Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия
2021, Т. 14, №2, с. 189-194
https://doi.org/10.17116/kardio202114021189

Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery
2021, vol. 14, No. 2, pp. 189-194
https://doi.org/10.17116/kardio202114021189

Функциональное состояние эндотелия при различных типах течения атеросклероза артерий нижних конечностей

© Р.Е. КАЛИНИН, И.А. СУЧКОВ, А.А. ЧОБАНЯН, Л.В. НИКИФОРОВА

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

Резюме

Цель исследования. Оценить функциональное состояние эндотелия у пациентов с различными типами течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 106 человек, которые были разделены на три группы. 1-ю группу (n=48) составили пациенты с неблагоприятным течением ОААНК, у которых развилась критическая ишемия в срок менее 5 лет. Во 2-ю группу (n=48) были включены пациенты с условно благоприятным течением ОААНК; они имели длительный анамнез заболевания (более 5 лет) без развития критической ишемии. Контрольную группу (n=10) составили пациенты, сопоставимые по возрасту с исследуемыми пациентами с ОААНК, без признаков атеросклероза в любом артериальном бассейне. Функциональное состояние эндотелия оценивали путем анализа основных медиаторов, синтезируемых эндотелием (оксид азота и эндотелин-1).

Результаты. Уровень оксида азота был достоверно ниже у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой (76,14±39,54 мкмоль/л в 1-й группе против 151,10±24,24 мкмоль/л во 2-й группе, p<0,0001). При сравнении исследуемых групп со здоровыми добровольцами также была получена значимая разница (p<0,0001 при сравнении с 1-й группой; p=0,0277 при сравнении со 2-й группой). Уровень эндотелина-1 оказался достоверно выше в 1-й группе (2,18±0,54 нг/мл) по сравнению со 2-й группой (1,54±0,28 нг/мл) (p<0,0001). Уровень эндотелина-1 был достоверно выше у пациентов обеих исследуемых групп по сравнению со здоровыми добровольцами (1,22±0,38 нг/мл) (p<0,0001 при сравнении с 1-й группой; p=0,0026 при сравнении со 2-й группой).

Выводы. У пациентов с неблагоприятным течением ОААНК отмечается значимое изменение уровня исследуемых показателей, что ведет к выраженной дисфункции эндотелия. Значительное снижение уровня оксида азота с одновременным повышением уровня эндотелина-1 может использоваться в качестве прогностического маркера неблагоприятного течения ОААНК.

Ключевые слова: *атеросклероз, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, эндотелий, эндотелиальная дисфункция, оксид азота (II), эндотелин-1.*

Информация об авторах:
Калинин Р.Е. — https://orcid.org/0000-0002-0817-9573
Сучков И.А. — https://orcid.org/0000-0002-1292-5452
Чобанян А.А. — https://orcid.org/0000-0002-8129-5976
Никифорова Л.В. — https://orcid.org/0000-0003-4369-0729
Автор, ответственный за переписку: Сучков И.А. — e-mail: suchkov_med@mail.ru

Как цитировать:
Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А., Никифорова Л.В. Функциональное состояние эндотелия при различных типах течения атеросклероза артерий нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(2):189–194.
https://doi.org/10.17116/kardio202114021189

Endothelial function in benign and progressive course of periferal arterial disease

© R.E. KALININ, I.A. SUCHKOV, A.A. CHOBANYAN, L.V. NIKIFOROVA

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Abstract

Objective. To assess the endothelial function in patients with benign and progressive course of peripheral arterial disease (PAD) of the lower extremities.

Material and methods. The study involved 106 people who were divided into 3 groups. The first group (n=48) consisted of patients with a progressive course of PAD and critical limb ischemia (CLI) within 5 years. The second group (n=48) included patients with a benign course of PAD for a long time (over 5 years) without CLI. The control group (n=10) consisted of healthy volunteers of similar age without atherosclerosis. Endothelial function was assessed considering the level of nitric oxide metabolites and endothelin-1 as key mediators released by endothelial cells.

Results. Nitric oxide level was significantly lower in group 1 compared to group 2 (76.14±39.54 and 151.10±24.24 μmol/L, respectively, p<0.0001). Significant differences were obtained in comparison of the study groups with the control group (p<0.0001 compared to group 1 and p=0.0277 compared to group 2). The level of endothelin-1 was significantly higher in group 1 (2.18±0.54 ng/ml) compared to group 2 (1.54±0.28 ng/ml) (p<0.0001). Endothelin-1 level was significantly lower in healthy volunteers (1.22±0.38 ng/ml) compared to group 1 (p<0.0001) and group 2 (p=0.0026).

Conclusion. Progressive course of PAD was associated with significant decrease in the level of nitric oxide metabolites and increase in endothelin-1 level. Nitric oxide metabolites and endothelin-1 may be used as prognostic markers in prediction of PAD course.

Keywords: *atherosclerosis, peripheral arterial disease, endothelium, endothelial dysfunction, nitrogen oxide (II), endothelin-1.*

Information about the authors:
Kalinin R.E. — https://orcid.org/0000-0002-0817-9573
Suchkov I.A. — https://orcid.org/0000-0002-1292-5452
Chobanyan A.A. — https://orcid.org/0000-0002-8129-5976
Nikiforova L.V. — https://orcid.org/0000-0003-4369-0729
Corresponding author: Suchkov I.A. — e-mail: suchkov_med@mail.ru

To cite this article:
Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanyan AA, Nikiforova LV. Endothelial function in benign and progressive course of periferal arterial disease. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir.* 2021;14(2):189–194. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/kardio202114021189

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) — заболевание, течение которого является весьма индивидуальным у каждого пациента. Скорость прогрессирования симптомов и степени тяжести ишемии конечности значительно различаются у определенных когорт больных. По данным литературы, у 10—40% лиц с впервые установленным диагнозом ОААНК развивается критическая ишемия в течение 3—5 лет от начала заболевания, в то время как степень ишемии у остальных 60—90% за этот срок остается прежней [1].

Данные наблюдения, нашедшие свое подтверждение в литературе, наталкивают на формирование гипотезы о разных типах течения одного и того же заболевания и заставляют задуматься о поиске причин данного явления.

Сама критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) является неблагоприятным предиктором с точки зрения прогноза жизни пациента. Согласно данным литературы, с увеличением степени тяжести заболеваний периферических артерий (ЗПА) повышается риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным A. Hirsch и соавт. [2], риск смерти увеличивается в 5 раз у пациентов с асимптомным течением ЗПА, в то время как у лиц с тяжелым течением ЗПА — в 11 раз. Учитывая такую разницу в прогнозе жизни между здоровыми лицами, пациентами с асимптомными и симптомными ЗПА, актуальность поиска причин различного течения ОААНК не вызывает сомнений.

В 2011 г. А.В. Казанцев и Е.А. Корымасов [3], исследовав пациентов со II Б ст. ОААНК (по классификации А.В. Покровского — Fontaine), предложили разделять их на две группы — с прогрессирующим и непрогрессирующим течением процесса. Критериями разделения на группы служили следующие признаки: уменьшение дистанции безболевой ходьбы в течение года, длительность заболевания, сохранение эффекта от консервативной терапии.

По нашему мнению, основным критерием прогрессирующего течения ОААНК служит развитие КИНК. Безусловно, качество жизни пациентов даже с минимальными степенями хронической артериальной недостаточности снижено, но отсутствие критической ишемии способствует снижению риска потери конечности. Стоит выделять два основных типа течения ОААНК: условно благоприятный, при котором не наступает КИНК в срок до 5 лет от начала заболевания, и неблагоприятный, при котором КИНК развивается быстрее, чем за 5 лет.

Атеросклероз является многофакторным заболеванием. На течение заболевания может влиять огромное количество причин. Факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы широко изучены, сформировано большое количество этиологических теорий, существует масса мнений в данном вопросе [4]. По данным большинства авторов, именно дисфункция эндотелия считается основным патогенетическим звеном, «пусковым механизмом» заболеваний атеросклеротического генеза [5]. Вероятно, ответ на вопрос о различном течении ОААНК может крыться именно в индивидуальных особенностях и состоянии артериального эндотелия [6].

В современном представлении эндотелий является активным эндокринным органом. Его основными функциями являются регуляция сосудистого тонуса, транспорт веществ в клетки стенки сосуда, участие в неоангиогенезе, контроль агрегации и адгезии тромбоцитов и различных метаболитов [7]. Выполняются данные функции за счет синтеза и выделения эндотелием собственных медиаторов [8], при изменении баланса между ними и развивается его дисфункция [9]. Результатом всех последующих процессов является формирование неправильного ответа на раздражители даже в физиологических условиях в сторону пролиферации и вазоконстрикции [10].

Таким образом, стоит предположить возможное влияние выраженности дисфункции эндотелия на течение ОААНК. Обоснованной задачей стоит исследование функционального состояния эндотелия у пациентов с различным типом течения ОААНК. Основными веществами, продуцируемыми эндотелием, являются оксид азота (NO), обладающий выраженным вазодилатирующим эффектом, и эндотелин-1, основным эффектом которого является вазоконстрикция [11]. Поэтому данные метаболиты могут служить маркерами течения патологического процесса.

Цель исследования — оценить функциональное состояние эндотелия у пациентов с различными типами течения ОААНК.

Материал и методы

Исследование проводилось на клинических базах кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «РязГМУ» Минздрава России (в отделениях сосудистой хирургии ГБУ РО «ОККД» и ГБУ РО «ГКБ СМП»), а также

Таблица 1. **Характеристика пациентов исследуемых групп**
Table 1. **Characteristics of patients**

Параметр	1-я группа (неблагоприятное течение), *n*=48	2-я группа (условно благоприятное течение), *n*=48	*p*-критерий
Средний возраст, годы	61,1±9,6	66,1±7,2	0,0046
Длительность заболевания, годы	2,4±0,7	8,6±3,3	<0,0001
Средний ЛПИ \	0,40±0,19	0,61±0,13	<0,0001
Пол (м/ж), %	91,7/8,3	93,7/6,3	>0,05
Курение, % пачка-лет	52,1 21,0±9,4	43,8 9,6±4,2	>0,05 <0,0001
Гемодинамически значимые стенозы БЦА, *n*, (%)	6 (12,5)	1 (2,1)	>0,05
Инсульт в анамнезе, *n* (%)	8 (16,6)	2 (4,1)	>0,05
ПИКС в анамнезе, *n* (%)	16 (33,3)	4 (8,3)	>0,05
Поражение аорто-подвздошного сегмента, *n* (%)	3 (6,3)	4 (8,3)	>0,05
Поражение подвздошно-бедренного сегмента, *n* (%)	18 (37,5)	19 (39,6)	>0,05
Поражение бедренно-подколенного сегмента, *n* (%)	27 (56,3)	25 (52,1)	>0,05

Примечание. ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, БЦА — брахиоцефальные артерии, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

в отделении областной консультативно-диспансерной поликлиники ГБУ РО «ОККД». Лабораторная часть исследования выполнена на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО «РязГМУ» Минздрава России.

В исследование было включено 106 человек. 1-ю группу (*n*=48) составили пациенты с неблагоприятным типом течения ОААНК, у которых критическая ишемия конечности наступила быстрее, чем за 5 лет от начала заболевания. Во 2-ю группу были включены пациенты, страдающие относительно благоприятным типом течения ОААНК на протяжении длительного времени (более 5 лет), но при этом степень хронической ишемии не прогрессировала, а КИНК не наступала (*n*=48). Контрольную группу (*n*=10) составили сопоставимые по возрасту здоровые добровольцы, не имевшие признаков атеросклероза во всех сосудистых бассейнах. Характеристика пациентов и сопутствующих заболеваний представлена в **табл. 1**.

Всем пациентам были проведены следующие обследования: ультразвуковая допплерография с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, ангиография (по показаниям). Пациенты получали лечение согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей (2019 г.). В качестве консервативной терапии все пациенты принимали ацетилсалициловую кислоту 100 мг 1 р/сут и аторвастатин под контролем уровня печеночных трансаминаз и липидограммы.

Функциональное состояние эндотелия оценивалось путем исследования уровня оксида азота (NO) и эндотелина-1 в сыворотке крови.

Количественный уровень эндотелина-1 в сыворотке крови был определен методом ИФА с помощью тест-системы «R&D Systems». Уровень стабильных метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов) определялся с помощью тест-системы R&D Systems. Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 13.0. Учитывая нормальность распределения выборки, для оценки статистических различий между двумя независимыми группами использовался *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты группы неблагоприятного течения ОААНК оказались достоверно моложе ($p=0,0046$) **(табл. 1)**, из чего стоит сделать вывод, что более раннее начало заболевания может быть предвестником его злокачественного течения. Также оказался ниже средний ЛПИ у пациентов с неблагоприятным течением ОААНК ($p<0,0001$) **(табл. 1)**.

Примечательно, что большое число пациентов с ОААНК курили, чуть больше в группе с неблагоприятным течением атеросклероза. Статистически значимое различие наблюдалось в интенсивности курения, выражающейся в индексе «пачка-лет» у пациентов с неблагоприятным течением ОААНК ($p<0,0001$), что может являться мощным провоцирующим фактором атеросклероза.

Значимые сердечно-сосудистые заболевания чаще встречались у пациентов с неблагоприятным течением ОААНК. Инсульты в анамнезе встречались у 16,6% пациентов 1-й группы и 4,1% больных 2-й группы. Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) в анамнезе имели 33,3% пациентов 1-й группы, а во 2-й группе инфаркт миокарда перенесли 8,3% больных.

Полученные результаты свидетельствуют о значимых сердечно-сосудистых заболеваниях как о предикторах неблагоприятного течения ОААНК и злокачественном течении атеросклероза во всех сосудистых бассейнах у определенной когорты пациентов.

У пациентов обеих исследуемых групп с ОААНК уровень оксида азота был достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев ($p<0,0001$ при сравнении с 1-й группой; $p=0,0277$ при сравнении со 2-й группой) **(табл. 2, рис. 1)**.

Стоит понимать, что снижение уровня оксида азота является пусковым механизмом эндотелиальной дисфункции [12]. При снижении уровня оксида азота страдает не только вазодилатирующая способность эндотелия, но и теряются его атромбогенные свойства [13]. Имеются данные о положительном влиянии оксида азота, которое может отражаться на течении заболевания. Помимо основных и известных вазодилатирующего, противовоспалительного и атромбогенного эффектов оксида азота [14] в литературе описано его участие в неоангиогенезе — одном из основных адаптационных процессов в условиях ишемии [15, 16]. Под действием оксида

Таблица 2. **Уровень стабильных метаболитов оксида азота и эндотелина-1 в сыворотке крови исследуемых пациентов**
Table 2. **Stable serum metabolites of nitric oxide and endothelin-1 in study groups**

Параметр	1-я группа (n=48)	2-я группа (n=48)	3-я группа (n=10)	p-критерий
Стабильные метаболиты NO, мкмоль/л	76,1±39,5	151,1±24,2	216,2±17,1	p_{1-3}<0,0001 p_{2-3}=0,0277 p_{1-2}<0,0001
Эндотелин-1, нг/мл	2,2±0,5	1,5±0,3	1,2±0,4	p_{1-3}<0,0001 p_{2-3}=0,0026 p_{1-2}<0,0001

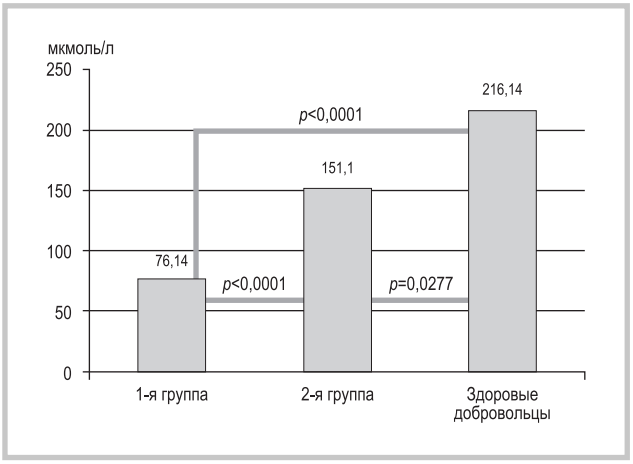


Рис. 1. **Уровень стабильных метаболитов NO.**
Fig. 1. **Stable NO metabolites.**

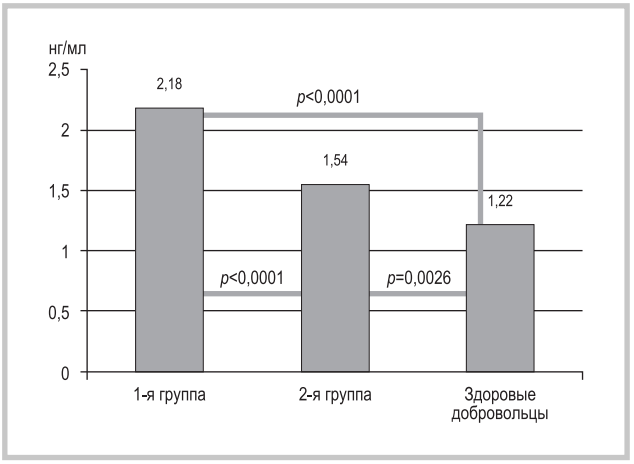


Рис. 2. **Уровень эндотелина-1.**
Fig. 2. **Serum endothelin-1.**

азота повышается проницаемость эндотелия, формируются благоприятные условия для миграции эндотелиоцитов [17, 18]. Учитывая, что данные механизмы способствуют развитию коллатералей, это неминуемо сказывается на компенсации кровообращения в конечности и течении заболевания [19].

Согласно полученным данным **(табл. 2, рис. 1)**, у пациентов 1-й группы было отмечено значимое снижение уровня оксида азота по сравнению со 2-й группой (p<0,0001). Данные результаты подтверждают гипотезу о разной выраженности дисфункции сосудистого эндотелия у пациентов с различным течением ОААНК.

В 2012 г. нами было введено и охарактеризовано понятие «эндотелиальный резерв» как возможность адекватного ответа эндотелия на стимулирующие факторы путем выработки оксида азота. Именно наличие адекватного эндотелиального резерва у пациентов с благоприятным течением ОААНК способствует компенсации кровообращения в конечности, позитивному ответу на консервативную терапию и, как следствие, благоприятному прогнозу течения заболевания [20].

Уровень эндотелина-1 у пациентов обеих групп с ОААНК оказался достоверно выше, чем у здоровых добровольцев (p<0,0001 при сравнении с 1-й группой; p=0,0026 при сравнении со 2-й группой) **(табл. 2, рис. 2)**. Повышенный уровень эндотелина-1 свидетельствует о выраженности вазоконстрикторного эффекта у лиц с ОААНК.

Статистически значимо отличался уровень эндотелина-1 при сравнении 1-й и 2-й групп (p<0,0001). Более низкий уровень эндотелина был отмечен во 2-й группе, что, в свою очередь, говорит о менее выраженном повреждении эндотелия у лиц с условно благоприятным течением ОААНК [21]. Под воздействием эндотелина-1 формируется стойкий локальный спазм, повышается тонус сосудистой стенки [22, 23]. Данные процессы приводят к гиперплазии интимы, что, в свою очередь, способствует прогрессированию атеросклероза [24].

Выводы

1. У пациентов с неблагоприятным течением ОААНК отмечается значимое изменение уровня исследуемых показателей, что ведет к выраженной дисфункции эндотелия.

2. Значительное снижение уровня метаболитов оксида азота с одновременным повышением уровня эндотелина-1 может использоваться как прогностический маркер неблагоприятного течения ОААНК.

3. Курение является мощным предрасполагающим фактором злокачественного течения атеросклероза периферических артерий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В. *Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей*. М.: МИА; 2010.
Savel'ev VS, Koshkin VM, Karalkin AV. *Patogenez i konservativnoe lechenie tyazhelyh stadij obliteriruyushchego ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej*. M.: MIA; 2010. (In Russ.).
2. Hirsch AT, at al. Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care. *JAMA*. 2001;286:1317-1324. https://doi.org/10.1001/jama.286.11.1317
3. Казанцев А.В., Корымасов Е.А. Значение эндотелиальной дисфункции в прогрессировании облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. *Пермский медицинский журнал*. 2011;28(1):70-75.
Kazantsev AV, Korymasov AE. Significance of endothelial dysfunction in progression of obliterating of atherosclerosis of lower extremities arteries. *Perm med journal*. 2011;28:1:70-75. (In Russ.).
4. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А, Фомичева М.Л., Соколова Г.Г., Казызаева А.С., Батанина И.А. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2(1):21-40.
Vorob'eva EN, Vorob'ev RI, Sharlaeva EA, Fomicheva ML, Sokolova GG, Kazyzaeva AS., Batanina IA. Disfunkcija jendotelija pri serdechno-sosudistyh zabolevanijah: faktory riska, metody diagnostiki i korrekcii. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2:1:21-40. (In Russ.).
5. Афонасьева Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016;11:101-104.
Afonaseva TM. Endothelial Dysfunction. Availability of early diagnosis. *Health and Education Millennium*. 2016;11:101-104. (In Russ.).
6. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А. Перспективы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7:2:274-282.
Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanyan AA. Prospects for forecasting the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7:2:274-282. (In Russ.). https://doi.org/10.23888/HMJ201972274-282
7. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Брагина Г.И., Мурашко Н.А. Состояние нитроксидпродуцирующей функции эндотелия и гипертрофия левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):11-17.
Podzolkov VI, Bragina AE, Bragina GI, Murashko NA. Nitric oxide release function of endothelium and left ventricle hypertrophy in arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16:4:11-17. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-11-17
8. Горшунова Н.К., Медведев Н.В., Рахманова О.В. Роль изменений окислительно-восстановительных реакций в патогенезе эндотелиальной дисфункции разной степени тяжести при артериальной гипертонии. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018;2:20-26.
Gorshunova NK, Medvedev NV, Rakhmanova OV. Role of oxidative reactions changes in the pathogenesis of endothelial dysfunction in different severity in arterial hypertension. *Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*. 2018;2:20-26. (In Russ.).
https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-2/03
9. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010;64(4):7-11.
Popova AA, Berezikova EN, Mayanskaya SD. Mechanism of endothelial dysfunction development. *Siberian Medical Review*. 2010;64:4:7-11. (In Russ.).
10. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Пшенников А.С. Возможные пути стимуляции выработки оксида азота, как основного индуктора эндотелиальной дисфункции, кардиотропными лекарственными средствами у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2011;19:2-8.
Svalb PG, Kalinin RE, Pshennikov AS. Possible ways of stimulation of nitric oxide production as the main inductor of endothelial dysfunction using cardiotropic drugs in patient with peripheral occlusive arterial disease. *Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2011;19:2-8. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/pavlovj201128-8
11. Пизов А.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Медицинский совет*. 2019;6:154-159.
Pizov AV, Pizov NA, Skachkova OA, Pizova NV. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Medical council*. 2019;6:154-159. (In Russ.).
https://doi.org/10.21518/2079-701x-2019-6-154-159
12. Радайкина О.Г., Власов А.П., Мышкина Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2018;4:8-17.
Radaykina OG, Vlasov AP, Myshkina NA. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular system pathology. *Ulyanovsk medico-biological journal*. 2018;4:8-17. (In Russ.).
https://doi.org/10.23648/UMBJ.2018.32.22685
13. Кательницкий И.И., Кательницкий Иг.И., Ливадняя Е.С. Преимущества современных методов профилактики тромботических осложнений у больных с критической ишемией нижних конечностей после выполнения реконструктивных операций. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2019;27(4):487-494.
Katelnitskiy II, Katelnitskiy IgI, Livadnyaya ES. Advantages of modern methods of prevention of thrombotic complications in patients with critical ischemia of lower limbs after reconstructive operations. *Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27:4:487-494. (In Russ.).
https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019274487-494
14. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Демихов В.Г., Журина О.Н., Климентова Э.А. Показатели гемостаза у пациентов с атеросклерозом периферических артерий при реконструктивно-восстановительных операциях. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;8:46-49.
Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Demikhov VG, Zhurina ON, Klimentova EA. Hemostatic changes in patients with peripheral artery disease before and after bypass surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;8:46-49. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/hirurgia2018846
15. Лавриненко К.И., Маль Г.С., Белоус А.С., Трубникова Е.В. Коррекция хронической ишемии варденафилом. *Auditorium*. 2016;9(1):44-48.
Lavrinenko KI, Mal GS, Belous AS, Trubnikova EV. Correction of chronic ischemia with vardenafil. *Auditorium*. 2016;9:1:44-48 (In Russ.).
16. Deev R, Plaksa I, Bozo I, Mzhavanadze N, Suchkov I, Chervyakov Y, Staroverov I, Kalinin R, Isaev A. Results of 5-year follow-up study in patients with peripheral artery disease treated with PL-VEGF165 for intermittent claudication. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2018;12;9:237-246.
https://doi.org/10.1177/1753944718786926

17. Колесник И.М., Лазаренко В.А., Покровский М.В. Влияние фармакологического прекондиционирования силденафилом и варденафилом на состояние микроциркуляторного русла в ишемизированной скелетной мышце. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2015;1:83-86.
Kolesnik IM, Lazarenko VA, Pokrovskiy MV. Influence of pharmacological preconditioning with sildenafil and vardenafil on condition of microvasculature in the ischemic skeletal muscle. *Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»*. 2015;1:83-86. (In Russ.).

18. Муфасалов Р.К., Сабеков Р.Д., Жусупов С.М. Оптимизация тактики лечения при атеросклеротическом поражении бедренно-подколенного сегмента. *Наука и здравоохранение*. 2018;20(3):60-73.
Mufasalov RK, Sabekov RD, Zhusupov SM. Optimization of treatment tactics for atherosclerotic lessons of the femoropopliteal segment. *Science and Healthcare.* 2018;20:3:60-73. (In Russ.).

19. Silvestre J, Mallat Z, Tedgui A, et al. Post-ischaemic neovascularization and inflammation. *Cardiovascular Research*. 2008;78:242-249. https://doi.org/10.1093/cvr/cvn027

20. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. К вопросу об эндотелиальном резерве у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2012;7(2):14-17.
Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS. Speaking of endothelial reserve in patients with peripheral arterial disease. *Bulletin of Pirogov national medical and surgical center.* 2012;7:2:14-17. (In Russ.).

21. Полозова Э.И., Пузанова Е.В., Сеськина А.А. Роль иммунологических нарушений, эндотелиальной дисфункции и гемостатических расстройств в генезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. *Медицинская иммунология*. 2020;22(2):221-230.
Polozova EI, Puzanova EV, Seskina AA. Role of immunological disorders, endothelial dysfunction and hemostatic disorders in the genesis of arterial hypertension in the metabolic syndrome. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22:2:221-230. (In Russ.). https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROI-1926

22. Жито А.В., Юсупова А.О., Привалова Е.В., Хабарова Н.В., Беленков Ю.Н. Маркеры эндотелиальной дисфункции: Е-селектин, эндотелин-1 и Фактор фон Виллебранда у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(6):892-899.
Zhito AV, Yusupova AV, Privalova EV, Khabarova NV, Belenkov YuN. Markers of Endothelial Dysfunction: E-selectin, Endothelin-1 and von Willebrand Factor in Patients with Coronary Heart Disease, Including in Combination with Type 2 Diabetes Mellitus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15;6:892-899. (In Russ.). https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-6-892-899

23. Zhang LP, Wang SZ, Zhao XX, et al. Association between endothelial nitric oxide synthase gene (G894T) polymorphism and essential hypertension in uygur population. *Chinese journal of cardiovascular diseases.* 2006;34:403-406.

24. Владимирская Т.Э., Швед И.А. Характеристика апоптоза клеток коронарных артерий с атеросклеротическими повреждениями. *Клиническая медицина*. 2016;94(9):672-677.
Vladimirskaya TE, Shved IA. Characteristics of cellular apoptosis in coronary arteries with atherosclerotic lesions. *Clinical medicine.* 2016;94;9:672-677. (In Russ.). https://doi.org/10.19921/0023-2149-2016-94-9-650-656

Поступила 02.08.2020
Received 02.08.2020
Принята к печати 10.03.2020
Accepted 10.03.2020