0,01$) сохранялись повышенными относительно группы В. Через неделю после операции

пиковых значений достиг маркер пролиферации PDGF BB ($p < 0,01$) на фоне снижения значения белка Вах ($p < 0,01$) в исследуемых группах. При этом было отмечено, что у пациентов группы А более выражен рост показателя PDGF BB ($p < 0,01$) в сравнении с его значениями у пациентов группы В (табл. 4).

Таблица 4. Сравнение значений биомаркеров Вах и PDGF BB между группами А и В в послеоперационном периоде

Показатели, Me [Q1–Q3]/ временной интервал	Группа А	Группа В	p
Вах в первые часы	30,4 [29,7; 34,3]	23,9 [23,7; 24,9]	$p < 0,01$
Вах на 1 сутки	29,1 [27,2; 30,3]	26,7 [26,3; 29,1]	$p < 0,01$
PDGF BB на 7 сутки	25,6 [19,4; 29,6]	18,5 [18,3; 23,2]	$p < 0,01$

У 28 пациентов группы В с нормальным течением послеоперационного периода по данным дуплексного сканирования артерий нижних конечностей толщина неоинтимы в зоне реконструкции составила через год 0,65 [0,6; 0,8] мм. Через 1,5 года наблюдалось достоверно незначимое увеличение толщины неоинтимы до 0,7 [0,6; 0,8] мм ($p > 0,05$). Через 2 года наблюдалось изменение ее толщины до 0,8 [0,6; 0,9] мм, однако параметр значимо никак не отличался относительно значений в 1,5 года ($p > 0,05$). Через 2 года значения ЛПИ у данных пациентов составили — 0,92 [0,9; 1,0]. Стоит отметить, что динамика толщины неоинтимы за год в общем увеличивается от периода к периоду, однако остается статистически незначимой ($p > 0,05$).

У 27 пациентов группы А с нормальным течением послеоперационного периода, толщина неоинтимы в зоне операционного вмешательства составила через год 1,3 [1,2; 1,5] мм. Через 1,5 года наблюдалось увеличение ее толщины до 1,4 [1,2; 1,55] мм ($p < 0,05$). Через 2 года рост неоинтимы относительно 1,5 лет ($p > 0,05$) не произошел, ее значения составили 1,4 [1,2; 1,6] мм. По данным ультразвуковой доплерографии, через 2 года ЛПИ составил — 0,8 [0,8; 0,87] на оперированной конечности.

При сравнении толщины неоинтимы у пациентов групп А и В с нормальным послеоперационным течением, под влиянием комбинированной антиоксидантной терапии наблюдалось сокращение неоинтимы у пациентов группы В по сравнению с группой А через 1, 1,5 и 2 года ($p < 0,01$). При этом ЛПИ был выше у пациентов группы В в сравнении с его значениями у пациентов группы А ($p < 0,01$) на 2 года. Исходя из вышеизложенного можно сказать, что еще одним эффектом от применения комбинированной терапии явилось уменьшение толщины неоинтимы в зоне проведенных реконструкций и более высокие значения ЛПИ к концу второго года наблюдения.

У пациентов в группе А первичная проходимость зоны оперативного вмеша-

тельства через 2 года составила 60%. У 12 (26,6%) пациентов группы А через 12 [10; 13] месяцев было диагностировано развитие рестеноза зоны вмешательства, подтвержденное данными дуплексного сканирования и аортоартериографией нижних конечностей. У всех пациентов с данным осложнением была диагностирована III стадия заболевания и после дообследования они были повторно прооперированы. Десяти пациентам удалось выполнить повторное эндоваскулярное вмешательство (ангиопластика/стенирование пораженного сегмента), двум пациентам было выполнено бедренно-подколенное шунтирование с использованием синтетического протеза с компенсацией кровообращения.

У пациентов группы В первичная проходимость зоны оперативного вмешательства составила 74%. У 6 (15,3%) пациентов группы В было диагностировано развитие рестеноза зоны реконструкции. Количество пациентов с рестенозом в группе А превышало на 11,2% их количество в группе В ($p < 0,05$). Важно отметить, что срок возникновения данного осложнения приходился на 16 [15; 18] месяцев после проведенной операции и значимо отличался от пациентов группы А ($p < 0,01$). У пяти из шести пациентов была диагностирована IIБ стадия заболевания, при этом стеноз в зоне ранее выполненного вмешательства не превышал 55%.

Важным этапом исследования является демонстрация абсолютной и относительной разницы в показателях маркеров апоптоза и пролиферации клеток под влиянием антиоксидантной терапии у пациентов с рестенозом зоны реконструкции в группе В по сравнению с группой А.

В первые часы после операции значения маркера Вах у пациентов группы А превышали значения в группе В на 31%, $p = 0,01$ (рис. 1).

Последующее расхождение в показателях проявилось на 7 сутки. Так, в группе А было отмечено, что количество маркера PDGF BB увеличилось на 16,2% ($p = 0,04$) относительно группы В (рис. 2).

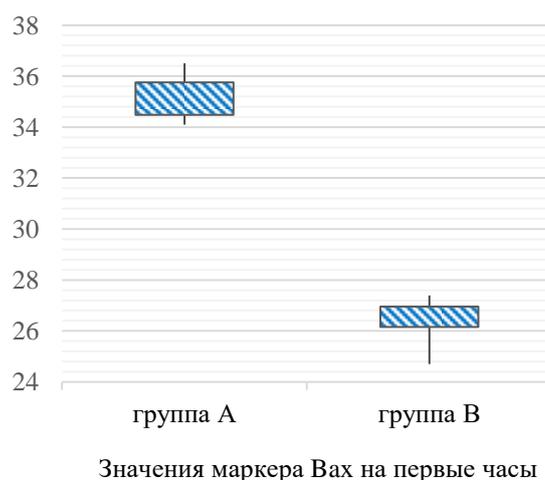


Рис. 1. Сравнение значений Вах у пациентов группа А и В с рестенозом зоны реконструкции в первые часы после операции.

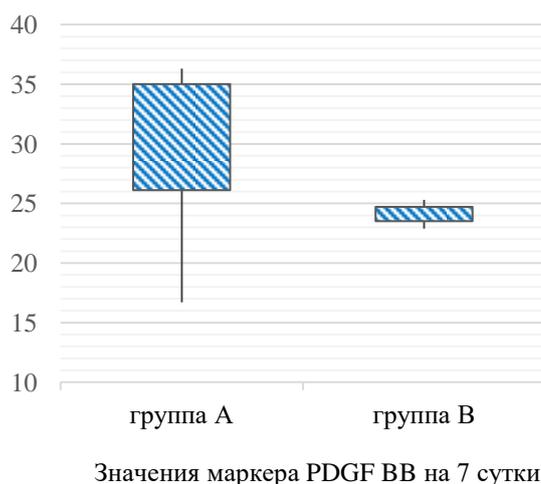


Рис. 2. Сравнение значений маркера PDGF BB у пациентов групп А и В с рестенозом зоны реконструкции на 7 сутки после операции.

Обсуждение

Исходя из полученных результатов исследования можно отметить, что все пациенты с ОААНК со IIБ–III стадией заболевания исходно имели проапоптотический статус. Это обусловлено тем, что в физиологических условиях система апоптоза способствует обновлению клеток сосудистой стенки. В случае с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки, в запуске апоптоза принимают

активное участие множество дополнительных факторов, таких как: гипоксия, изменение скоростных характеристик кровотока, воспалительные медиаторы, оксидативный стресс и липопротеиды низкой плотности [15]. Исходно повышенный уровень маркера PDGF BB у пациентов с ОААНК связан с его функциями в регуляции митогенеза клеток сосудистой стенки, воспалительных реакций и оксидативного стресса [16]. Синтез PDGF BB необходим как для роста ате-

росклеротической бляшки, так и для стабилизации ее покрышки [17]. Это может быть связано с тем, что при атеросклеротическом поражении наблюдается повышенная адгезия тромбоцитов к клеткам сосудистой стенки с последующим синтезом таких молекул как PDGF BB, провоспалительные цитокины, молекул адгезии, которые в свою очередь способствуют дальнейшему прогрессированию атеросклеротического поражения [18].

Благодаря применению комбинированной антиоксидантной терапии в указанном дизайне у исследуемых групп пациентов нам удалось добиться изменения уровня маркеров апоптоза и пролиферации клеток в различные сроки послеоперационного периода. Интенсивность протекания первой волны апоптоза, выражающаяся в количестве биомаркеров Вах (первые часы и первые сутки) значительно снизилась. Данный эффект можно связать с непосредственной защитой мембран митохондрий различных типов клеток сосудистой стенки, в которых преимущественно локализуется белок Вах. Директивное воздействие антиоксидантных препаратов на активацию первой волны апоптоза привело к уменьшению ответной пролиферации и миграции гладкомышечных клеток из меди в интиму. Подтверждение данного заключения находится в полученных различиях значений показателя PDGF BB на 7 сутки у пациентов в группах А и В. Сразу стоит отметить, что назначение антиоксидантной терапии применялось с целью модулирования апоптотического ответа на механическое повреждение сосудистой стенки, а не полного подавления апоптоза. Обновление клеток через апоптотический путь — необходимый процесс, который

направлен на поддержание клеточного гомеостаза.

В ходе проведения исследования также были выявлены изменения в количестве и динамике исследуемых маркеров у пациентов с рестенозом зоны реконструкции группы В, которые повлекли за собой, во-первых, снижение процента стеноза в области ранее выполненного оперативного вмешательства, во-вторых, снижение выраженности клинического проявления данного осложнения, в-третьих, изменения в сроке возникновения рестеноза зоны реконструкции на более поздний период; в-четвертых, снижение процента пациентов с данным послеоперационным осложнением. Все вышеперечисленное позволило избежать выполнения повторных операций у большей части пациентов группы В с рестенозом зоны реконструкции.

К ограничениям исследования относится малый объем выборки, а также непосредственное количество пациентов с рестенозом зоны реконструкции. Мы планируем в будущем увеличение количества пациентов в исследуемых группах, а также оценку эффективности применения вышеуказанной терапии при проведении открытых и гибридных оперативных вмешательств при расширении спектра исследуемых показателей системы апоптоза.

Заключение

Применение комбинированной антиоксидантной терапии, направленной на систему апоптоза, позволяет уменьшить толщину неоинтимы зоны реконструкции и снизить процент пациентов с рестенозом после выполнения эндоваскулярных вмешательств.

Список источников

1. Varaki E.S., Gargiulo G.D., Penkala S., et al. Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods // *Biomedical Engineering Online*. 2018. Vol. 17, №1. P. 61. doi: [10.1186/s12938-018-0494-4](https://doi.org/10.1186/s12938-018-0494-4)
2. Ahmad F.A., Hennessy M.M., Nath A.F. Fate of Asymptomatic Limb after Kissing Stents in Aortoiliac Occlusive Disease // *Vascular Specialist International*. 2022. Vol. 38. P. 1–7. doi: [10.5758/vsi.210074](https://doi.org/10.5758/vsi.210074)

3. Roh J.W., Ko Y.-G., Ahn C.-M., et al. Risk Factors for Restenosis after Drug-coated Balloon Angioplasty for Complex Femoropopliteal Arterial Occlusive Disease // *Annals of Vascular Surgery*. 2019. Vol. 55. P. 45–54. doi: [10.1016/j.avsg.2018.06.015](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.06.015)
4. 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](https://doi.org/10.23888/HMJ201972274-282)
5. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., и др. Маркеры развития рестеноза зоны реконструкции после эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей // *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2021. Т. 10, №4. С. 669–675. doi: [10.23934/2223-9022-2021-10-4-669-675](https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-669-675)
6. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., и др. Уровень маркеров апоптоза и пролиферации клеток в зоне рестеноза после реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей // *Казанский медицинский журнал*. 2021. Т. 102, № 1. С. 453–458. doi: [10.17816/KMJ2021-453](https://doi.org/10.17816/KMJ2021-453)
7. 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](https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202028179-87)
8. Aykutoglu G., Tartik M., Darendelioglu E., et al. Melatonin and vitamin E alleviate homocysteine-induced oxidative injury and apoptosis in endothelial cells // *Molecular Biology Reports*. 2020. Vol. 47, № 7. P. 5285–5293. doi: [10.1007/s11033-020-05607-z](https://doi.org/10.1007/s11033-020-05607-z)
9. Brock J., Golding D., Smith P.M., et al. Update on the Role of Actovegin in Musculoskeletal Medicine: A Review of the Past 10 Years // *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2020. Vol. 30, № 1. P. 83–90. doi: [10.1097/JSM.0000000000000566](https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000566)
10. Birringer M., Lorkowski S. Vitamin E: Regulatory role of metabolites // *IUBMB Life*. 2019. Vol. 71, № 4. P. 479–486. doi: [10.1002/iub.1988](https://doi.org/10.1002/iub.1988)
11. Welson N.N., Rofaeil R.R., Ahmed S.M., et al. Vitamin E protects against gabapentin-induced chronic hepatic and renal damage associated with the inhibition of apoptosis and tissue injury in rats // *Life Sciences*. 2021. Vol. 267. P. 118940. doi: [10.1016/j.lfs.2020.118940](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118940)
12. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *Journal of the Neurological Sciences*. 2012. Vol. 322, № 1–2. P. 222–227. doi: [10.1016/j.jns.2012.07.069](https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.069)
13. Aoki M., Nata T., Morishita R., et al. Endothelial apoptosis induced by oxidative stress through activation of NF-kappaB: antiapoptotic effect of antioxidant agents on endothelial cells // *Hypertension*. 2001. Vol. 38, № 1. P. 48–55. doi: [10.1161/01.hyp.38.1.48](https://doi.org/10.1161/01.hyp.38.1.48)
14. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W., et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2011. Vol. 161, № 3–4. P. 80–88. doi: [10.1007/s10354-011-0865-y](https://doi.org/10.1007/s10354-011-0865-y)
15. Santavanond J.P., Rutter S.F., Atkin-Smith G.K., et al. Apoptotic Bodies: Mechanism of Formation, Isolation and Functional Relevance // *Sub-cellular Biochemistry*. 2021. Vol. 97. P. 61–88. doi: [10.1007/978-3-030-67171-6_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-67171-6_4)
16. Rauch B.H., Weber A., Braun M., et al. PDGF-induced Akt phosphorylation does not activate NF-kappa B in human vascular smooth muscle cells and fibroblasts // *FEBS Letters*. 2020. Vol. 481, № 1. P. 3–7. doi: [10.1016/s0014-5793\(00\)01957-8](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)01957-8)
17. Mao Y., Liu X.Q., Song Y., et al. Fibroblast growth factor-2/platelet-derived growth factor enhances atherosclerotic plaque stability // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020. Vol. 24, № 1. P. 1128–1140. doi: [10.1111/jcmm.14850](https://doi.org/10.1111/jcmm.14850)
18. Kazlauskas A. PDGFs and their receptors // *Gene*. 2017. Vol. 614. P. 1–7. doi: [10.1016/j.gene.2017.03.003](https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.03.003)

References

1. Varaki ES, Gargiulo GD, Penkala S, et al. Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods. *Biomedical Engineering Online*. 2018;17(1):61. doi: [10.1186/s12938-018-0494-4](https://doi.org/10.1186/s12938-018-0494-4)
2. Ahmad FA, Hennessy MM, Nath AF. Fate of Asymptomatic Limb after Kissing Stents in Aortoiliac Occlusive Disease. *Vascular Specialist International*. 2022;38:7. doi: [10.5758/vsi.210074](https://doi.org/10.5758/vsi.210074)
3. Roh JW, Ko Y-G, Ahn C-M, et al. Risk Factors for Restenosis after Drug-coated Balloon Angioplasty for Complex Femoropopliteal Arterial Occlusive Disease. *Annals of Vascular Surgery*. 2019;55:45–54. doi: [10.1016/j.avsg.2018.06.015](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.06.015)
4. Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanyan AA. Prospects for forecasting the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):274–82. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ201972274-282](https://doi.org/10.23888/HMJ201972274-282)
5. Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, et al. Markers of the Development of the Reconstruction Area Restenosis After Endovascular Interventions in Lower Limbs Arteries. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2021;10(4):669–75. (In Russ). doi: [10.23934/2223-9022-2021-10-4-669-675](https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-669-675)
6. Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, et al. The level of markers of apoptosis and cell prolifer-

- ation in the area of restenosis after lower extremity arterial reconstruction. *Kazan Medical Journal*. 2021;102(4):453–8. (In Russ). doi: [10.17816/KMJ2021-453](https://doi.org/10.17816/KMJ2021-453)
7. 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](https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202028179-87)
 8. Aykutoglu G, Tartik M, Darendelioglu E, et al. Melatonin and vitamin E alleviate homocysteine-induced oxidative injury and apoptosis in endothelial cells. *Molecular Biology Reports*. 2020;47(7):5285–93. doi: [10.1007/s11033-020-05607-z](https://doi.org/10.1007/s11033-020-05607-z)
 9. Brock J, Golding D, Smith PM, et al. Update on the Role of Actovegin in Musculoskeletal Medicine: A Review of the Past 10 Years. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2020;30(1):83–90. doi: [10.1097/JSM.0000000000000566](https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000566)
 10. Birringer M, Lorkowski S. Vitamin E: Regulatory role of metabolites. *IUBMB Life*. 2019;71(4):479–86. doi: [10.1002/iub.1988](https://doi.org/10.1002/iub.1988)
 11. Welson NN, Rofaeil RR, Ahmed SM, et al. Vitamin E protects against gabapentin-induced chronic hepatic and renal damage associated with the inhibition of apoptosis and tissue injury in rats. *Life Sciences*. 2021;267:118940. doi: [10.1016/j.lfs.2020.118940](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118940)
 12. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012;322(1–2):222–7. doi: [10.1016/j.jns.2012.07.069](https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.069)
 13. Aoki M, Nata T, Morishita R, et al. Endothelial apoptosis induced by oxidative stress through activation of NF-kappaB: antiapoptotic effect of antioxidant agents on endothelial cells. *Hypertension*. 2001;38(1):48–55. doi: [10.1161/01.hyp.38.1.48](https://doi.org/10.1161/01.hyp.38.1.48)
 14. Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger MW, et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2011;161(3–4):80–8. doi: [10.1007/s10354-011-0865-y](https://doi.org/10.1007/s10354-011-0865-y)
 15. Santavanond JP, Rutter SF, Atkin-Smith GK, et al. Apoptotic Bodies: Mechanism of Formation, Isolation and Functional Relevance. *Sub-cellular Biochemistry*. 2021;97:61–88. doi: [10.1007/978-3-030-67171-6_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-67171-6_4)
 16. Rauch BH, Weber A, Braun M, et al. PDGF-induced Akt phosphorylation does not activate NF-kappa B in human vascular smooth muscle cells and fibroblasts. *FEBS Letters*. 2020;481(1):3–7. doi: [10.1016/s0014-5793\(00\)01957-8](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)01957-8)
 17. Mao Y, Liu XQ, Song Y, et al. Fibroblast growth factor-2/platelet-derived growth factor enhances atherosclerotic plaque stability. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020;24(1):1128–40. doi: [10.1111/jcmm.14850](https://doi.org/10.1111/jcmm.14850)
 18. Kazlauskas A. PDGFs and their receptors. *Gene*. 2017;614:1–7. doi: [10.1016/j.gene.2017.03.003](https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.03.003)

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ № МК-1214.2022.3.

Этика. Использованы данные пациентов в соответствии с письменным информированным согласием.

Информация об авторах:

Калинин Роман Евгеньевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 5009-2318, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>, e-mail: kalinin-re@yandex.ru

Сучков Игорь Александрович — д.м.н., профессор, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 6473-8662, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1292-5452>, e-mail: suchkov_med@mail.ru

✉ *Климентова Эмма Анатольевна* — к.м.н., SPIN: 5629-9835, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4855-9068>, e-mail: klimentova.emma@yandex.ru

Афенов Михаил Романович — студент 6 курса лечебного факультета, SPIN: 2338-2588, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4123-9408>, e-mail: afienov@mail.ru

Суров Иван Юрьевич — аспирант кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 1489-7481, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0794-4544>, e-mail: Ivanrus1996@gmail.com

Вклад авторов:

Калинин Р. Е. — концепция и дизайн, окончательное утверждение статьи;

Funding. The work was carried out within the framework of the Grant of President of the Russian Federation No. МК-1214.2022.3.

Ethics. The data is used in accordance with the informed consent of patient.

Information about the authors:

Roman E. Kalinin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular, X-Ray Endovascular Surgery and X-Ray Diagnostics, SPIN: 5009-2318, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>, e-mail: kalinin-re@yandex.ru

Igor' A. Suchkov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, X-Ray Endovascular Surgery and X-Ray Diagnostics, SPIN: 6473-8662, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1292-5452>, e-mail: suchkov_med@mail.ru

✉ *Emma A. Klimentova* — MD, Cand. Sci. (Med.), SPIN: 5629-9835, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4855-9068>, e-mail: klimentova.emma@yandex.ru

Mikhail R. Afenov — VI-year Student of the Faculty of Medicine, SPIN: 2338-2588, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4123-9408>, e-mail: afienov@mail.ru

Ivan Yu. Surov — Postgraduate Student of the Department of Cardiovascular, X-Ray Endovascular Surgery and X-Ray Diagnostics, SPIN: 1489-7481, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0794-4544>, e-mail: Ivanrus1996@gmail.com

Contribution of the authors:

Kalinin R. E. — concept and design, final approval of the article;

Сучков И. А. — анализ и интерпретация, написание статьи, окончательное утверждение статьи;
Климентова Е. А. — концепция и дизайн, сбор данных, написание статьи, окончательное утверждение статьи;
Афенов М. С. — сбор данных, написание статьи;
Суров И. Ю. — статистический анализ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Suchkov I. A. — analysis and interpretation, writing of the article, final approval of the article;
Klimentova E. A. — concept and design, data collection, writing of the article, final approval of the article;
Afenov M. R. — data collection, writing of the article;
Surov I. Yu. — statistical analysis.

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