

УДК 616.137.8/9-004.6-089.168

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023113369-378>

Динамика маркеров ангиогенеза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом после оперативного лечения

Р. Е. Калинин¹, И. А. Сучков¹, А. А. Крылов^{1,2}✉, Н. Д. Мжаванадзе¹, А. С. Пшенников¹,
А. А. Никифоров¹

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

² Областная клиническая больница, Рязань, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Крылов Андрей Александрович, andrewkrylov1992@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Введение. Процессы регуляции кровообращения в любом организме находятся в постоянном динамическом взаимодействии за счет систем про- и антиангиогенеза. К основным проангиогенным факторам относятся гипоксией индуцируемый фактор 1 альфа (*Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha*, HIF1a), эндотелиальный сосудистый фактор роста (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF), тромбоцитарный фактор роста (*Platelet-derived Growth Factor*, PDGF). В зависимости от концентрации данных факторов в сыворотке крови возможно сделать предположение об активности системы ангиогенеза у пациента и оценить степень ее активности.

Цель. Оценить активность неоангиогенеза в послеоперационном периоде у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Материалы и методы. В исследование были включены данные 40 пациентов с облитерирующим атеросклерозом, имеющих клинику критической ишемии нижних конечностей, которым выполнялась операция прямой открытой реваскуляризации. Производилась оценка содержания HIF1a, VEGF и PDGF в пред- и раннем послеоперационном периоде, и далее в течение 1 года наблюдения.

Результаты. Показатель HIF1a от исходного 0,52 нг/мл в раннем послеоперационном периоде снизился до 0,381 нг/мл (снижение на 27%, $p = 0,004$), через 1 мес. и 6 мес. наблюдения его концентрация практически не менялась (0,41 нг/мл через 1 мес. ($p = 0,004$), 0,398 нг/мл к 6 мес. ($p = 0,003$)), а тенденция к восстановлению намечалась лишь к 1 году наблюдения (0,495 нг/мл). Концентрация VEGF исходно составляла 728 пг/мл, снижение его концентрации наблюдалось более плавно и достигало минимума к 1 мес. наблюдения (552,2 пг/мл на 5–7 сут и 480,7 пг/мл к 1 мес. ($p = 0,025$)). Далее в течение последующего наблюдения концентрация VEGF увеличивалась к 6 мес. (529,8 пг/мл) и к 1 году наблюдения (515 пг/мл). PDGF исходно составил 3563,8 пг/мл, а наиболее выраженное снижение его концентрации до 2922,5 пг/мл наблюдалось уже на 5–7 сут после операции ($p = 0,043$), далее концентрация PDGF возрастала к 1 мес. наблюдения (3254,3 пг/мл) и сохранялась на одном уровне (3270 пг/мл к 1 году), при этом так и не достигая исходных предоперационных значений.

Заключение. Максимальное снижение концентрации проангиогенных факторов выявлено в раннем послеоперационном периоде, что свидетельствует о низкой активности ангиогенеза в данном временном интервале и является оптимальной временной таргетной точкой для использования методик терапевтического ангиогенеза.

Ключевые слова: критическая ишемия; ангиогенез; атеросклероз; ангиогенные факторы; HIF1a; VEGF; PDGF

Для цитирования:

Калинин Р. Е., Сучков И. А., Крылов А. А., Мжаванадзе Н. Д., Пшенников А. С., Никифоров А. А. Динамика маркеров ангиогенеза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом после оперативного лечения // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2023. Т. 11, № 3. С. 369–378. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023113369-378>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023113369-378>

The Dynamics of Angiogenesis Markers in Patients with Obliterating Atherosclerosis after Surgical Treatment

Roman E. Kalinin¹, Igor' A. Suchkov¹, Andrey A. Krylov^{1, 2} ✉, Nina D. Mzhavanadze¹, Aleksandr S. Pshennikov¹, Aleksandr A. Nikiforov¹

¹ Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Andrey A. Krylov, andrewkrylov1992@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION: The processes of regulation of blood circulation in any organism are in constant dynamic interaction due to the systems of pro- and anti-angiogenesis. The main proangiogenic factors include HIF1a, VEGF, PDGF. Depending on the concentration of these factors in the blood serum, it is possible to make an assumption about the activity of the angiogenesis system in the patient and assess the degree of its activity.

AIM: To evaluate the activity of neoangiogenesis in the postoperative period in patients with obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities.

MATERIALS AND METHODS: The study included data from 40 patients with obliterating atherosclerosis, who had a clinic picture of critical ischemia of the lower extremities, who underwent direct open revascularization operations. The content of HIF1a, VEGF and PDGF was evaluated in the pre- and early postoperative periods, and further during 1 year of monitoring.

RESULTS: The HIF1a index from the initial 0.52 ng/ml in the early postoperative period decreased to 0.381 ng/ml (decrease by 27%, $p = 0.004$), in 1 month and 6 months of monitoring its concentration practically did not change (0.41 ng/ml in 1 month ($p = 0.004$), 0.398 ng/ml by 6 months ($p = 0.003$)), and the tendency to recovery was outlined only by 1 year of monitoring (0.495 ng/ml). The concentration of VEGF was initially 728 pg/ml, the decrease in its concentration was observed more smoothly and reached a minimum by 1 month of monitoring (552.2 pg/ml for 5–7 days and 480.7 pg/ml by 1 month ($p = 0.025$)). Further, during the monitoring, the concentration of VEGF increased by 6 months (529.8 pg/ml) and by 1 year of monitoring (515 pg/ml). Initially PDGF was 3563.8 pg/ml, and the most marked decrease in its concentration to 2922.5 pg/ml was observed already on the 5th–7th days after surgery ($p = 0.043$). Then the concentration of PDGF increased by 1 month of monitoring (3254.3 pg/ml) and remained at the same level (3270 pg/ml by 1 year), still not reaching the initial preoperative values.

CONCLUSION: The maximum decrease in the concentration of proangiogenic factors was detected in the early postoperative period, which indicates a low activity of angiogenesis in this time interval and is the optimal time target point for the use of therapeutic angiogenesis techniques.

Keywords: *critical ischemia; angiogenesis; atherosclerosis; angiogenic factors; HIF1a; VEGF; PDGF*

For citation:

Kalinin R. E., Suchkov I. A., Krylov A. A., Mzhavanadze N. D., Pshennikov A. S., Nikiforov A. A. The Dynamics of Angiogenesis Markers in Patients with Obliterating Atherosclerosis after Surgical Treatment. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(3):369–378. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023113369-378>.

Введение

Наличие у пациента клиники критической ишемии нижних конечностей (КИНК) это неоспоримое показание для поиска путей реваскуляризации конечности. Оперативное вмешательство в данной ситуации необходимо выполнять в ближайшее время, а наиболее удовлетворительные результаты лечения получены у пациентов, которым выполнялись прямые открытые, либо эндоваскулярные вмешательства [1, 2]. Однако отдаленные результаты хирургического лечения данной группы пациентов не являются оптимальными. При анализе отдаленных результатов лечения пациентов с КИНК с помощью чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики (ЧТБА) процент ампутаций через 1 год составил 29%, а через 3 года 48%. В отдаленном периоде после выполнения шунтирующих операций данный показатель составил 32% через 1 год и 43% через 3 года соответственно [3, 4]. Результаты лечения пациентов данной группы не являются оптимальными и обусловлены как ранними, так и поздними послеоперационными осложнениями (гиперпролиферация эндотелия в просвете протеза, ухудшение путей оттока, эндотелиальная дисфункция, окклюзия зоны реконструкции), которые возникают по причине прогрессирования заболевания. Процессы кровообращения у пациента с периферическим атеросклерозом находятся в постоянном динамическом взаимодействии: с одной стороны, по причине увеличения количества атеросклеротических бляшек происходит снижение дистальной перфузии, с другой стороны, в ответ на ишемию организм активизирует процессы неоангиогенеза.

Ангиогенез является процессом, обеспечивающим расширение и ремоделирование сосудистой сети, а также отвечающим за формирование новых сосудов из существующих. Таким образом, данный путь является основным для развития сосудистой сети после рождения человека. При ангиогенезе последовательно происходят следующие процессы: активации

эндотелиоцитов, синтез протеаз, растворение базальной мембраны. В последующем эндотелиальные клетки мигрируют к стимулирующему фактору, происходит пролиферация эндотелиоцитов, что в конечном счете приводит к образованию сосудистой стенки. Когда первичная сосудистая стенка образована, происходит ее ремоделирование и далее формируется уже полноценная структура сосудистой стенки. Физиологический ангиогенез позволяет увеличить количество новых сосудов за счет образования коллатералей после окклюзии магистральной артерии примерно через 4–6 нед. Данный период времени необходим на организацию процесса стимуляции ангиогенеза и его непосредственную организацию, плюс недостаточная выработка факторов роста при атеросклерозе также замедляет течение данного процесса. В связи с вышеизложенным, экзогенное введение проангиогенных факторов является перспективным направлением в лечении данной группы пациентов и может позволить (за счет ускорения процесса ангиогенеза) улучшить результаты лечения [5, 6].

Интенсивность ангиогенеза в организме обычно поддерживается на базисном (невысоком уровне), однако в случае стимуляции регенераторных процессов (например при появлении раны) происходит его резкая активация. В тоже время снижение активности ангиогенеза наблюдается в старости, а также при различных заболеваниях (атеросклероз, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера) [7].

Основным пусковым механизмом ангиогенеза является гипоксия, возникающая при недостаточном кровоснабжении тканей вследствие уменьшения диффузии кислорода. Последний является ключевым компонентом для жизнедеятельности клеток и сигнальным метаболитом регуляции ангиогенеза. Таким образом, ангиогенез индуцируется при недостаточной перфузионной способности артериального русла для обеспечения метаболических потребностей организма.

Стимуляция ангиогенеза в основном осуществляется такими проангиогенными

цитокинами, как гипоксией индуцируемый фактор 1 альфа (*Hypoxia-inducible factor 1-alpha*, HIF1a), эндотелиальный сосудистый фактор роста (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), тромбоцитарный фактор роста (*platelet-derived growth factor*, PDGF) [8–10]. «Включение ангиогенеза» (переход эндотелиальных клеток из дремлющего состояния в активное) происходит при условии преобладания активности проангиогенных факторов над антиангиогенными. В условиях гипоксии происходит активация семейства транскрипционных факторов внутри клеток за счет пролилгидроксилазы, которой необходим кислород для гидроксирования субъединицы HIF1a. Потеря этого механизма деградации из-за отсутствия кислорода приводит к активации HIF-опосредованной программы транскрипции, которая включает в себя индукцию ангиогенеза. HIF1a и гипоксией индуцируемый фактор 2 (HIF2a) запускают синтез ряда проангиогенных факторов, в том числе и VEGF [11, 12].

VEGF является основным регулятором ангиогенеза, он экспрессируется из клеток эндотелия, макрофагов и тромбоцитов. Подтип VEGF-A может индуцировать выработку клетками эндотелия белков, которые ингибируют апоптоз (Bcl-2, A1, сурвивин), и приводят к обструкции просвета и регрессии сосудов. Основной точкой приложения сосудистого фактора роста являются клетки эндотелия, он обладает высокой митогенной активностью по отношению к клеткам эндотелия. С помощью VEGF активизируются процессы пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, активизируется их способность собираться в трубочки и организовывать связанную сосудистую сеть, а также усиливать свою проницаемость.

Кроме того, VEGF также активизирует экспрессию оксида азота, простаглицлина и других цитокинов, способствующих вазодилатации. [13, 14].

Тромбоцитарный фактор роста участвует в активации процессов пролиферации не только эпидермальных, но и эпителиальных клеток. PDGF-BB отвечает за

стимулирование ангиогенеза и процесс репарации кожных ран. В основном участие в репарации связано со стимулированием тромбоцитарным фактором роста выработки коллагена. Этот фактор роста способствует стабилизации образованных сосудов [15, 16].

Цель. Оценить активность процессов ангиогенеза и регенерации тканей у пациентов после проведения реконструктивных оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей с целью определения возможных точек приложения и коррекции уровня проангиогенных факторов для улучшения результатов лечения данной группы пациентов.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова для исследований с участием человека (Протокол № 6 от 06.02.2015). Информированное согласие было получено от всех участников исследования. От пациентов также было получено информированное письменное согласие на публикацию результатов исследования в данной статье.

В исследование были включены 40 пациентов мужского и женского пола с критической ишемией нижних конечностей, которым выполнялось открытое оперативное вмешательство.

Критериями включения были: мужской или женский пол, возраст от 40 до 80 лет, наличие критической ишемии одной из конечностей, планируемое проведение открытой реваскуляризации конечности, отсутствие срочных показаний к проведению ампутации конечности (в том числе и малых ампутаций), согласие пациента выполнять требования врача и находиться под наблюдением в течении всего срока исследования.

Пациентам после прескрининга проводилось открытое оперативное вмешательство в объеме прямой реваскуляризации конечности, далее через 5–7 сут после вмешательства при отсутствии ранних по-

слеоперационных осложнений пациенты были окончательно скринированы и включены в исследование. В последующем при возникновении у пациентов каких-либо поздних послеоперационных осложнений (тромбоз зоны реконструкции, ее окклюзия, гнойно-септические осложнения), либо осложнений со стороны других органов и систем (декомпенсация сопутствующей соматической патологии) их данные не включались в статистическую обработку.

У всех пациентов выполнялся забор крови до операции, в раннем послеоперационном периоде (5–7 сут) и в последующем при осмотре пациента на контрольных визитах в срок 1 мес., 6 мес. и 1 г. с момента операции. Забор крови выполнялся из кубитальной вены с последующим центрифугированием, выделением сыворотки крови и биохимическим определением показателей методом иммуноферментного анализа.



Рис. 1. Дизайн исследования.

На протяжении 1 года наблюдения была проанализирована динамика показателей фактора роста эндотелия сосудов, тромбоцитарного фактора роста и гипоксией индуцируемого фактора 1 альфа.

Средний возраст пациентов составил 65 ± 7 лет. Под наблюдением в исследовании находилось 28 мужчин (70%) и 12 женщин (30%). Из сопутствующей патологии основное место занимал кардиологический профиль (гипертоническая болезнь у 34 пациентов (85%), ишемическая болезнь сердца у 28 человек (70%)), болезни органов дыхания (хронический бронхит у 10 пациентов (25%), хроническая обструктивная болезнь легких у 8 пациентов (20%)). Также часто у пациентов имелся фоновый сахарный диабет (15 человек, 37,5%).

Для более избирательной оценки динамики концентрации ангиогенных факторов в работу были включены данные пациентов, у которых в течение 1 года наблюдения не было зарегистрировано ранних или поздних послеоперационных осложнений и на момент завершения наблюдения не было зарегистрировано окклюзий в зоне реконструкции. Все пациенты по-прежнему доступны контакту. Статистическая обработка результатов выполнялась с

помощью программы Statistica 10. Использовались методики описательной и непараметрической статистики. Числовые данные были проанализированы с помощью описательной статистики, далее производилась оценка распределения признака с помощью критерия Шапиро–Уилка с последующим внутригрупповым сравнением парных случаев для зависимых групп критерием Вилкоксона.

Результаты

В работе была проанализирована динамика изменения концентрации в сыворотке крови основных проангиогенных цитокинов у пациентов, имеющих атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей, клинически проявляющееся в наличии клиники критической ишемии, в процессе их хирургического лечения. Наибольший интерес представляло сравнение изменения концентраций ангиогенных факторов в крови в пред- и послеоперационном периоде в связи со значительными реперфузионными изменениями, происходящими в тканях ишемизированной конечности после успешно проведенной реваскуляризации. В ходе исследования нами были получены следующие показатели (табл. 1).

Таблица 1. Концентрация ангиогенных факторов в сыворотке крови

Ангиогенный фактор \ Время	до операции	5–7 сут	1 мес.	6 мес.	1 год
HIF1a (нг/мл)	0,52 ± 0,25	0,381 ± 0,1	0,41 ± 0,19	0,398 ± 0,13	0,495 ± 0,22
VEGF (пг/мл)	728,6 ± 208,4	552,2 ± 202	480,7 ± 195,7	529,8 ± 42,4	515 ± 101,2
PDGF (пг/мл)	3563,8 ± 1432,9	2922,5 ± 1394,4	3254,3 ± 1197,7	3219 ± 904,7	3270 ± 749,2

Основным метаболитом в тканях является кислород и его активные формы. При наличии у пациента ишемии вследствие недостатка кислорода происходит активация гипоксией индуцируемого фактора. Так до операции данный показатель составил 0,52 нг/мл. В раннем послеоперационном периоде данный показатель значительно снижался и составил 0,381 нг/мл. При дальнейшем исследовании через 1 мес. и 6 мес. наблюдения концентрация HIF1a практически не менялась (0,41 нг/мл через 1 мес., 0,398 нг/мл к 6 мес.), а тенденция к восстановлению данного показателя намечалась лишь к 1 году наблюдения (0,495 нг/мл) (табл. 1). При статистическом анализе было выявлено статистически значимое снижение показателя HIF1a относительно исходного, как в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,004$), так и в течение 6 мес. наблюдения ($p = 0,003$ к 6 мес.), однако при отдельном сравнении послеоперационных визитов не было выявлено достоверных различий между визитами (табл. 2).

Сосудистый эндотелиальный фактор роста является одним из главных и хорошо изученный проангиогенных факторов. Его концентрация так же зависит от ишемии и в тоже время синтез VEGF регулируется выбросом в кровь транскрипционных факторов HIF1a и HIF2a. В предоперационном периоде концентрация VEGF у пациентов составила 728 пг/мл, в послеоперационном периоде также происходило снижение VEGF, однако его динамика отличалась от индуцируемого гипоксией фактора. Снижение концентрации наблюдалось в виде более плавной волны и достигало минимума только к 1 мес. наблюдения (552,2

пг/мл на 5–7 сут и 480,7 пг/мл к 1 мес.). Далее в течение последующего наблюдения концентрация VEGF незначительно увеличивалась к 6 мес. (529,8 пг/мл) и 1 году наблюдения (515 пг/мл) (табл. 1).

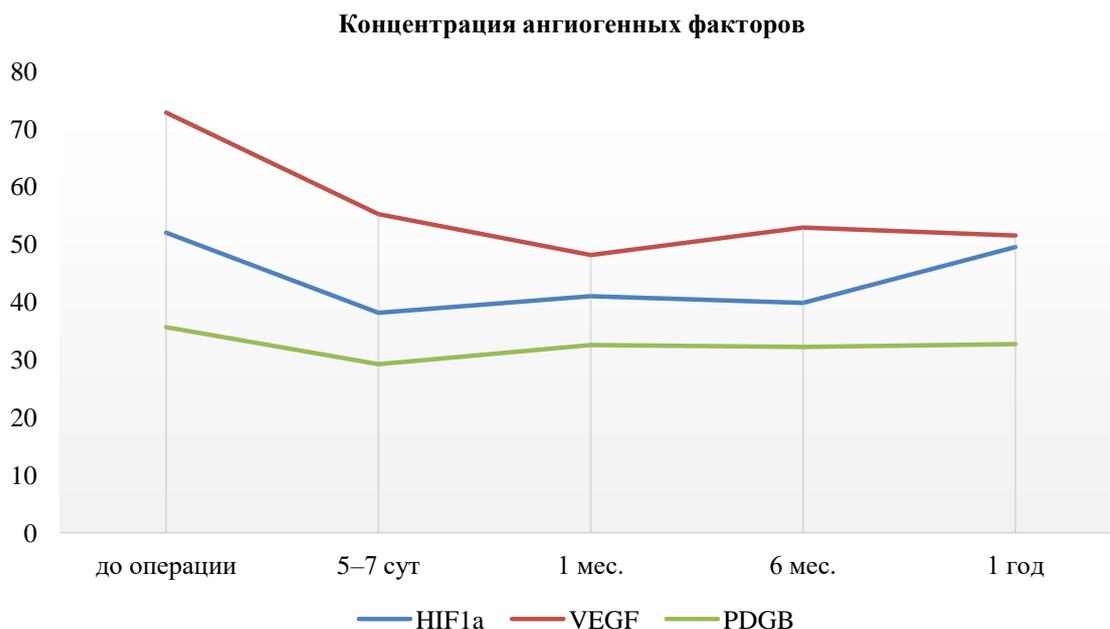
При статистическом анализе было выявлено достоверное снижение концентрации VEGF относительно исходного уровня только для визита через 1 мес. от выполненного оперативного вмешательства ($p = 0,025$), однако в абсолютных цифрах после оперативного вмешательства уровень VEGF оставался ниже, начиная с 5–7 сут и в течение всего года наблюдения, несмотря на отсутствие статистически значимых различий между показателями в другие даты контрольных визитов (табл. 2).

Тромбоцитарный фактор роста также является проангиогенным и помимо гипоксии зависит от концентрации HIF1a и VEGF в крови. Исходно данный показатель составил 3563,8 пг/мл, в раннем послеоперационном периоде уже на 5–7 сут было зарегистрировано наиболее выраженное снижение его концентрации до 2922,5 пг/мл. При дальнейшем анализе установлено, что концентрация PDGF возрастала к 1 мес. наблюдения (3254,3 пг/мл) и далее сохранялась примерно на одном уровне в течение всего наблюдательного периода (3270 пг/мл к 1 году), при этом так и не достигая исходных предоперационных значений (табл. 1). При статистическом анализе выявлено статистически значимое снижение концентрации PDGF в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,043$), при оценке дальнейших изменений концентрации фактора показатели были сопоставимы (табл. 2).

Таблица 2. Внутригрупповое сравнение изменение концентрации ангиогенных факторов

Визиты р	До 7 сут	До 1 мес.	До 6 мес.	До 1 года	7 сут–1 мес.	1–6 мес.	6 мес.–1 год
HIF1a	0,004763*	0,044331*	0,003314*	0,863887	0,981833	0,554034	0,522781
VEGF	0,353967	0,024665*	0,386168	0,177331	0,135568	0,264107	0,777338
PDGB	0,043494*	0,472166	0,169007	0,296460	0,227586	0,569413	0,059864

Примечание: * – статистически значимые различия между визитами

**Рис. 2.** Динамика изменения концентрации факторов ангиогенеза.

Обсуждение

Ангиогенез является очень сложным процессом и регулируется многокомпонентной системой сигнальных механизмов. В организме человека существует огромное количество как проангиогенных факторов, так и антиангиогенных цитокинов, которые находятся в постоянном динамическом взаимодействии [17]. В зависимости от преобладания активности какой-либо фракции возможны наступления периодов активного ангиогенеза или ангиогенопокоя [18]. Кроме того, на стимуляцию ангиогенеза влияет множество гемодинамических (напряжение сдвига, ламинарный или турбулентный тип кровотока) и метаболических условий (концентрация кислорода (и его активных форм), продуктов гликолиза).

Не стоит также забывать о том, что ангиогенез не всегда является положи-

тельным процессом и бесконтрольный рост новых сосудов может иметь отрицательные последствия (рост старых и появление новых опухолевых образований, пролиферативная ангиопатия сетчатки, рост миоматозных узлов и т. д.). В связи с чем необходимо искать узконаправленные точки приложения на звено ангиогенеза, чтобы иметь возможность индуцировать его только в тех условиях и тех тканях, где это необходимо (ишемизированные ткани и органы), или же наоборот вызывать ингибирование данного процесса в отдельных структурах организма (опухоль, миомы, сосуды сетчатки) [13, 15]. В нашем исследовании мы оценивали динамику изменения концентрации проангиогенных факторов только при удачно выполненной реконструкции и сохранении проходимости зоны оперативного вмешательства в течение 1 года для максималь-

ной стандартизации группы и оценки влияния купирования явлений ишемии на процесс ангиогенеза. Нами была получена определенная закономерность. При анализе всех 3 проангиогенных факторов отмечается значительное снижение их концентрации в послеоперационном периоде, что, видимо, обусловлено купированием явлений ишемии и отсутствием гипоксии в тканях в послеоперационном периоде. Стоит обратить внимание, что скорость снижения факторов ангиогенеза весьма различна, так HIF1a и PDGF снижаются до максимума уже на 5–7 сут после выполнения вмешательства, в то время, как снижение VEGF имеет более плавный характер, и минимальная его концентрация наблюдается только к 1 мес. наблюдения. В целом за 1 год наблюдения за пациентами восстановления исходного уровня факторов ангиогенеза ни произошло ни в 1 из случаев, однако концентрация HIF, начиная с 1 мес. наблюдения и до года в целом, имеет тенденцию к увеличению и практически восстанавливается к 1 году. В тоже время концентрации VEGF и PDGF стабилизируются примерно на одном уровне и значительно не меняются в течение второго полугодия наблюдения за

пациентами. Судя по полученным данным, период в первые 6 мес. после операционного вмешательства является наиболее уязвимым в плане различных осложнений или прогрессирования заболевания в связи с низкой активностью системы ангиогенеза и отсутствием развития коллатерального кровообращения в данный период времени.

Заключение

При оценке концентрации проангиогенных факторов получены схожие результаты в виде максимального снижения концентрации HIF1a (на 27%, $p = 0,004$), VEGF (34%, $p = 0,02$) и PDGF (18%, $p = 0,04$) в послеоперационном периоде с последующим подъемом уровня к 6 месяцам наблюдения, однако в течение 1 года наблюдения так и не произошло полноценного восстановления концентрации факторов ангиогенеза, что может быть связано с отсутствием явлений ишемии. Таким образом, ранний послеоперационный период в течение 1 месяца после выполненной реваскуляризации конечности является основной точкой приложения для терапевтического подхода при хронической ишемии нижних конечностей.

Список источников

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М.; 2019. Доступно по: http://www.angiosurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. Ссылка активна на 19.01.2023.
2. Кузнецов М.Р., Болдин Б.В., Кошкин В.М., и др. Прогнозирование отдаленных результатов оперативного лечения больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008. Т. 14, № 1. С. 106–112.
3. Menard M.T., Farber A., Assmann S.F., et al. Design and Rationale of the Best Endovascular Versus Best Surgical Therapy for Patients with Critical Limb Ischemia (BEST-CLI) trial // *J. Am. Heart Assoc.* 2016. Vol. 5, No. 7. P. e003219. doi: [10.1161/JAHA.116.003219](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003219)
4. Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Бочков Н.П. Комплексное лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных индукторов ангиогенеза: ближайшие и отдаленные результаты // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011. Т. 6, № 3. С. 84–88.
5. Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis // *Nature*. 2011. Vol. 473, No. 7347. P. 298–307. doi: [10.1038/nature10144](https://doi.org/10.1038/nature10144)
6. Boodhwani M., Voisine P., Ruel M., et al. Comparison of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor-2 in a swine model of endothelial dysfunction // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008. Vol. 33, No. 4. P. 645–650; 651–652. doi: [10.1016/j.ejcts.2007.12.016](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.12.016)
7. Johnson K.E., Wilgus T.A. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair // *Adv. Wound Care*. 2014. Vol. 3, No. 10. P. 647–661. doi: [10.1089/wound.2013.0517](https://doi.org/10.1089/wound.2013.0517)
8. Бутылин П.А., Мельн И.А., Зубова Е.С., и др. Анализ ангиогенного потенциала гемопоэтических клеток и их субстанций у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей // *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2012. № 6. С. 42–48.

9. Carmeliet P., Collen D. Transgenic mouse models in angiogenesis and cardiovascular disease // *J. Pathol.* 2000. Vol. 190, No. 3. P. 387–405. doi: [10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3<387::AID-PATH595>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<387::AID-PATH595>3.0.CO;2-R)
10. Cook K.M., Figg W.D. Angiogenesis inhibitors: current strategies and future prospects // *CA Cancer J. Clin.* 2010. Vol. 60, No. 4. P. 222–243. doi: [10.3322/caac.20075](https://doi.org/10.3322/caac.20075)
11. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9, No. 1. P. 653–660. doi: [10.1038/nm0603-653](https://doi.org/10.1038/nm0603-653)
12. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., и др. Регенеративные технологии в лечении синдрома диабетической стопы // *Гены и Клетки.* 2017. Т. 12, № 1. С. 15–26. doi: [10.23868/gc120634](https://doi.org/10.23868/gc120634)
13. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г. Стимуляция ангиогенеза эндогенными факторами роста // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2018. Т. 13, № 3. С. 96–102. doi: [10.25881/BPNMSC.2018.73.55.022](https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2018.73.55.022)
14. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Деев Р.В., и др. Генная индукция ангиогенеза у неоперабельных пациентов с атеросклерозом и сахарным диабетом // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2018. Т. 24, № 2. С. 33–40.
15. Lin C.-M., Chiu J.-H., Wu I.-H., et al. Ferulic acid augments angiogenesis via VEGF, PDGF and HIF-1 alpha // *J. Nutr. Biochem.* 2010. Vol. 21, No. 7. P. 627–633. doi: [10.1016/j.jnutbio.2009.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.04.001)
16. Макаров М.С., Сторожева М.В., Конюшко О.И., и др. Влияние концентрации тромбоцитарного фактора роста на пролиферативную активность фибробластов человека // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2013. № 2. С. 111–115.
17. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А., и др. Генетические предикторы неблагоприятного течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.* 2021. Т. 29, № 2. С. 251–256. doi: [10.17816/PAVLOVJ65383](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ65383)
18. Мжаванадзе Н.Д., Короткова Н.В., Стрельникова Е.А., и др. Эндотелий *in vivo* и *in vitro*. Часть 2: особенности и перспективы лабораторной работы с эндотелиоцитами // *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2020. Т. 8, № 3. С. 407–421. doi: [10.23888/HMJ202083407-421](https://doi.org/10.23888/HMJ202083407-421)

References

1. Natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zabolevaniy arteriy nizhnikh konechnostey. Moscow; 2019. Available at: http://www.angiologysurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. Accessed: 2023 January 19. (In Russ).
2. Kuznetsov MR, Boldin BV, Koshkin VM, et al. Prediction of remote results after surgical management of patients presenting with atherosclerosis obliterans of the lower limb arteries. *Angiology and Vascular Surgery.* 2008;14(1):106–12. (In Russ).
3. Menard MT, Farber A, Assmann SF, et al. Design and Rationale of the Best Endovascular Versus Best Surgical Therapy for Patients with Critical Limb Ischemia (BEST-CLI) trial. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(7):e003219. doi: [10.1161/JAHA.116.003219](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003219)
4. Gavrilenko AV, Voronov DA, [Bochkov NP]. Complex therapy of patients with chronic lower limb ischemia by angiogenesis gene inductors: immediate and long-term results. *Kletochnaya Transplantologiya i Tkanevaya Inzheneriya.* 2011;6(3):84–8. (In Russ).
5. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011; 473(7347):298–307. doi: [10.1038/nature10144](https://doi.org/10.1038/nature10144)
6. Boodhwani M, Voisine P, Ruel M, et al. Comparison of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor-2 in a swine model of endothelial dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33(4):645–52. doi: [10.1016/j.ejcts.2007.12.016](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.12.016)
7. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the regulation of cutaneous wound repair. *Adv. Wound Care.* 2014; 3(10):647–61. doi: [10.1089/wound.2013.0517](https://doi.org/10.1089/wound.2013.0517)
8. Butylin PA, Meln IA, Zubova ES, et al. Analysis of angiogenic potential of hemopoietic cells and subpopulations from patients with chronic lower limb ischemia. *Bulleten' Federal'nogo Tsentra Serdtsa, Krovi i Endokrinologii imeni V.A. Almazova.* 2012;(6):42–8. (In Russ).
9. Carmeliet P, Collen D. Transgenic mouse models in angiogenesis and cardiovascular disease. *J Pathol.* 2000;190(3):387–405. doi: [10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3<387::AID-PATH595>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<387::AID-PATH595>3.0.CO;2-R)
10. Cook KM, Figg WD. Angiogenesis inhibitors: current strategies and future prospects. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(4):222–43. doi: [10.3322/caac.20075](https://doi.org/10.3322/caac.20075)
11. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat. Med.* 2003;9(1):653–60. doi: [10.1038/nm0603-653](https://doi.org/10.1038/nm0603-653)
12. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, et al. Regenerative technologies in treatment of diabetic foot ulcers. *Genes & Cells.* 2017;12(1):15–26. (In Russ). doi: [10.23868/gc120634](https://doi.org/10.23868/gc120634)
13. Shevchenko YuL, Borshchev GG. Stimulation of angiogenesis by endogenous growth factors. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2018;13(3):96–102. (In Russ). doi: [10.25881/BPNMSC.2018.73.55.022](https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2018.73.55.022)
14. Kalinin RE, Suchkov IA, Deev RV, et al. Gene-mediated induction of angiogenesis in inoperable patients with atherosclerosis and diabetes mellitus. *Angiology and Vascular Surgery.* 2018;24(2):33–40. (In Russ).
15. Lin C.-M, Chiu J.-H, Wu I.-H, et al. Ferulic acid augments angiogenesis via VEGF, PDGF and HIF-1 alpha. *J Nutr Biochem.* 2010;21(7):627–33. doi: [10.1016/j.jnutbio.2009.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.04.001)

16. Makarov MS, Storozheva MV, Konyushko OI, et al. Effect of concentration of platelet-derived growth factor on proliferative activity of human fibroblasts. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;155(4):576–80. (In Russ).
17. Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanyan AA, et al. Genetic predictors of an unfavorable course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(2):251–6. (In Russ). doi: [10.17816/PAVLOVJ65383](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ65383)
18. Mzhavanadze ND, Korotkova NV, Strelnikova EA, et al. Endothelium *in vivo* and *in vitro*. Part 2: features and perspectives of laboratory work with endothelial cells. *Nauka Molodykh (Ereditio Juvenium)*. 2020;8(3):407–21. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ202083407-421](https://doi.org/10.23888/HMJ202083407-421)

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук МК-1393.2021.3.

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

Информация об авторах:

Калинин Роман Евгеньевич — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 5009-2318, <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>, e-mail: kalinin-re@yandex.ru

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

Крылов Андрей Александрович — канд. мед. наук, ассистент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики; врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, SPIN: 6638-6461, <https://orcid.org/0000-0002-2393-0716>, e-mail: andrewkrylov1992@gmail.com

Мжаванадзе Нина Джансуговна — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 7757-8854, <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>, e-mail: nina_mzhavanadze@mail.ru

Пишеников Александр Сергеевич — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 3962-7057, <https://orcid.org/0000-0002-1687-332X>, e-mail: pshennikov1610@rambler.ru

Никифоров Александр Алексеевич — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры фармакологии, SPIN: 8366-5282, <https://orcid.org/0000-0003-0866-9705>, e-mail: alnik03@yandex.ru

Вклад авторов:

Калинин Р. Е. — руководитель работы.
Сучков И. А. — концепция и дизайн, редактирование.
Крылов А. А. — обзор литературы, анализ полученных данных, диагностические исследования, написание текста.
Мжаванадзе Н. Д. — сбор и обработка материала.
Пишеников А. С. — редактирование.
Никифоров А. А. — сбор и обработка материала, лабораторная диагностика.
 Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The work was carried out as part of the implementation of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists — candidates of sciences МК-1393.2021.3.

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 Radiation Diagnostics, SPIN: 5009-2318, <https://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 Radiation Diagnostics, SPIN: 6473-8662, <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>, e-mail: suchkov_med@mail.ru

Andrey A. Krylov — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics; Cardiovascular surgeon of the Department of Vascular Surgery, SPIN: 6638-6461, <https://orcid.org/0000-0002-2393-0716>, e-mail: andrewkrylov1992@gmail.com

Nina D. Mzhavanadze — MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, X-Ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, SPIN: 7757-8854, <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>, e-mail: nina_mzhavanadze@mail.ru

Aleksandr S. Pshennikov — MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, X-Ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, SPIN: 3962-7057, <https://orcid.org/0000-0002-1687-332X>, e-mail: pshennikov1610@rambler.ru

Aleksandr A. Nikiforov — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology, SPIN: 8366-5282, <https://orcid.org/0000-0003-0866-9705>, e-mail: alnik03@yandex.ru

Contribution of the authors:

Kalinin R. E. — head of research.
Suchkov I. A. — concept and design of study, editing.
Krylov A. A. — literature review, data analysis, diagnostic studies, writing the text.
Mzhavanadze N. D. — data collection and processing of material.
Pshennikov A. S. — editing.
Nikiforov A. A. — data collection and processing of material, laboratory diagnostics.
 Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article all authors.

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