

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025132345-354>

EDN: PVFNZS

Возможности препарата на основе регуляторных полипептидов в лечении пациентов с перемежающей хромотой

А.В. Ляшева✉

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

Автор, ответственный за переписку: Ляшева Анастасия Владимировна, AVLyasheva@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Несмотря на достижения современной ангиохирургии, одной из наиболее значимых проблем консервативного лечения атеросклероза артерий нижних конечностей является неуклонное прогрессирование атеросклеротического процесса. Эндотелиальная дисфункция является ключевым звеном в патогенезе атеросклероза. Известно несколько возможных способов коррекции эндотелиальной дисфункции, среди которых можно выделить медикаментозные и немедикаментозные методы.

Цель. Проанализировать различные источники отечественной и зарубежной литературы, рассматривающие основные методы лечения атеросклероза артерий нижних конечностей путём коррекции эндотелиальной дисфункции.

В настоящей статье представлен обзор литературы баз данных PubMed, MedLine, eLibrary. Полученная информация объединена, структурирована и проанализирована с целью изучения оптимальных методов коррекции эндотелиальной дисфункции, в том числе влияния препарата на основе регуляторных пептидов сосудов на патогенез атеросклероза.

Заключение. На сегодняшний день выявлены возможные способы медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции, среди которых важно отметить эффективность применения полипептидов, выделенных из сосудов крупного рогатого скота, которые положительно влияют на основные звенья патогенеза атеросклероза, нормализуя функцию эндотелия и тем самым увеличивая дистанцию безболевой ходьбы у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Однако все вышеперечисленные способы коррекции эндотелиальной дисфункции требуют дальнейшего всестороннего изучения и оценки.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; атеросклероз; эндотелий; полипептиды.

Для цитирования:

Ляшева А.В. Возможности препарата на основе регуляторных полипептидов в лечении пациентов с перемежающей хромотой // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2025. Т. 13, № 2. С. 345–354. doi: 10.23888/HMJ2025132345-354 EDN: PVFNZS

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025132345-354>

EDN: PVFNZS

Potentials of a Drug Based on Regulatory Polypeptides in the Treatment of Patients with Intermittent Claudication

Anastasiya V. Lyasheva✉

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Anastasiya V. Lyasheva, AVLyasheva@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite the achievements of modern vascular surgery, one of the most significant problems of conservative treatment of atherosclerosis of the lower limb arteries is a steady progression of the atherosclerotic process. The key pathogenetic factor of atherosclerosis is endothelial dysfunction. Currently there are known several methods for correcting endothelial dysfunction, both drug and non-drug ones.

AIM: To analyze various sources of domestic and international literature examining the main treatment methods for atherosclerosis of the lower limb arteries by correcting endothelial dysfunction.

This article presents a literature review of PubMed, Medline, eLibrary databases, as well as relevant Russian scientific articles found using Google. The obtained information was combined, structured and analyzed to study the optimal methods for correcting endothelial dysfunction, including the effect of the drug based on regulatory vascular peptides on the pathogenesis of atherosclerosis.

CONCLUSION: To date, possible methods of drug correction of endothelial dysfunction have been identified, among which it is important to note the effectiveness of the use of polypeptides isolated from cattle vessels, which positively affect the main links in the pathogenesis of atherosclerosis, normalizing endothelial function and thereby increasing the pain-free walking distance in patients with obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities. However, all of the above methods of correcting endothelial dysfunction require further comprehensive study and evaluation.

Keywords: endothelial dysfunction, atherosclerosis, endothelium, polypeptides.

To cite this article:

Lyasheva AV. Potentials of a Drug Based on Regulatory Polypeptides in the Treatment of Patients with Intermittent Claudication. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2025;13(2):345–354. doi: 10.23888/HMJ2025132345-354 EDN: PVFNZS

Список сокращений

АФК — активные формы кислорода
 АТ-2 — ангиотензин-2
 БКК — блокатор кальциевых каналов
 ГМК — гладкомышечные клетки
 ДБХ — дистанция безболевой ходьбы
 иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
 ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
 МДА — малоновый диальдегид
 ОААНК — облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей

ПОЛ — перекисное окисление липидов
 ПХ — перемежающая хромота
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
 ЭД — эндотелиальная дисфункция
 ЭТ-1 — эндотелин-1
 NO — оксид азота
 VEGF — эндотелиальный фактор роста сосудов

Актуальность

Несмотря на достижения современной ангиохирургии, одной из наиболее значимых проблем консервативного лечения атеросклероза артерий нижних конечностей является неуклонное прогрессирование атеросклеротического процесса. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является ключевым звеном в патогенезе атеросклероза. Известно несколько возможных способов коррекции ЭД, среди которых можно выделить медикаментозные и немедикаментозные методы.

К немедикаментозным методам относятся отказ от курения, дозированная ходьба, плавание, контроль веса. Среди препаратов, способных благоприятно влиять на функцию эндотелия, можно отметить статины, блокаторы эндотелиальных рецепторов, антагонисты кальция, бета-блокаторы, препараты, обладающие антиоксидантными функциями, препараты L-аргинина, кофактора NOS, а также некоторые сахароснижающие препараты. В различных научных источниках есть данные об антиоксидантных свойствах полипептидов.

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Эпидемиология. Медико-социальная значимость проблемы

Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей является наиболее распространенной патологией среди всех сердечно-сосудистых заболеваний. По данным некоторых авторов [1], заболеваемость атеросклерозом неуклонно растет и на сегодняшний день более

200 млн человек в мире страдают данной патологией.

Все пациенты с атеросклерозом артерий нижних конечностей независимо от стадии заболевания нуждаются в пожизненном консервативном лечении. Все доступные в настоящее время методы лечения атеросклероза артерий нижних конечностей в совокупности с отказом от курения, дозированной ходьбой у большого количества пациентов частично помогают добиться стабилизации патологического процесса без утяжеления стадии хронической ишемии [2]. Однако, несмотря на современные достижения сосудистой хирургии в разработке новых подходов к лечению атеросклероза артерий нижних конечностей, одной из наиболее значимых проблем, ограничивающей результаты консервативной терапии, является прогрессирование заболевания [3].

В свою очередь, единственной правильной тактикой лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) III–IV стадии заболевания по классификации Фонтейна–Покровского в комплексе с консервативной терапией является своевременная прямая реваскуляризация зоны окклюзии, позволяющая избежать «большой» ампутации у 86% больных в раннем послеоперационном периоде и у 78% больных через год после операции (Бокерия Л.А. и соавт., 2011 г.). Однако результаты реконструктивной хирургии ограничиваются ввиду формирования стеноза в зоне анастомозов большинства артериальных реконструкций, что является про-

блемой всех реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств в позднем операционном периоде.

Учитывая вышеизложенное, лечение пациентов с ОААНК, поиск новых методов консервативного лечения, а также путей прогнозирования и методов предупреждения формирования стеноза в зоне артериальной реконструкции является крайне актуальной задачей по сей день.

Цель. Проанализировать различные источники отечественной и зарубежной литературы, рассматривающие основные методы лечения атеросклероза артерий нижних конечностей путём коррекции ЭД.

В настоящей статье представлен обзор литературы баз данных PubMed, MedLine, eLibrary, а также найденных с помощью Google актуальных российских научных статей. Полученная информация объединена, структурирована и проанализирована с целью изучения оптимальных методов коррекции эндотелиальной дисфункции, в том числе влияния препарата на основе регуляторных пептидов сосудов на патогенез атеросклероза.

Роль ЭД в развитии и прогрессировании ОААНК

Как известно, одним из основных факторов развития и прогрессирования атеросклероза является ЭД [4].

Эндотелий является самостоятельным органом и в норме выполняет ряд важных функций: барьерную, гемостатическую, регулирует тонус сосудистой стенки и т.д. При атеросклерозе функция эндотелия нарушается, возникает несоответствие между сосудорасширяющими веществами, обладающими антитромбогенными свойствами (эндотелий-зависимые релаксирующие факторы) и веществами, которые вызывают спазм артериальной стенки, усиливают пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) (эндотелий-зависимые суживающие факторы), вследствие чего возникает ЭД [5].

Самым эффективным способом выявления ЭД является обнаружение в крови

специфических биохимических маркеров, отражающих состояние сосудистого эндотелия [6].

Маркеры ЭД

Большое значение в развитии ЭД играет снижение синтеза оксида азота (NO). Развитие ЭД сопровождается нарушением синтеза и/или снижением биодоступности вырабатываемого эндотелиоцитами NO [7].

Доказана связь между NO-зависимой вазорелаксирующей реакцией и вазоконстрикторной функцией ренин-ангиотензиновой системой [8]. При развитии атеросклероза артерий нижних конечностей происходит сдвиг в сторону вазоконстрикторной функции, то есть преобладает работа ренин-ангиотензиновой системы. В частности, под действием ангиотензина-2 (АТ-2) происходит расщепление брадикинина на неактивные продукты, которые нарушают нормальную работу NO путем ингибирования его выработки эндотелиоцитами. Стоит заметить, что АТ-2 участвует в выработке активного кислорода, способствуя развитию «окислительного стресса», тем самым нейтрализуя уже выработанный NO.

Кроме оксида азота, к важнейшим факторам вазодилатации относятся простагланцины — конечные продукты метаболизма арахидоновой кислоты, осуществляющие вазодилатирующую функцию путём воздействия на рецепторы ГМК сосудов [9]. В норме под действием аденилатциклазы происходит образование ц-АМФ, который вызывает релаксацию сосудов и препятствует агрегации тромбоцитов [10]. При атеросклерозе происходит сдвиг в сторону усиленной выработки вазоконстрикторов, и оба вазоконстриктора (тромбоксан и простагландин) угнетают активность простагланцина, снижая цАМФ в ГМК сосудов, нарушая тем самым вазодилатацию.

Процесс «окислительного стресса», в результате которого происходит образование активных форм кислорода (АФК), сопровождается понижением активности защитных антиоксидантных систем орга-

низма [11] и способствует развитию атеросклероза.

Основными источниками АФК в сосудистой стенке являются различные ферменты, в том числе никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза и митохондриальные ферменты, липоксигеназы и т.д. Свободные радикалы, в частности, супероксидный радикал O_2^- , взаимодействует с NO, что приводит к образованию пероксинитрита — сильному цитотоксичному окислителю [12]. Высокий уровень содержания АФК приводит к окислению тетрагидробиоптерина) — одного из кофакторов, участвующих в образовании NO, тем самым снижая его образование и способствуя развитию и прогрессированию атеросклероза.

АФК также запускают процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ), конечный продукт которого является малоновый диальдегид (МДА) и гидропероксиды жирных кислот [13]. В свою очередь, МДА, взаимодействуя с лизиновыми ε-аминогруппами или остатками N-концевых аминокислот в молекулах полипептидов, образует Шиффовы основания — конечный продукт ПОЛ. Стоит отметить, что МДА способен к формированию различных комплексов с функционально-активными белковыми молекулами (ферментами), образование которых приводит к ригидности клеточных мембран, и как следствие, затруднению нормального функционирования ферментов [13].

По последним данным, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), участвующая в регуляции натриевого и водного обмена, играет важную роль в патогенезе атеросклероза [14, 15]. АТ-2, являющийся активным конечным продуктом РААС, приводит к вазоконстрикции, задержке жидкости и ионов натрия. Известно, что АТ-2 способствует возникновению и поддержанию окислительного стресса за счет влияния на уровень никотинамидадениндинуклеотидфосфата — основного АФК в тканях сосудов. АТ-2 также усиливает процесс «старения» эндотелиальных клеток-предшествен-

ников [14]. Все вышеуказанные процессы являются пусковым механизмом в развитии и прогрессировании атеросклероза.

Другим мощным вазоконстриктором является Эндотелин-1 (ЭТ-1). Его вазоконстрикторное воздействие в 10 раз сильнее вазоконстрикторной способности АТ-2. В нормальных условиях ЭТ-1 активирует рецепторы эндотелия, вызывая его релаксацию. Однако в более высоких концентрациях он активирует рецепторы ГМК, что приводит к стойкому сосудистому спазму, а также пролиферации ГМК сосудов [6]. Таким образом, ЭТ-1 непосредственно принимает участие в патогенезе атеросклероза.

Способы коррекции ЭД у пациентов с ОААНК

Подходы к лечению пациентов с атеросклерозом артерий инфраингвинального сегмента должны быть комплексными и включать в себя не только фармакологические методы коррекции ЭД, но и нефармакологические меры, такие как: отказ от курения, сбалансированное питание, контроль массы тела, а также регулярные физические нагрузки [17]. Фармакологическая терапия подразумевает назначение антигипертензивных препаратов, статинов и антитромботическую терапию, кроме того, адекватную гипогликемическую терапию под контролем глюкозы крови для пациентов с сахарным диабетом.

Среди всех методов коррекции ЭД особое значение придают фармакологическим методам.

Один из возможных путей коррекции ЭД — это устранение дисбаланса между NO и АТ-2. А именно, прием препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), например, периндоприла, Эффективность которого подтверждена в экспериментальных работах [18]. Механизм действия препаратов из группы иАПФ, в том числе периндоприла, совершенно понятен, одной точкой приложения является ингибирование выработки АТ-2 путем прямого воздействия на иАПФ, и как следствие,

устранение вазоконстрикции. А с другой — замедление деструкции брадикинина, который обладает сосудоуспокаивающими свойствами. Таким образом, иАПФ, в частности периндоприл, способен нормализовать функциональное состояние эндотелия [18]. Стоит также отметить, что за счет увеличения содержания брадикинина происходит усиление экспрессии генов эндотелиальной синтазы оксида азота, в результате чего происходит поддержание и усиление образования NO.

Другой возможный путь фармакологической коррекции ЭД — прием высокоселективных β -адреноблокаторов, таких как, небиволол. Последний выборочно ингибирует β_1 -адренорецепторы, тем самым маскируя их для катехоламинов, высвобождая эндогенный NO, что в итоге приводит к вазодилатации сосудов [19]. Учитывая, вышесказанное, можно рекомендовать небиволол — как препарат, участвующий в коррекции ЭД у пациентов с ОААНК.

Имеются единичные экспериментальные работы, доказывающие положительный опыт применения аминокислоты — L-аргинина в лечении пациентов с ОААНК в качестве субстрата NO-синтазы [20].

В литературе описано множество плеiotропных свойств статинов [21]. К примеру, было установлено, что аторвастатин замедляет процесс образования кавеолина в эндотелии и уничтожает его связь с эндотелиальной синтазой оксида азота, увеличивая продукцию NO [22]. Также блокатор ГМГ-КоА-редуктазы непосредственно увеличивает биодоступность NO и снижает уровень АФК путем тетрагидробиоптерин-опосредованной иммобилизации eNOS [23]. Помимо прочего, опубликованы экспериментальные данные, доказывающие эффективность симвастатина в лечебных дозах [24].

Беря во внимание известный кальций-зависимый механизм активации NO-синтазы, логично предположить благоприятное действие блокаторов кальциевых каналов (БМК) на функциональное состояние эндотелия [25]. В исследовани-

ях Тоба Н. и соавт., наряду с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами БМК, в частности амлодипина, отмечено увеличение экспрессии eNOS. И, как следствие, увеличение синтеза NO с последующим вазодилатирующим эффектом. Помимо прочего, антагонисты кальция имеют ангиопротективные свойства, а именно, снижают ток ионов Ca через L-каналы, уменьшают пролиферацию ГМК, тормозят агрегацию тромбоцитов [26].

Имеются данные, доказывающие эффективность сахароснижающих препаратов в отношении снижения активности процессов свободнорадикального окисления в условиях компенсации углеводного обмена [27]. Угнетение процессов окисления приводит к повышению активности глицеральдегид-фосфат дегидрогеназы и сопровождается понижением образования метилглиоксаля, инициирующем окислительную модификацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [28]. Таким образом, снижение окислительной модификации Метформина свидетельствует об антиатерогенном эффекте препарата, не связанном с его антигипергликемической активностью. На настоящий момент доказана эффективность и положительное влияние на неблагоприятные сердечно-сосудистые события препарата — двойного антагониста рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1, Тирзепатида [29].

Вполне обоснованным будет применение различных антиоксидантных препаратов, так как в процессе ПОЛ происходит угнетение NO-синтазы [30]. Есть данные в отношении эффективности альфа-токоферола, а также аскорбиновой кислоты. По некоторым данным, витамин Е в лечебных дозах снижает коэффициент атерогенности, тем самым замедляя прогрессирование атеросклероза [31, 32].

Наряду с базисной терапией, стоит акцентировать внимание на возможности эффективной фармакотерапии перемежающейся хромоты, результаты которой достаточно ограничены. В ряде научных исследований были изучены положительные

свойства таких препаратов, как неоваскулген, пентоксифиллин, актовегин и цилостазол [25, 33, 34].

Цилостазол работает избирательно, ингибируя фосфодиэстеразу 3-го типа. Это приводит к нескольким эффектам: уменьшению агрегации тромбоцитов и пролиферации ГМК, возникновению вазодилатации. Благодаря такому комплексному действию цилостазол можно использовать длительно, курсами (от 3 месяцев и более) для увеличения ДБХ у пациентов с ОААНК. В систематическом обзоре 15 РКИ доказано, что применение различных дозировок цилостазола (50–200 мг/сут) достоверно увеличивало ДБХ в среднем на 25–40% по сравнению с группой плацебо [25, 34].

Несмотря на положительные результаты ряда исследований, доказательная база, подтверждающая эффективность пентоксифиллина, остается недостаточно убедительной. Препарат обладает вазодилатирующим средством, фокусируя механизм своего действия на микроциркуляторном русле, вызывая расширение периферических артериол и венул, улучшая реологию крови [2, 25]. Однако, препарат ограничен в использовании у пациентов с сахарным диабетом и требует дальнейшего изучения [35].

Доказана эффективность Сулодексид в лечении различной сосудистой патологии нижних конечностей, в том числе ОААНК [36]. Данный препарат является гепариноидом, обладающим ангиопротекторным, антиагрегантным и гиполипидемическим действиями. Метаанализ, объединивший результаты 19 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, выявил, что Сулодексид приводит к увеличению ДБХ на 95% и максимальной ДБХ на 70% по сравнению с группой плацебо [36]. Помимо прочего, доказана способность препарата восстанавливать гликокаликс, обеспечивая защиту эндотелия, регулируя его проницаемость [37].

Актовегин — высокоочищенный, лишенный белковой части ультрафильтрат крови телят, обладающий выражен-

ными мультифокальными свойствами [38]. Механизм действия препарата основан на увеличении потребления кислорода и поступления глюкозы в клетки, и как следствие, усилении энергетического метаболизма и образования АТФ. Актовегин также ограничивает синтез свободных радикалов и ингибирует процессы апоптоза, обеспечивая протекцию клетки от гибели в условиях кислородного дефицита [39]. По данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором приняли участие пациенты с ОААНК IIБ стадии по классификации Фонтейна–Покровского, получавших Актовегин в дозе 250 мл 20% раствора в виде ежедневных внутривенных инъекций, ДБХ увеличивалась на 35% по сравнению с исходными показателями [40].

Препараты группы простагландинов используются для лечения критической ишемии нижних конечностей. Однако, их применение у пациентов с ПХ не продемонстрировало большей эффективности по сравнению с другими препаратами для увеличения ДБХ и, кроме того, имело ограничение ввиду высокой стоимости [2].

Неоваскулген является высокоочищенной сверхскрученной формой плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF). Стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет ключевую роль в процессе ангиогенеза. По данным некоторых авторов, при анализе критерия эффективности «дистанция безболевого ходьбы» в клинической группе пациентов, получавших препарат, наблюдалось статистически значимое увеличение БДХ более чем на 110% в отличие от пациентов, которые препарат не получали [41].

В настоящее время изучаются свойства регуляторных пептидов в лечении пациентов с ОААНК. В развитии атеросклероза ключевую роль играет нарушение состава регуляторных пептидов, что приводит к снижению барьерной функции сосудистой стенки и возникновению ЭД [42]. Экспериментально установлено, что использование комплекса пептидов, вы-

деленных из сосудов здорового крупного рогатого скота, нормализует функциональное состояние эндотелия, воздействуя на основные патогенетические механизмы развития атеросклероза.

На сегодняшний день доказана антиоксидантная активность пептидов [3]. Благодаря способности подавлять активность «оксидативного» стресса, снижать коэффициент атерогенности за счет повышения фракции ЛПВП и снижения фракции ЛПНП, а также нормализовать сосудистый тонус и улучшать реологию крови, использование пептидов в лечении ОААНК можно считать достаточно перспективным [3, 43]. В связи с этим особый интерес представляет применение нового инъекционного препарата Славинорм[®], состоящего из комплекса полипептидов, влияющего на ключевое звено патогенеза атеросклероза, в первую очередь, процесс ПОЛ [43, 44]. По данным некоторых авторов, препарат Славинорм показал антиапоптотический эффект, а именно, уменьшал количество проапоптотической активной каспазы-3 эндотелиальных клеток человека (HUVES, EA.hy926) и мыши (SVEC-4-10) в присутствии индукторов повреждения 5 мкг/мл цисплатина и 5 мкМ H₂O₂, что свидетельствует о протективном действии препарата на клетки эндотелия в условиях патологии и кислородного голодания. В исследованиях на животных Славинорм[®] продемонстрировал положительную динамику изменения основных параметров микроциркуляции в коре головного мозга, что свидетельствует о его ангиопротекторных свойствах [43, 44]. По результатам проведенных рандомизированных двойных слепых плацебо-

контролируемых клинических исследований, курсовое применение (10 внутримышечных инъекций) препарата Славинорм[®] в составе комплексной терапии статистически значимо приводит к увеличению дистанции безболевой ходьбы и максимально проходимого расстояния в сравнении с плацебо. Славинорм[®] рекомендован для увеличения дистанции безболевой ходьбы у взрослых пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей ПА–ІВ стадии по классификации Фонтейна–Покровского. Однако стоит отметить, что достоверных данных об эффективности препарата при повторном курсе нет. В настоящее время проводится клиническое исследование, направленное на изучение безопасности и эффективности применения препарата на основе пептидов сосудов крупного рогатого скота для лечения пациентов с ОААНК.

Заключение

Принимая во внимание вышесказанное, необходимо отметить, что на сегодняшний день выявлены возможные способы медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции, среди которых важно отметить эффективность применения полипептидов, выделенных из сосудов крупного рогатого скота, которые положительно влияют на основные звенья патогенеза атеросклероза, нормализуя функцию эндотелия и тем самым увеличивая дистанцию безболевой ходьбы у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Однако все вышеперечисленные способы коррекции эндотелиальной дисфункции требуют дальнейшего всестороннего изучения и оценки.

Список источников | References

1. Panov AV, Kuleshova EV, Chernyavsky MA, et al. Prevalence of lesion and risk factors in patients with lower extremities atherosclerosis referred for surgical intervention: gender differences. *Arterial Hypertension*. 2021;27(4):415–426. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-4-415-426
2. Bokeriya LA, Pokrovskiy AV, editors. *Nacional'nye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu zabolevaniy arteriy nizhnih konechnostey*. Moscow; 2019. P. 2–89. (In Russ.)
3. Katorkin SE, Krivoshechekov EP, Elshin EB, Kushnarchuk MY. Modern possibilities and prospects of conservative treatment of patients with peripheral arterial diseases. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2022;19(2):50–60. doi: 10.21518/1995-1477-2022-19-2-50-60
4. Lazarenko VA, Bobrovskaya EA, Dolzhikov AA, et al. Morphological causes of stenotic reocclusions in arterial reconstructions of aorta and main arteries of low limbs. *Kurskiy nauchno-praktiches-*

- kiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e". 2008;(4):-62–66. (In Russ.)*
5. Radaikina OG, Vlasov AP, Myshkina NA. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular system pathology. *Ulyanovsk Medical Biological Journal*. 2018;(4):8–17. doi: 10.23648/UMBJ.2018.32.22685
 6. Bakulin IS, Tanashyan MM, Raskurazhev AA. Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress in Cerebral Atherosclerosis and Possibilities for Their Pathogenetic Correction. *Nervous Diseases*. 2018;(2):3–10. doi: 10.24411/2071-5315-2018-12016
 7. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, et al. Nitric oxide metabolites in complications after open reconstructive procedures in patients with peripheral atherosclerosis. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(3):407–414. doi: 10.23888/HMJ202193407-414
 8. Melnikova YuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as a key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(4):659–665.
 9. Vikulova OK, Zuraeva ZT, Nikankina LV, Shestakova MV. The role of renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the development and course of viral infection COVID-19 in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(3):242–249. doi: 10.14341/DM12501
 10. Vorobyeva EN, Vorobyev RI, Sharlaeva EA, et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, methods of diagnostic, and correction. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2(1):21–40. doi: 10.14258/abs.v2i1.1219
 11. Vorobyeva EN, Shumakher GI, Osipova IV, et al. Endothelial dysfunction role in atherosclerosis pathogenesis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(6):129–136.
 12. Uzbekov MG. Lipid peroxidation and antioxidant systems in mental disorders. Part II. *Social'naya i Klinicheskaya Psikiatriya*. 2015;25(4):92–101. (In Russ.)
 13. Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova YV. Role of reactive oxygen species in cell physiology and pathology and their pharmacological regulation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2014;12(4):13–21. doi: 10.17816/RCF12413-21
 14. Ferrario C. Effect of angiotensin receptor blockade on endothelial function: focus on olmesartan medoxomil. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):301–314. doi: 10.2147/vhrm.s3141
 15. Karlovich NV, Mokhort TV, Volchek YA. Renin-angiotensin-aldosterone system: traditional function and pleiotropic effects of regulation of phosphorus-calcium metabolism. *Meditsinskie Novosti*. 2021;(10):22–26. (In Russ.)
 16. Ibragimova Kh I, Mammaev SN. Role of endothelin-1 in the pathogenesis of hypertension and its complications. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2017;(1–2):57–63. (In Russ.)
 17. Kurbanova DI, Usmanova FT, Latipova NK. New principles of treatment of patients with obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities. *Ekonomika i Socium*. 2021;(4, Pt 2):111–114. Available at: https://www.iupr.ru/_files/ugd/b06fdc_5e934c57ec2a4f1aa924fcae62fe722d.pdf?index=true. Accessed: 12.12.2024. (In Russ.)
 18. Kalinin RE, Suchkov IA. Correction of endothelial dysfunction with perindopril in patients with peripheral arterial occlusive disease of lower extremities. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2012;4(4):59–65.
 19. Lupanov VP. High selective long-acting β 1-blocker with a vasodilating effect Nebivolol in patients with chronic ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(4):554–560.
 20. Treshinskaya MA. Anti-Aging Effect of L-Arginine. *Medicina Neotlozhnykh Sostoyaniy*. 2012;(3):50–54. (In Russ.)
 21. Aronov DM, Bubnova MG. Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (focus on atorvastatin). Part I. *CardioSomatica*. 2012;3(3):55–63.
 22. Gerasimov AA, Isakov SA, Chikin VG. Endotheliopathy sapleio tropic effect of the different pharmacological groups of drugs. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2016;4(2):131–138.
 23. Kurkin DV, Abrosimova EE, Bakulin DA, et al. Activity modulation of various nitric oxide syntases as an approach to endothelial dysfunction therapy. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):130–153. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153
 24. Susekov AV, Gornyakova NB, Zubareva MY, Boitsov SA. Evidence-based data on Simvastatin: A 15-year experience. *Arterial Hypertension*. 2010;16(3):238–249. doi: 10.18705/1607-419X-2010-16-3-238-249
 25. Voronkov AV, Tyurenkov IN. Cardiovascular drugs and their place in the pharmacological correction of endothelial dysfunction. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2011;(4):3–9.
 26. Suchkov IA. Correction of endothelial dysfunction: current status of the problem (literature review). *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2012;(4):151–156.
 27. Zanozina OV, Borovkov NN, Sherbatyuk TG. Free-radical Oxidation at a Diabetes Mellitus of the 2nd Type: Sources of Formation, Components, Pathogenetic Mechanisms of Toxicity. *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2010;(3):104.
 28. Nedosugova LV. Vozmozhnye mekhanizmy antiateroskleroticheskogo effekta Glyukofazha (Metformina). *Diabetes Mellitus*. 2006;(3):6–9. (In Russ.)
 29. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2024;267:1–11. doi: 10.1016/j.ahj.2023.09.007
 30. Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan AN, et al. Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *J Pharm Biomed Anal*. 2022;209:114477. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114477

31. Shikh EV, Makhova AA. Role of ascorbic acid and tocopherol in the prevention and treatment of diseases from the standpoint of evidence-based medicine. *Therapeutic Archive*. 2015;87(4):98–102. doi: 10.17116/terarkh201587498-102
32. Sireesha R, Krishnan M, Sadiq M, et al. Pharmacologically active herbal remedies against atherosclerosis, characterization and DoE based marker quantification by densitometry, and cell based assays on THP-1 cell lines. *Saudi Pharm J*. 2023; 31(12):101880. doi: 10.1016/j.jsps.2023.101880
33. Shabunin AV, Kuznetsov MR, Matveev DV, et al. Comprehensive assessment of the effectiveness of gene therapy in patients with chronic ischemia of the lower limbs. *RMJ*. 2019;(2):21–25.
34. Kalinin RE, Suchkov IA, Porsheneva EV, Krylov AA. Prospects of using cilostazol in combined treatment of patients with obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(4):619–630. doi: 10.23888/HMJ202194619-630
35. Shlyakhto EV, Grineva EN, Babenko AY, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with concomitant pathology. *Arterial Hypertension*. 2009;15(1):31–41. doi: 10.18705/1607-419X-2009-15-1-31-41
36. Borsov MH, Kovalenko VI, Temrezov MB, et al. Sulodexide in complex treatment of patients with atherothrombotic injury of lower limbs arteries. *New Technologies*. 2011;(4):217–221.
37. Ors Yildirim N, Yildirim AK, Demeli Ertus M, et al. Sulodexide Inhibits Arterial Contraction via the Endothelium-Dependent Nitric Oxide Pathway. *J Clin Med*. 2024;13(8):2332. doi: 10.3390/jcm13082332
38. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci*. 2012; 322(1-2):222–227. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.069
39. Boriskina LM. Actovegin in the treatment of patients with cognitive impairments in the chronic cerebral ischemia. *Neuromuscular Diseases*. 2015;5(4): 25–31. doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-25-31
40. Boriskina LM. Efficacy of Actovegin in the treatment of the central and the peripheral nervous system. *Neuromuscular diseases*. 2015;5(2):25–31. doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-25-31
41. Shvalb PG, Gavrilenko AV, Kalinin RE, et al. Efficacy and safety of application “Neovascugen” in the complex treatment patients with chronic lower limb ischemia (IIb–III phase of clinical trials). *Kletochnaya Transplantologiya i Tkanevaya Inzheneriya*. 2011;6(3):76–83. doi: 10.23868/gc121558
42. Vorobyeva EN, Shumakher GI, Khoreva MA, et al. Endothelial dysfunction — a key factor in atherosclerosis pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology* 2010;15(2):84–91.
43. Khochenkova YuA, Khochenkov DA, Korzhova KV, et al. Angioprotective and Regenerative Potential of the Polypeptide Drug Slavinorm in Endothelial Dysfunction and Atherosclerotic Vascular Lesions. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Kardiologiya i Angiologiya*. 2023;19(5):24–31. (In Russ.)
44. Gavrilenko AV, Voronov DA, Kotov AE, Loikov DA. Complex treatment of patients with critical limb ischemia and diabetes mellitus. *Annaly Hirurgii*. 2014;(3):47–51. (In Russ.)

Дополнительная информация

Этическая экспертиза. Не применимо.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Автор заявляет об отсутствии отношений, деятельности и интересов, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании статьи автор не использовал ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Генеративный искусственный интеллект. При создании статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использованы.

Рецензирование. В рецензировании участвовали два рецензента и член редакционной коллегии издания.

Об авторе:

✉ **Ляшева Анастасия Владимировна**, ординатор 3 года обучения кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики;

ORCID: 0009-0005-1435-893X;

e-mail: AVLyasheva@yandex.ru

Вклад автора:

Автор одобрил рукопись (версию для публикации), согласился нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Ethics approval. Not applicable.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The author has no relationships, activities or interests related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The author did not use previously published information (text, illustrations, data) when creating this work.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Peer-review. Two reviewers and a member of the editorial board participated in the review.

Author Info:

✉ **Anastasiya V. Lyasheva**, 3-Year Resident of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics.

ORCID: 0009-0005-1435-893X;

e-mail: AVLyasheva@yandex.ru

Author contribution:

Author approved the manuscript (the publication version), and also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.