

**Климентова Эмма Анатольевна**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА МАРКЕРОВ АПОПТОЗА,  
ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И  
СПОСОБ ИХ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ  
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор **Калинин Роман Евгеньевич**

**Официальные оппоненты:**

**Аракелян Валерий Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением хирургии артериальной патологии

**Казakov Юрий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии

**Кательницкий Игорь Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры хирургических болезней № 1

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года в \_\_\_ на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.078.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте [www.rzgmu.ru](http://www.rzgmu.ru) Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ г.

Ученый секретарь  
объединенного диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент

Н.Д. Мжаванадзе

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Согласно последним данным мировой статистики, около 200 млн. человек во всем мире страдают облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. На сегодняшний день одним из самых эффективных способов лечения пациентов с данным заболеванием является выполнение различных видов хирургических вмешательств. Однако, в большинстве случаев, травма сосудистой стенки во время оперативного вмешательства приводит к активации различных клеточных механизмов, ответственных за развитие рестеноза и прогрессирование атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде. Увеличение количества выполняемых артериальных реконструкций совместно с ростом количества послеоперационных осложнений на фоне новых диагностических возможностей в сосудистой хирургии приводят к необходимости поиска новых предикторов развития вышеуказанных осложнений (Campia U. et al., 2019; Chowdhury M.M. et al., 2019; Hajibandeh S., 2019).

В настоящее время многие исследователи отводят важную роль системе апоптоза в развитии атеросклероза (Shan R. et al., 2021; Grootaert M.O.J. et al., 2018; Paone S. et al., 2019;). Момент активации и последующее функционирование данной системы протекают не изолированно, а при взаимодействии с системой пролиферации и миграции клеток, а также дисфункцией эндотелия (Fang J. et al.; 2020; Kim S.M. et al.; 2019; Zhang X. et al.; 2021).

В исследованиях на животных было показано, что после проведения оперативных вмешательств на сосудистой стенке происходит быстрая активация маркеров вышеуказанных систем с последующим их влиянием на формирование гиперплазии неоинтимы (Bauriedel G. et al., 2003; Kamenz J. et al., 2000). К основным маркерам митохондриального пути апоптоза относятся белки Вах и Bcl-2, ингибитор рецепторного пути апоптоза - sFas, показатели

пролиферации и миграции клеток сосудистой стенки – тромбоцитарный фактор роста (PDGF BB), эндотелиальный фактор роста (VEGF A165), дисфункции эндотелия – метаболиты оксида азота II (NO) (Kavurma M.M. et al., 2017; Pauli N. et al.; 2020; Paone S. et al., 2019; Zhang N. et al., 2017).

В настоящее время недостаточно изучен вопрос, посвященный изучению маркеров вышеуказанных систем у пациентов с ОААНК, в том числе их взаимодействие в послеоперационном периоде после проведения различных видов оперативных вмешательств. В связи с вышеизложенным, исследование маркеров данных систем в качестве факторов риска развития вышеупомянутых осложнений и поиск способов их коррекции является перспективным направлением в сосудистой хирургии.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов оперативного лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей путем создания прогностических моделей неблагоприятных исходов, основанных на оценке маркеров апоптоза, пролиферации клеток, эндотелиальной дисфункции и поиска способа их коррекции.

### **Задачи исследования**

1. Комплексная оценка маркеров апоптоза (Bcl-2, Bax, sFas), пролиферации клеток (PDGF BB и VEGF A165), дисфункции эндотелия (NO) у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

2. Исследование зависимости значений маркеров апоптоза, пролиферации и дисфункции эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в сосудистой стенке в области атеросклеротического поражения от их значений в сыворотке крови.

3. Изучение динамики изменений маркеров апоптоза, пролиферации и дисфункции эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после проведения различных видов оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей.

4. Рассмотрение маркеров апоптоза, пролиферации клеток, дисфункции эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в различные сроки после оперативных вмешательств как возможных предикторов развития рестеноза зоны реконструкции либо прогрессирования атеросклероза.

5. Разработка прогностических моделей развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в зависимости от значений маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия в различные временные периоды.

6. Оценка эффективности применения комбинированной антиоксидантной терапии в снижении риска развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклеротического поражения после различных видов оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей путем воздействия на изучаемые маркеры апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после проведения различных видов оперативных вмешательств изучена динамика маркеров апоптоза (Bcl-2, Bax, sFas), пролиферации клеток (PDGF BB, VEGF A165) и дисфункции эндотелия (NO).

2. Произведена оценка и проанализирована взаимосвязь между изучаемыми показателями непосредственно в артериальной стенке в области атеросклеротического поражения, в зоне рестеноза после проведенных артериальных реконструкций, а также в области с прогрессированием атеросклеротического поражения.

3. Показана количественная взаимосвязь и построена модель с помощью, которой, зная значения маркеров апоптоза в сыворотке крови пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей,

можно вычислить их количество непосредственно в артериальной стенке в области атеросклеротического поражения.

4. Впервые маркеры апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия рассмотрены в качестве предикторов развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде, при этом представлены пороговые значения маркеров при которых возникают данные осложнения.

5. Построены прогностическо-математические модели развития неблагоприятных исходов в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в зависимости от количества маркеров апоптоза клеток сосудистой стенки.

6. Обоснована эффективность применения комбинированной терапии витамина Е в сочетании с препаратом «Актовегин»® как способа снижения риска развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде. Схема терапии: сочетание витамина Е в дозе 400 МЕ 1 раз в сутки в течение 1 недели до и после операции совместно с интраоперационным введением препарата «Актовегин»® в дозе 1200 мг 1 раз в день внутривенно капельно в течение 7 дней после операции.

### **Теоретическая значимость работы**

Комплексное изучение динамики биомаркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия как в сыворотке крови, так и непосредственно в сосудистой стенке позволило расширить представления о патогенезе развития атеросклеротического поражения и его послеоперационных осложнений.

Результаты работы позволили выявить новые предикторы развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде после различных видов оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей, что явилось основой для поиска новых алгоритмов оптимальной терапии, направленной на профилактику и снижение количества случаев развития данных осложнений.

## **Практическая значимость работы**

Представлена практическая значимость комплексного изучения маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, которым планируются различные виды оперативных вмешательств.

Показана целесообразность применения комбинированной терапии в виде сочетания витамина Е с препаратом «Актовегин»® у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с позиции их антиапоптотического влияния на маркеры апоптоза в первые 7 дней послеоперационного периода с учетом индивидуальных значений исследуемых маркеров. Предложенный вариант комбинированной терапии позволяет уменьшить толщину неоинтимы в зоне оперативных вмешательств, а также долю пациентов с прогрессированием атеросклероза и рестенозом зоны реконструкции в отдаленном послеоперационном периоде.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Биомаркеры систем апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия играют ключевую роль в патогенезе облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, а также в развитии его основных послеоперационных осложнений, таких как рестеноз зоны реконструкции и прогрессирование атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде.

2. Проведение различных видов артериальных реконструкций у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей ведет к активации системы апоптоза в виде двух волн, имеющих противоположное функциональное значение в ремоделировании сосудистой стенки.

3. Усиленная активация проапоптотических маркеров в первую волну апоптоза с реципрокным уменьшением количества NO и VEGF A165 с первых часов до конца второй недели и отсутствием активации второй волны апоптоза ассоциируется с развитием рестеноза зоны реконструкции у пациентов после эндоваскулярных и гибридных вмешательств.

4. Предикторами прогрессирования атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде после выполнения открытых и гибридных вмешательств являются: исходно и на первые часы повышенное количество маркера Вах при сниженном значении sFas; через сутки после операции сниженное количество NO с последующим ростом значений маркера PDGF BB на 7 и 14 сутки; к концу первого месяца повышенные значения PDGF BB на фоне сниженного количества NO.

5. Применение сочетания витамина Е и препарата «Актовегин»® приводит в периоперационном периоде к снижению интенсивности первой волны апоптоза, дисфункции эндотелия и ответной пролиферативной реакции. Клиническая эффективность предложенной терапии выразилась в снижении процента пациентов с рестенозом зоны реконструкции после гибридных и эндоваскулярных вмешательств, а также доли пациентов с прогрессированием атеросклероза после выполнения открытых операций при более отдаленном сроке возникновения данных осложнений.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные положения диссертации введены в клиническую практику отделением сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», а также в образовательный процесс студентов, ординаторов и аспирантов кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

### **Степень достоверности и апробации результатов**

Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом проведенного исследования с использованием современных лабораторных (иммуноферментный анализ), инструментальных (ультразвуковое дуплексное



сканирование, аортоартериография нижних конечностей) методов исследования и современных методов статистической обработки.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на VI Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2020); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 70-летию основания вуза на Рязанской земле (Рязань, 2020); III Всероссийской конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием «Естественнонаучные основы медико-биологических знаний» (Рязань, 2021); XXXVI Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии», Казань, 2021г.; ESVS 35th Hybrid annual meeting (Rotterdam, 2021); VII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2021); VII Съезде хирургов Юга России с международным участием (Пятигорск, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева», (Рязань, 2022); Всероссийской конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии», (Москва, 2022); Российском форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 11-ой конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии, (Москва, 2022); XXV Ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской Конференцией молодых ученых (Москва; 2022); XXXVII Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии» с расширенной секцией «Реабилитация сосудистых больных после хирургических вмешательств» (Кисловодск; 2022), 30th world congress International Union of Angiology (Brazil, 2022).

### **Личный вклад автора**

Вклад автора состоит в непосредственном участии и является определяющим на всех этапах исследования: от постановки целей и задач до обсуждения результатов в научных публикациях. Автор исследования самостоятельно выполнила сбор всех материалов, осуществляла оценку результатов исследования, сформировала базу данных и проводила дальнейший анализ ее результатов. Все собранные данные использованы при проведении статистического анализа и являются достоверными.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 40 научных работ, из них 15 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 13 из которых – в изданиях, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus, получено 6 патентов РФ на изобретение, внедрено 1 рационализаторское предложение.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 250 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка используемой литературы. Диссертация иллюстрирована 84 рисунками, 40 таблицами, 6 клиническими примерами. Список литературы содержит 38 источников отечественных и 258 зарубежных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Диссертационное исследование проводилось на базе кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России в период с 2018 по 2022 г. Одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 03.03.2020) и зарегистрировано на платформе Clinicaltrials.gov, идентификатор NCT04502849. Часть работы выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации по теме «Комплексная оценка показателей апоптоза,

пролиферации клеток и эндотелиальной дисфункции и способ их коррекции у пациентов с атеросклерозом периферических артерий», № МК-1214.2022.3. По дизайну исследование организовано как открытое, проспективное с параллельными группами пациентов.

В исследование включено 282 пациента с ОААНК ПБ-III стадией заболевания согласно классификации А.В. Покровского-Фонтейна и 20 здоровых добровольцев, без артериальной патологии нижних конечностей (по данным дуплексного сканирования (ДС)). Средний возраст пациентов с ОААНК составил 65 [60; 71] лет. Количество мужчин составило 238 (84,4%), женщин 44 (15,6%). Средний возраст здоровых добровольцев 64 [59; 70]. Количество мужчин составило 12 (60%).

Критерии включения в исследование: мужчины или женщины старше 40 лет; наличие заболевания магистральных артерий атеросклеротического генеза.

Критерии исключения: хроническая ишемия нижних конечностей другой этиологии (болезнь Бюргера, аортоартериит и т. д.), активный рак или период ремиссии менее 5 лет; сахарный диабет; отказ пациентов от участия в исследовании.

В зависимости от типа проведения реконструктивно-восстановительных вмешательств на артериях нижних конечностей и получаемой терапии все пациенты были разделены на следующие группы.

Группа А: 30 пациентов, которым была проведена консервативная терапия. Группа В-D: по 45 пациентов, которым было выполнено эндоваскулярное (В), гибридное (С), открытое (D) вмешательство на артериях нижних конечностей. Группа Е-G: по 39 пациентов, которым за неделю до эндоваскулярного (Е), гибридного (F), открытого (G) вмешательства и в течение 1 недели после операции был назначен прием витамина Е в дозе 400 МЕ 1 раз в сутки в сочетании с препаратом «Актовегин»® в дозе 1200 мг 1 раз в день внутривенно капельно в течении 7 дней после операции, начиная с интраоперационного введения препарата (Таблица 1).

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатели	Эндоваскулярное вмешательство		p	Гибридное вмешательство		p	Открытое вмешательство		p	Консервативная терапия Группа А
	Группа В	Группа Е		Группа С	Группа F		Группа D	Группа G		
Возраст, годы	63 [59,5; 69]	68 [63; 72,5]	0,678	63 [60; 69]	63 [60; 69]	0,932	65 [61; 69]	65,5 [59,2; 69]	0,767	66 [62; 71]
Мужчины, n (%)	38 (84%)	31 (79,5%)	0,453	36 (80%)	30 (76%)	0,675	42 (93%)	29 (74%)	0,534	27 (90%)
Стадия хронической ишемии нижних конечностей										
ПБ ст., n (%)	20 (44%)	18 (46%)	0,892	19 (42%)	14 (36%)	0,754	21 (46%)	17 (43%)	0,678	17 (56%)
III ст., n (%)	25 (56%)	21 (54%)	0,675	26 (58%)	25 (64%)	0,862	24 (54%)	22 (57%)	0,789	13 (44%)
Уровень поражения										
Подвздошно-бедренная окклюзия	18 (40%)	13 (33,3%)	0,433	x	x	x	9 (20%)	13 (33,3%)	0,863	10 (33,3%)
Бедренно-подколенная окклюзия	14 (31,2%)	13 (33,3%)	0,545	x	x	x	21 (46,6%)	17 (43,5%)	0,678	11 (37%)
Подколенно-берцовая окклюзия	11 (24,4%)	11 (28,3%)	0,932	x	x	x	10 (22,2%)	8 (20,6%)	0,789	7 (23,4%)
Многоуровневое поражение	2 (4,4%)	2 (5,1%)	0,945	45 (100%)	39 (100%)	0,675	5 (11,2%)	1 (2,6%)	0,456	1 (3,3%)
Сопутствующие заболевания										
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	7 (16%)	9 (23%)	0,673	13 (28,8%)	13 (33%)	0,921	9 (20%)	11 (28%)	0,784	8 (2%)
Артериальная гипертензия, n (%)	17 (38%)	18 (46%)	0,821	21 (47%)	22 (56%)	0,873	19 (42%)	20 (51%)	0,832	12 (40%)
Инфаркт в анамнезе, n (%)	4 (9%)	5 (13%)	0,920	6 (13%)	7 (17,9%)	0,743	4 (9%)	6 (15%)	0,678	3 (10%)
Обструктивная болезнь легких, n (%)	11 (24%)	10 (26%)	0,673	13 (29%)	16 (41%)	0,672	14 (31%)	13 (33%)	0,897	13 (43%)
Инсульт в анамнезе, n (%)	3 (7%)	4 (10%)	0,784	3 (7%)	3 (8%)	0,978	2 (4%)	2 (5%)	0,931	1 (3%)

Виды проведенных оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей представлены в Таблицах 2-4.

Оценку периферического русла производили с помощью шкалы оценки периферического сопротивления, разработанной R. Rutherford.

Таблица 2 - Виды хирургического вмешательства у пациентов группы В и Е

Группа В	Группа Е
Эндоваскулярная реканализация и баллонная ангиопластика артерий подвздошного сегмента	
6 (13,5%)	3 (7,7%)
Реканализация и стентирование артерий подвздошного сегмента	
12 (26,7%)	10 (25,7%)
Баллонная ангиопластика/стентирование подвздошного сегмента и ангиопластика поверхностной бедренной артерии	
2 (4,4%)	2 (5,1%)
Баллонная ангиопластика поверхностной бедренной артерии и подколенной артерии	
12 (26,6%)	11 (28,2%)
Баллонная ангиопластика поверхностной бедренной артерии	
11 (24,4%)	11 (28,2%)
Реканализация и стентирование поверхностной бедренной артерии	
2 (4,4%)	2 (5,1%)

Таблица 3 - Виды хирургического лечения у пациентов групп С и F

Группа С	Группа F
Стентирование подвздошного сегмента и бедренно-подколенного шунтирования выше щели коленного сустава синтетическим протезом	
17 (37,7%)	13 (33,3%)
Стентирование подвздошного сегмента и бедренно-подколенного шунтирования выше щели коленного сустава аутовеной	
9 (20%)	4 (10,3%)
Стентирование подвздошного сегмента и эндартерэктомия из бедренных артерий с аутовенозной / аллопластикой	
9 (20%)	10 (25,6%)
Стентирование подвздошного сегмента и перекрестное бедренно-бедренное шунтирование	
2 (4,5%)	3 (7,7%)
Бедренно-подколенное шунтирование и ангиопластика артерий подколенно-берцового сегмента	
4 (8,9%)	5 (12,9%)
Эндартерэктомия из бедренных артерий с ангиопластикой поверхностной бедренной и подколенной артерией	
4 (8,9%)	4 (10,2%)

Таблица 4 - Виды хирургического вмешательства у пациентов группы D и G

Группа D	Группа G
Бифуркационное аорто-бедренное шунтирование	
6 (13,3%)	10 (25,6%)
Бифуркационное аорто-бедренное шунтирование совместно с бедренно-подколенным шунтированием	
4 (8,9%)	1 (2,6%)
Подвздошно-бедренное шунтирование	
2 (4,4%)	2 (5,1%)
Бедренно-подколенное шунтирование / протезирование выше щели коленного сустава синтетическим протезом	
14 (31,1%)	9 (23,1%)
Бедренно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава с помощью аутовены	
7 (15,7%)	8 (20,4%)
Бедренно-подколенное шунтирование ниже щели коленного сустава с помощью аутовены	
6 (13,3%)	5 (12,9%)
Бедренно-подколенное шунтирование / протезирование ниже щели коленного сустава с помощью синтетического протеза	
4 (8,9%)	3 (7,7%)
Перекрестное бедренно-бедренное шунтирование и бедренно-подколенное шунтирование	
1 (2,2%)	-
Перекрестное бедренно-бедренное шунтирование	
1 (2,2%)	1 (2,6%)

Всем больным проводились традиционные методы клинической лабораторной и инструментальной диагностики (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, ЭКГ, при необходимости ультразвуковое исследование сердца, органов брюшной полости и фиброгастродуоденоскопия). При поступлении пациентов в отделение сосудистой хирургии с целью выявления локализации поражения и определения дальнейшей тактики ведения, проводилось выполнение аортоартериографии нижних конечностей на аппарате Philips «Integris 5000» и Siemens SOMATOM Emotion 6 в соответствии с практикой ведения пациентов принятой в сосудистой хирургии.

Согласно дизайну исследования, пациентам групп B-D и E-G в сроки: поступления в стационар, непосредственно до операции, в первые часы, 1, 7, 14, 21, 30 сутки после операции производился забор периферической крови для определения количества маркеров апоптоза (Bcl-2, Вах, sFas), пролиферации

клеток (PDGF BB, VEGF A165), дисфункции эндотелия (NO). У пациентов группы D эти показатели были оценены только при включении в исследование.

Определение количества белков Вах, Bcl-2, PDGF BB, sFas, VEGF A165 в сыворотке крови производилось с помощью иммуноферментного анализа коммерческими наборами. Количество белка Bcl-2 Associated X Protein (BAX) – с помощью набора «Cloud-Clone Corporation» (Китай), sFas, Bcl-2, sFas, PDGF BB, VEGF A165 с использованием коммерческих наборов «Invitrogen Thermo Fisher» (США) в соответствии с инструкциями производителя. Определение уровня метаболитов NO в сыворотке крови производили фотоколориметрическим методом с помощью иммуноферментного анализатора Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc.»).

У пациентов групп C, D во время оперативного вмешательства проводился забор 3-х слоев артериальной стенки в области атеросклеротического поражения для приготовления гомогената сосудистой стенки и последующей количественной оценки показателей апоптоза (Bcl-2, Вах, p53, sFas) и пролиферации клеток (PDGF BB, VEGF A165). В полученных образцах определяли количество протеина Bcl-2 Associated X Protein (BAX) – с помощью набора «Cloud-Clone Corporation» (Китай), количество маркеров p53, Bcl-2, PDGF BB, VEGF A165, sFas определялся с помощью наборов «Invitrogen Thermo Fisher» (США) в соответствии с инструкциями производителей. Полученные показатели пересчитывали на содержание белка, которое оценивали по методу Бредфорда с помощью Coomassie Plus (Bradford) AssayKit («Thermo Fisher Scientific», США).

В случаях развития рестеноза зоны вмешательства либо прогрессирования атеросклеротического поражения в отдаленном послеоперационном периоде, в ходе выполнения повторных артериальных реконструкций, интраоперационно забирался участок сосудистой стенки с рестенозом зоны реконструкции, либо с участком прогрессирования атеросклероза для последующей оценки вышеперечисленных показателей.

Общий период наблюдения за пациентами исследуемых групп составил 2 года. Пациенты всех исследуемых групп на контрольных визитах через 1, 6, 12, 18, 24 месяцев подвергались физикальному осмотру, ДС с целью оценки проходимости зоны реконструкции, измерения толщины неоинтимы в зоне проведенных оперативных вмешательств, а также выявления рестеноза и прогрессирования атеросклеротического поражения. Измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) производилось на контрольном визите через 2 года. Прогрессирование атеросклеротического поражения определялось как любое значимое увеличение степени стеноза отличное от области реваскуляризации, либо обнаружение нового атеросклеротического поражения. За рестеноз зоны реконструкции принимался гемодинамически значимый стеноз  $\geq 50\%$  именно в зоне ранее проведенного вмешательства.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ SPSS Statistics 26,0 (IBM company, США) и Microsoft Excel 2016. В связи с отклонением от нормального распределения данных (использовался критерий Колмогорова-Смирнова,  $p < 0,05$ ) для дальнейшего анализа были использованы непараметрические методы. В случае сравнения связанных выборок использовался многофакторный непараметрический дисперсионный анализа Фридмана для подтверждения оснований принятия гипотезы о наличии различий между всеми временными точками. Post-hoc тестом для парных сравнений выступил критерий Уилкоксона для связанных выборок с поправкой на множественные сравнения по Бонферрони. Гипотеза о наличии различий между  $k$  группами проверялась с помощью рангового критерия Краскела-Уоллиса. Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна-Уитни. Для определения силы связей между переменными использовался  $t$  - критерий ранговой корреляции Спирмена.

Метод бинарной логистической регрессии использовался для нахождения любых ассоциаций между значениями маркеров апоптоза, пролиферации, эндотелиальной дисфункции и развитием либо рестеноза зоны реконструкции, либо прогрессирования атеросклероза в отдаленном послеоперационном



периоде. Рос-анализ, использовался для нахождения пороговых значений исследуемых маркеров, ассоциируемых с риском вышеперечисленных осложнений.

Критический уровень статистической значимости составляет  $p < 0,05$ . Мощность исследования  $\beta = 0,8$ . Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1-Q3]).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В данном разделе освещены результаты оценки количества маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия и способа их коррекции у пациентов с ОААНК после оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей. Также показаны результаты исследования вышеуказанных маркеров непосредственно в сосудистой стенке в области атеросклеротического поражения; рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклеротического поражения у пациентов с ОААНК.

### **Показатели апоптоза, пролиферации клеток непосредственно в сосудистой стенке в области атеросклеротического поражения**

Мы провели изучение значений маркеров апоптоза и пролиферации клеток непосредственно в артериальной стенке, в области атеросклеротического поражения, полученных во время выполнения открытых и гибридных вмешательств у пациентов с ОААНК.

Количество проапоптотического белка Вах в артериальной стенке, а именно в области атеросклеротической бляшки у пациентов с ОААНК ( $p < 0,001$ ) было повышено на 47% по сравнению с его значением в нормальной сосудистой стенке. Из маркеров апоптоза также следует выделить повышенный уровень белка p53 при сниженном количестве ингибитора рецепторного пути апоптоза sFas в образцах сосудистой стенки с атеросклеротическим поражением на 55% ( $p = 0,04$ ) и 45% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с их значениями в нормальной сосудистой стенке.

На фоне роста значений проапоптотических маркеров, показатели пролиферации и миграции клеток PDGF BB и VEGF A165 были увеличены в 1,9 и 1,7 раза в образцах с атеросклеротической бляшкой ( $p < 0,01$ ) (Таблица 5).

В результате проведения корреляционного анализа между исследуемыми биомаркерами в артериальной стенке зоны атеросклеротической бляшки у пациентов с ОААНК была выявлена обратная взаимосвязь между маркером sFas и проапоптотическим маркером Вах ( $r = -0,938$ ,  $p < 0,001$ ). При этом маркеры VEGF A165 и PDGF BB ( $r = +0,561$ ,  $p < 0,001$ ) прямо коррелировали между собой.

Таблица 5 - Сравнение значений, изучаемых биомаркеров в сосудистой стенке с атеросклеротическим поражением и нормальной артериальной стенке

Показатели, Me [Q1-Q3]	p53 (ед/мг белка)	PDGF BB (нг/мг белка)	Bcl-2 (нг/мг белка)	Вах (нг/мг белка)	sFas (нг/мг белка)	VEGF A 165 (пг/мг белка)
Образцы с нормальной артериальной стенкой	0,19 [0,1; 0,2]	0,09 [0,07; 0,1]	1,0 [0,9; 1,2]	4,8 [3,8; 6,3]	0,3 [0,24; 0,39]	8,1 [6,8; 9,3]
Образцы сосудистой стенки с атеросклеротической бляшкой	0,29* [0,2; 0,3]	0,18* [0,1; 0,3]	0,9 [0,64; 1]	7,1* [6,5; 7,6]	0,17* [0,1; 0,2]	14,5* [12; 18]
*-статистически значимая разница, $p < 0,01$						

Не менее важным пунктом исследования является анализ соответствий и взаимосвязей между показателями апоптоза клеток непосредственно в сыворотке и в стенке сосуда в области атеросклеротического поражения. В процессе сопоставления исходных значений путем оценки коэффициента корреляции Спирмена были выявлены взаимосвязями между значениями маркеров Bcl-2 ( $r = +0,709$ , DI: 0,395; 0,885,  $p < 0,01$ ) и Вах ( $r = +0,714$  DI: 0,441; 0,862,  $p < 0,01$ ) в стенке сосуда и в сыворотке крови.

В итоге были получены две функции, с помощью которых можно, зная исходные значения Bcl-2 и Вах в сыворотке крови, получить значения белков Bcl-2 и Вах уже в сосудистой стенке.

$$y = 0,802 - 0,633 * x + 0,224 * x^2 - 0,015 * x^3,$$

где: у - количество белка Vcl-2 в сосудистой стенке,

х - количество белка Vcl-2 в сыворотке крови.

$$k = 12,46 - 0,875*m + 0,025*m^2,$$

k - количество белка Вах в сосудистой стенке,

m - количество белка Вах в сыворотке крови.

### **Показатели апоптоза, пролиферации клеток непосредственно в сосудистой стенке в области прогрессирования атеросклеротического поражения**

У 12 из 30 вышеупомянутых пациентов групп С и D, через 18 [17; 19] месяцев произошло прогрессирование атеросклеротического поражения, что вызвало необходимость проведения повторных реконструкций, во время выполнения которых забирался участок стенки сосуда с зоной прогрессирования атеросклероза. В текущих пробах отмечалось увеличение значений маркеров p53 в 2,1 раза ( $p < 0,01$ ) и Вах в 1,9 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с его значениями в нормальной сосудистой стенке. Количество маркеров пролиферации и миграции клеток сосудистой стенки PDGF BB и VEGF A165 было увеличено в 2,3 и 2 раза ( $p < 0,01$ ), соответственно по сравнению с их значениями в нормальной сосудистой стенке. При этом уровень sFas был снижен в 4,6 раза ( $p < 0,01$ ) (Таблица 6).

Таблица 6 - Сравнение значений, изучаемых биомаркеров в образцах сосудистой стенки с прогрессированием атеросклероза и нормальной артериальной стенке

Показатели, Me [Q1-Q3]	p53 (ед/мг белка)	PDGF BB (нг/мг белка)	Vcl-2 (нг/мг белка)	Вах (нг/мг белка)	sFas (нг/мг белка)	VEGF A 165 (пг/мг белка)
Образцы с нормальной артериальной стенкой	0,19 [0,17; 0,2]	0,09 [0,07; 0,12]	1,0 [0,9; 1,2]	4,8 [3,8; 6,3]	0,3 [0,2; 0,4]	8,1 [6,8; 9,3]
Образцы с прогрессированием атеросклероза	0,41* [0,4; 0,48]	0,21* [0,18; 0,29]	0,82 [0,7; 0,9]	9,3* [8,8; 10,3]	0,06* [0,05; 0,1]	16,5* [15; 18,5]
*-статистически значимая разница, $p < 0,01$						

При сравнении исходных значений биомаркеров в сосудистой стенке в зоне атеросклеротического поражения у больных с прогрессированием атеросклероза и у больных без этого осложнения было показано, что количество маркера Вах было увеличено в 1,3 раза, а уровень sFas снижен в 1,9 у больных с прогрессированием атеросклероза ( $p < 0,01$ ).

Рос-анализ, выполненный для исходных значений маркера Вах в образцах артерий с атеросклеротическим поражением, показал, что прогностическое пороговое значение составляет  $\geq 7,15$  нг/мг белка (AUC = 0,98, 95% DI: 0,95–1;  $p = 0,001$ ), которое ассоциируется с риском прогрессирования атеросклероза. Чувствительность и специфичность метода составили 91,7% и 94,4%, соответственно (Рисунок 1).

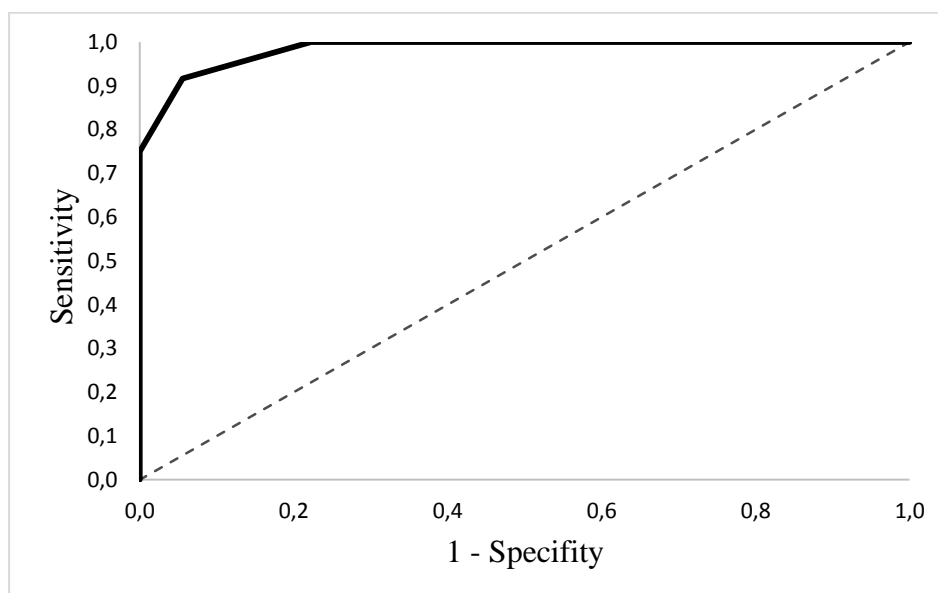


Рисунок 1 - Влияние исходных значений маркера Вах в сосудистой стенке в зоне атеросклеротического поражения на прогрессирование атеросклероза в послеоперационном периоде

Для маркера sFas пороговое значение составляет  $\leq 0,14$  нг/мг белка (AUC 1,0, 95% DI: 0,98-1,0,  $p < 0,001$ ). Чувствительность и специфичность метода составляют 91,7% и 100%, соответственно (Рисунок 2).

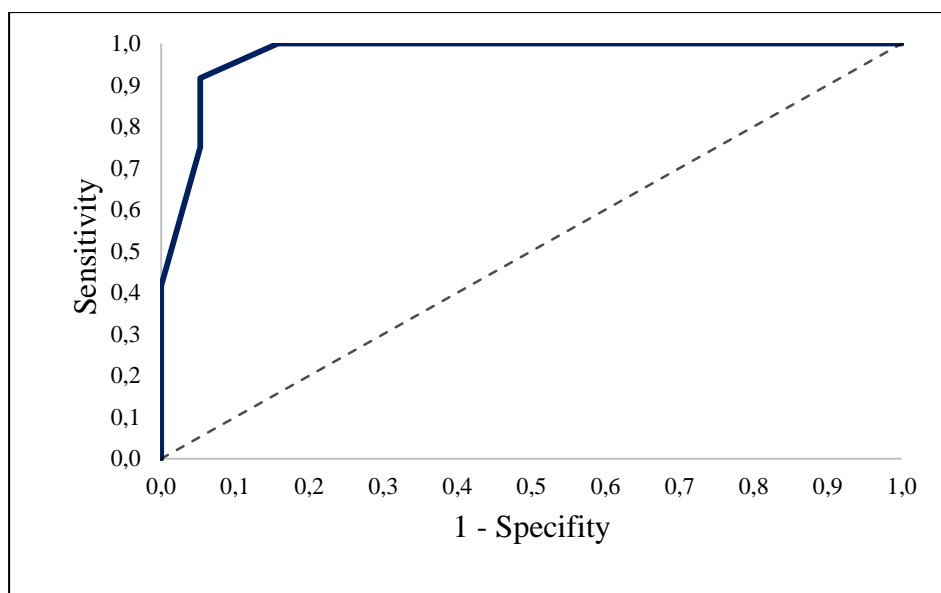


Рисунок 2 - Влияние исходных значений маркера sFas в сосудистой стенке в зоне атеросклеротического поражения на прогрессирование атеросклероза в послеоперационном периоде

### **Показатели апоптоза, пролиферации клеток в сосудистой стенке в области рестеноза после проведения артериальных реконструкций**

В последующем мы продолжили изучение исследуемых биомаркеров, но уже в образцах артериальной стенки с зонами рестеноза. Количество исследуемых образцов составило 17.

Значения белка p53 в образцах с рестенозом были ниже его количества в нормальной артериальной стенке в 3,2 раза ( $p < 0,01$ ). При этом уровень PDGF ВВ в образцах с рестенозом превышал в 3,6 раза его количество в нормальной сосудистой стенке ( $p < 0,001$ ). В зоне рестеноза количество антиапоптотического белка Bcl-2 было повышено на 60% ( $p = 0,01$ ) при достоверно незначимом повышении значений проапоптотического белка Вах ( $p = 0,09$ ) по сравнению с их количеством в нормальной сосудистой стенке.

Количество ингибитора рецепторного пути апоптоза в образцах с рестенозом было повышено на 70% по сравнению с его значением в нормальной сосудистой стенке ( $p = 0,03$ ). При этом значения биомаркера VEGF A165 ( $p < 0,01$ ) были в 1,9 раза снижены в образцах с рестенозом в сравнении с нормальной сосудистой стенкой (Таблица 7).

Таблица 7 - Сравнение значений, изучаемых биомаркеров в зоне рестеноза и в нормальной артериальной стенке

Показатели, Me [Q1-Q3]	p53 (ед/мг белка)	PDGF BB (нг/мг белка)	Bcl-2 (нг/мг белка)	Bax (нг/мг белка)	sFas (нг/мг белка)	VEGF A165 (пг/мг белка)
Образцы с нормальной артериальной стенкой	0,19 [0,17; 0,2]	0,09 [0,07; 0,12]	1,0 [0,9; 1,2]	4,8 [3,8; 6,3]	0,3 [0,2; 0,4]	8,1 [6,8; 9,3]
Образцы с рестенозом зоны артериальной реконструкции	0,06* [0,05; 0,07]	0,32* [0,28; 0,34]	1,6* [1,5; 1,8]	5,7 [5,1; 5,8]	0,51* [0,4; 0,6]	4,2* [3,4; 5,1]

\*-статистически значимая разница,  $p < 0,05$

Были выявлены взаимосвязи между маркерами p53 и PDGF BB ( $r = -0,777$ ,  $p = 0,001$ ), PDGF BB и Bcl-2 ( $r = +0,901$ ,  $p < 0,001$ ), sFas и PDGF BB ( $r = +0,545$ ,  $p = 0,001$ ) в образцах с рестенозом зоны вмешательства (Рисунки 3-5).

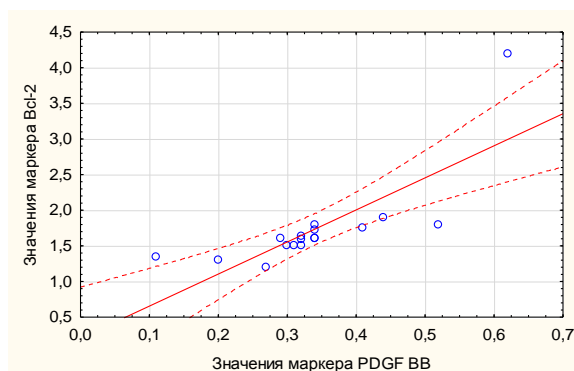


Рисунок 3 - Корреляционная взаимосвязь между значениями маркеров Bcl-2 и PDGF BB в области рестеноза зоны реконструкции ( $r = +0,901$ ,  $p < 0,001$ )

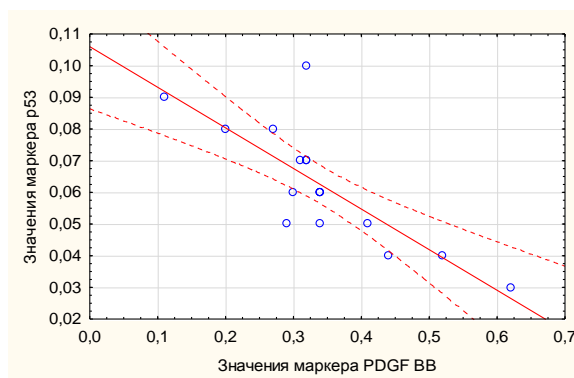


Рисунок 4 - Корреляционная взаимосвязь между значениями маркеров p53 и PDGF BB в области рестеноза зоны реконструкции ( $r = -0,777$ ,  $p = 0,001$ )

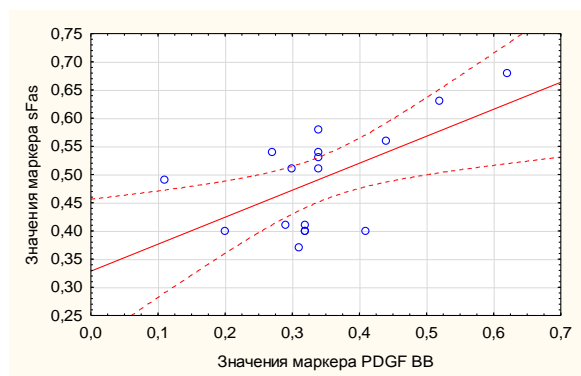


Рисунок 5 - Корреляционная взаимосвязь между значениями маркеров sFas и PDGF BB в области рестеноза зоны реконструкции ( $r=+0,545$ ,  $p=0,001$ )

### **Маркеры системы апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей**

У пациентов с ОААНК наблюдалось повышение исходных значений маркеров PDGF BB, VEGF A165 и Вах при снижении количества Bcl-2, sFas, NO по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p<0,01$ ) (Таблица 8).

Таблица 8 - Сравнение исходных значений исследуемых показателей у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей со значениями здоровых добровольцев

Показатели, Ме [Q1-Q3]	Вах (нг/мл)	Bcl-2 (нг/мл)	sFas (нг/мл)	PDGF BB (нг/мл)	NO (ммоль/л)	VEGF A 165 (пг/мл)
Здоровые добровольцы	15,1 [13,9; 15,7]	5,3 [4,7; 5,9]	1,1 [0,9; 1,2]	8,9 [8,3; 9,5]	340 [308; 377]	86 [67; 108]
Группа А	23,9 [22,8; 24,9]	4,5 [4,2; 4,9]	0,95 [0,9; 1]	12,4 [11; 14,6]	271 [249; 278]	336 [242; 427]
Группа В	23,9 [22,4; 24,8]	4,2 [3,8; 4,8]	0,9 [0,76; 1,09]	12,8 [11; 14,3]	247 [224; 257]	356 [299; 410]
Группа С	23,9 [21,9; 25,4]	4,4 [4,0; 4,8]	0,93 [0,8; 0,97]	13,1 [12; 13,6]	241 [210; 262]	373 [332; 402]
Группа D	24,4 [23,6; 25,4]	4,6 [4,1; 4,9]	0,93 [0,8; 0,96]	13,4 [13; 14]	243 [236; 250]	367 [305; 402]
Группа Е	24,9 [23,7; 25,9]	4,1 [4,0; 4,4]	0,92 [0,87; 0,93]	12,9 [12; 13,3]	239 [224; 247]	374 [316; 415]
Группа F	23,8 [22,6; 23,9]	4,6 [4,5; 4,8]	0,89 [0,87; 0,9]	13,5 [12,7; 13,7]	240 [238; 256]	351 [289; 400]
Группа G	24,7 [24,1; 25,6]	4,5 [4,1; 4,6]	0,89 [0,85; 0,9]	13,8 [13,5; 14]	237 [225; 241]	356 [295; 389]

При сравнении исходных значений маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия у пациентов групп А-Г достоверно значимое различие получено не было ( $p>0,05$ ).

### **Исследование динамики маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия у пациентов группы В, С, D**

В первые часы наблюдалось повышение значений проапоптотического маркера Вах ( $p<0,01$ ) до пиковых значений, при снижении количества Bcl-2 ( $p<0,001$ ) и маркера пролиферации эндотелиальных клеток VEGF A165 ( $p<0,001$ ) в сравнении с исходными значениями (Рисунки 6, 7).

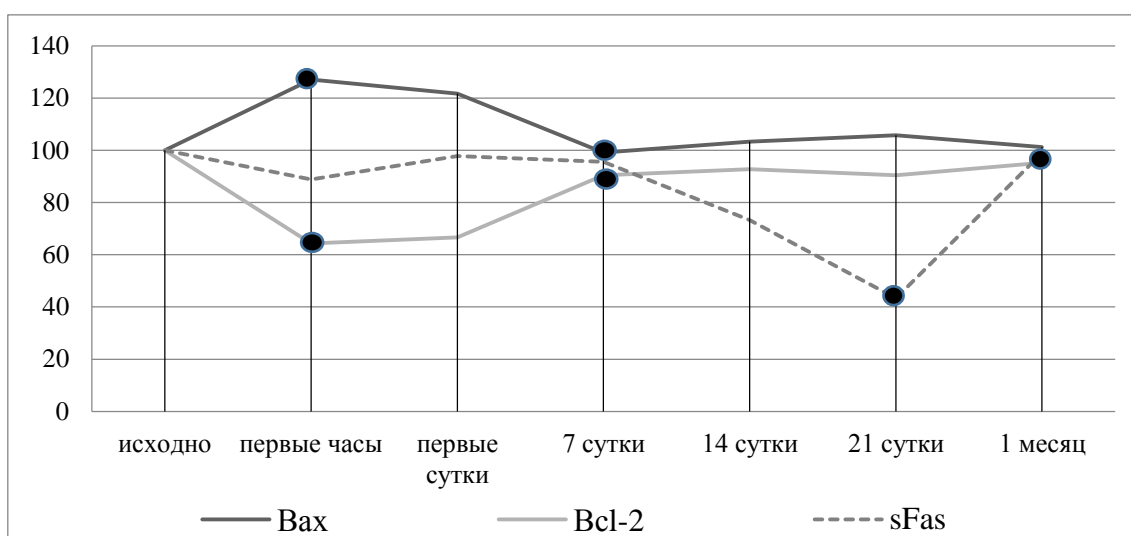


Рисунок 6 - Динамика маркеров апоптоза в послеоперационном периоде у пациентов групп В, С, D

Примечание. ● - статистически значимые различия значений исследуемых показателей относительно предыдущего периода времени ( $p<0,01$ )

На 1-е сутки произошло снижение количества маркера дисфункции эндотелия NO ( $p<0,001$ ) на фоне запуска митохондриального пути апоптоза при повышении количества PDGF BB ( $p=0,03$ ) по сравнению со значениями в первые часы после операции. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие связи между Bcl-2 и NO ( $r = +0,678$ ,  $p<0,01$ ).



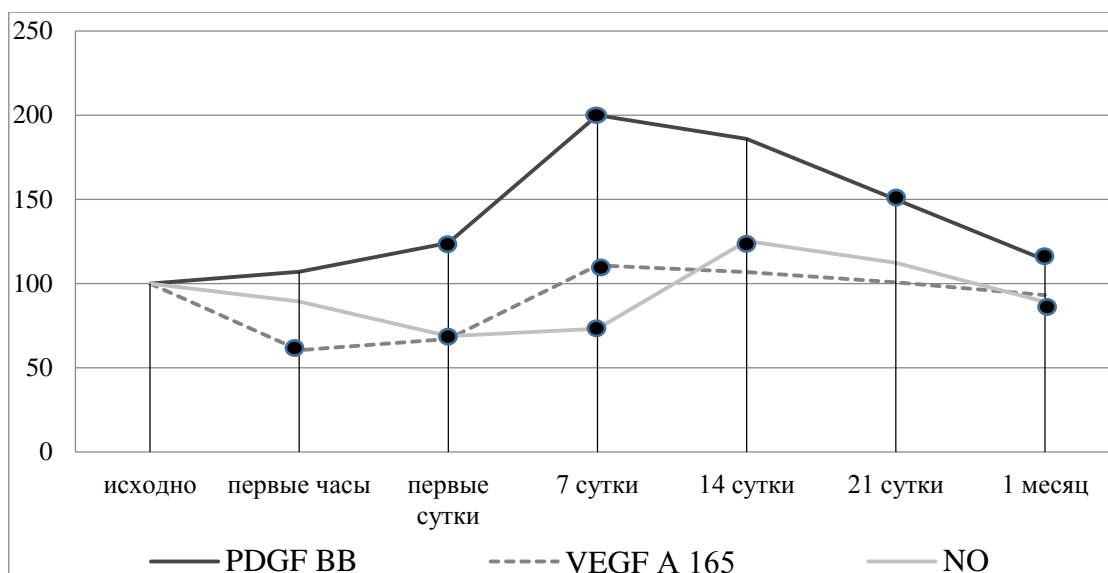


Рисунок 7 - Динамика изменений маркеров VEGF A165, PDGF BB, NO у пациентов групп В, С, D в послеоперационном периоде

Примечание. ● - статистически значимые различия значений исследуемых показателей относительно предыдущего периода времени ( $p < 0,05$ )

На 7-е сутки максимальных значений достигли показатели PDGF BB ( $p < 0,001$ ) и VEGF A165 ( $p < 0,001$ ). Количество маркеров системы апоптоза Вах снизилось ( $p < 0,001$ ) при повышении маркера Bcl-2 ( $p < 0,001$ ) и постепенном увеличении количества NO ( $p = 0,03$ ). В вышеуказанный период времени выявлена корреляция между Bcl-2 и NO ( $r = +0,51$ ,  $p = 0,02$ ), VEGF A165 и NO ( $r = +0,55$ ,  $p = 0,02$ ), VEGF A165 и Bcl-2 ( $r = +0,681$ ,  $p < 0,001$ ).

К концу второй недели наибольших значений достигло количество NO ( $p < 0,001$ ), которое в последующем привело к постепенному снижению значений sFas ( $p < 0,001$ ) по сравнению с их значениями на 7-е сутки, что подтверждено отрицательным коэффициентом корреляции для sFas и NO ( $r = -0,526$ ,  $p = 0,004$ ). Также с пониженным значением sFas был обратно взаимосвязан в этот период времени показатель PDGF BB ( $r = -0,526$ ,  $p < 0,001$ ).

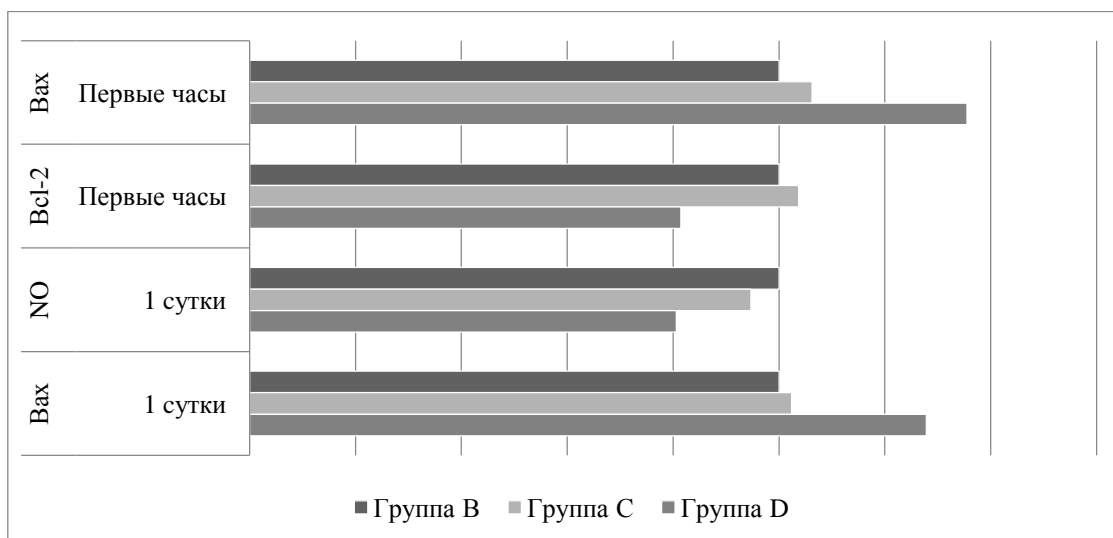
На 21-е сутки произошла активация второй волны апоптоза, выражающаяся в достоверно значимом снижении маркера sFas ( $p = 0,01$ ) и PDGF BB ( $p = 0,01$ ) по сравнению с их количеством на 14-е сутки. В этот период также была обнаружена связь между маркерами PDGF BB и sFas ( $r = +0,82$ ,  $p = 0,001$ ).

К концу 1-го месяца наблюдалось дальнейшее снижение значений PDGF BB ( $p < 0,001$ ), NO ( $p < 0,001$ ) на фоне повышения значения sFas ( $p < 0,001$ ) по сравнению с 21-ми сутками.

Одним из этапов исследования явилось изучение влияния эндоваскулярных, гибридных и открытых вмешательств на динамику изучаемых биомаркеров в послеоперационном периоде. Динамика исследуемых маркеров у пациентов группы В была сопоставима с их динамикой у пациентов группы С и позволила выявить наличие двух волн апоптоза, вызванных операционной травмой сосудистой стенки ( $p > 0,05$ ). Достоверно значимые различия по значениям маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия были получены при сравнении пациентов группы D и групп В и С.

В первые часы у пациентов группы D было более выражено повышение количества маркера Вах на фоне снижения значений маркеров Vcl-2 в сравнении с их значениями у пациентов группы В и С ( $p < 0,05$ ).

На первые сутки после операции маркер митохондриального пути апоптоза Вах удерживался на высоком уровне у пациентов группы D в сравнении с его значениями у пациентов групп В и С ( $p < 0,001$ ). При этом стоит отметить, что маркер дисфункции эндотелия NO был достоверно снижен в сравнении с его значениями у пациентов группы В ( $p = 0,001$ ) и С ( $p = 0,01$ ) (Рисунок 8).



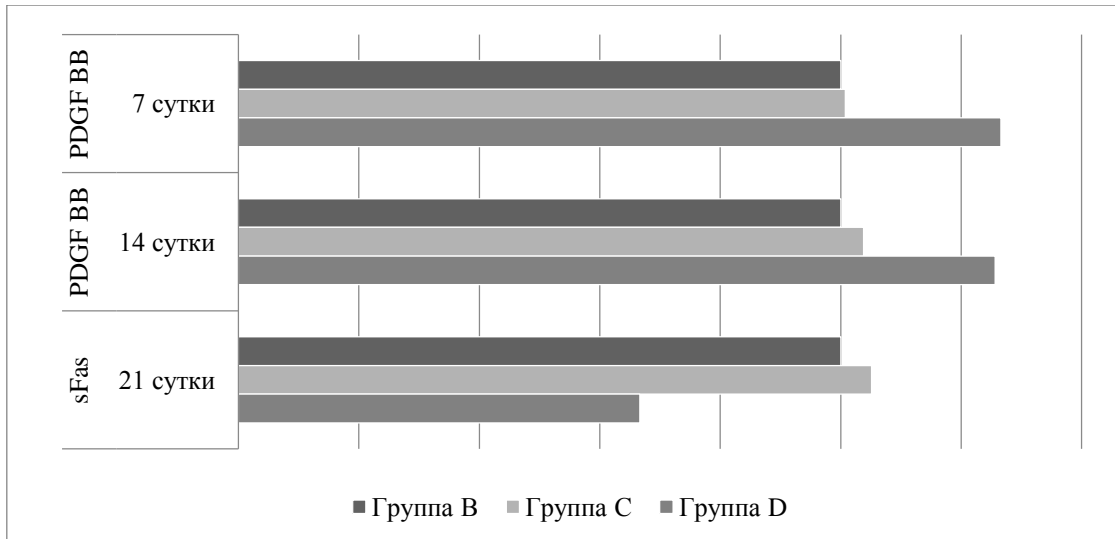


Рисунок 8 - Сравнение показателей апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия в послеоперационном периоде между исследуемыми группами В-D

Примечание. Статистически значимые различия значений исследуемых показателей пациентов группы D и групп В и С ( $p < 0,05$ )

К концу первой и второй недель показатель пролиферации PDGF BB был повышен у пациентов группы D сравнительно групп В ( $p < 0,001$ ) и С ( $p < 0,001$ ). На 21-е сутки были достоверно значимо снижены значения sFas у пациентов группы D в сравнении с пациентами группы В ( $p < 0,001$ ) и группы С ( $p < 0,001$ ). Однако, к концу первого месяца статистически значимых различий между исследуемыми группами получено не было ( $p > 0,05$ ).

### **Роль маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия в развитии отдаленных послеоперационных осложнений у пациентов группы В**

У пациентов в группе В первичная проходимость зоны оперативного вмешательства через 1 и 2 года составила 73% и 60%, соответственно. У 12 (26,6%) пациентов группы В через 12 [10; 13] месяцев произошло развитие рестеноза зоны вмешательства, что потребовало выполнения повторных операций.

В результате проведения ROC-анализа были получены пороговые значения для маркеров Вах, Bcl-2, VEGF A165 в первые часы, NO на 1-е сутки,

PDGF BB, NO, VEGF A165 на 7-е сутки, NO и VEGF A165 на 14-е сутки, sFas на 21-е сутки, VEGF A165 и PDGF BB на 1 месяц ассоциируемые с повышенным риском развития рестеноза зоны реконструкции в отдаленном послеоперационном периоде (Таблица 9).

Таблица 9 - Рос-анализ маркеров апоптоза, пролиферации и дисфункции у пациентов в группе В с позиции риска развития рестеноза зоны артериальной реконструкции

Показатели	Cut-off	95% ДИ	AUC	Sp., %	Se., %	p
Вах в первые часы	$\geq 32,9$	0; 1,0	0,92	76	96	0,01
Bcl-2 в первые часы	$\leq 2,05$	0,8; 0,9	0,86	54	84	0,01
VEGF A165 в первые часы	$\leq 208$	0,8;1,0	0,92	78	87	0,01
NO на первые сутки	$\leq 125,3$	0; 1,0	1,0	100	100	0,01
VEGF A165 на 7 сутки	$\leq 307,5$	0,94;1,0	0,97	92	97	0,01
PDGF BB на 7 сутки	$\geq 29,5$	0,66;0,97	0,81	66,6	82,8	0,02
NO на 7 сутки	$\leq 159$	0; 1,0	0,97	90	95	0,01
NO на 14 сутки	$\leq 272,4$	0; 1,0	0,99	91	96	0,01
VEGF A165 на 14 сутки	$\leq 345,5$	0,82;0,99	0,9	64	86	0,01
sFas на 21 сутки	$\geq 0,515$	0,73; 1,0	0,87	100	67	0,01
PDGF BB на 1 месяц	$\geq 15,4$	0,95; 1,0	0,98	96	100	0,01
VEGF A165 на 1 месяц	$\leq 355$	0,65; 0,93	0,79	60	100	0,01

По результатам однофакторного и многофакторного анализа, выполненного с использованием логистической регрессии, нам удалось выявить следующие факторы риска развития рестеноза зоны реконструкции: Вах на первые часы (RR 23,6; ДИ 1,56; 355), NO на 1-е (RR 23,6; ДИ 1,56; 355) и 7-е сутки (RR 23,6; ДИ 1,56; 355), VEGF A165 и NO (RR 25,5; ДИ 1,6; 387) на 14 сутки, sFas (RR 3,85; ДИ 1,44; 10,3) на 21 сутки, значения Vps (RR 25,5; ДИ 1,6; 387) на 1 месяц.

### **Роль маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия в развитии отдаленных послеоперационных осложнений у пациентов группы С**

Первичная проходимость у пациентов группы С через 1 и 2 года составила 80% и 60%, соответственно. У 9 (20%) пациентов группы С через 12 [10; 13] месяцев был диагностирован рестеноз в области операционного

вмешательства, который потребовал выполнения повторных артериальных реконструкций.

В дальнейшем, для исследования представлял интерес проведение Рос-анализа для нахождения пороговых значений маркеров, выше/ниже которых наблюдается увеличение вероятности развития рестеноза зоны реконструкции после оперативных вмешательств. Полученные результаты представлены в Таблице 10.

Таблица 10 - Рос-анализ для маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия у пациентов группы С с рестенозом зоны реконструкции

Показатель	Cut-off	95% ДИ	AUC	Sp, %	Se, %	P
Вах в первые часы	$\geq 36,4$	0,81; 1,0	0,91	63	93	0,04
VEGF A165 в первые часы	$\leq 183$	0,91; 1,0	0,97	77	93	0,01
Bcl-2 в первые часы	$\leq 2,4$	0; 1,0	0,96	61	96	0,01
NO на первые сутки	$\leq 113$	0; 1,0	0,99	85	90	0,01
Вах на первые сутки	$\geq 31,6$	0; 1,0	0,97	70	93	0,01
PDGF BB на 7 сутки	$\geq 28$	0; 1,0	0,98	86	90	0,01
VEGF A165 на 7 сутки	$\leq 383$	0,89; 1,0	0,95	75	90	0,01
NO на 14 сутки	$\leq 231$	0; 1,0	1	100	100	0,01
VEGF A165 на 14 сутки	$\leq 404$	0,67; 0,9	0,81	50	81	0,01
sFas на 21 сутки	$\geq 0,55$	0; 1,0	0,99	100	93	0,01
PDGF BB на 21 сутки	$\geq 22,8$	0; 1,0	0,95	91	91	0,01
PDGF BB на 1 месяц	$\geq 16,4$	0,95; 1,0	0,98	96	100	0,01
VEGF A165 на 1 месяц	$\leq 335$	0,8; 0,9	0,87	75	100	0,01

С помощью применения однофакторного анализа, с последующим проведением многофакторного, для статистически значимых результатов предыдущего, удалось выявить следующие факторы риска: значения Bcl-2 и VEGF A165 (RR 19,6; ДИ 1,3; 46) в первые часы, NO (RR 18,9; ДИ 1,3; 282) на 1 сутки, PDGF BB (RR 8,7; ДИ 1,4; 55) на 7 сутки, NO (RR 8,7; ДИ 1,4; 55) на 14 сутки, sFas (RR 18,9; ДИ 1,3; 282) на 21 сутки, PDGF BB и Vps (RR 19,3; ДИ 1,3; 293) на 1 месяц.

Через 18 [17; 19] месяцев после гибридного вмешательства, у 9 (20%) пациентов группы С произошло прогрессирование атеросклеротического поражения как на оперированной, так и на контралатеральной конечности.

Благодаря применению метода логистической регрессии с последующим использованием Рос-кривых, были получены пороговые значения для исследуемых маркеров, ассоциированные с риском прогрессирования атеросклероза, представленные в Таблице 11.

Таблица 11 - Рос-анализ для маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия у пациентов группы С с прогрессированием атеросклероза

Показатели	Cut-off	95% ДИ	AUC	Sp, %	Se, %	p
Вах исходно	$\geq 26,4$	0-1,0	0,98	90	90	0,01
sFas исходно	$\leq 0,92$	0,6-0,9	0,77	51	85	0,02
Вах в первые часы	$\geq 34,4$	0-1	0,94	75	90	0,01
sFas в первые часы	$\leq 0,67$	0,6-0,9	0,77	83	88	0,04
NO на первые сутки	$\leq 116$	0-1	0,97	90	100	0,01
PDGF BB на 7 сутки	$\geq 28,2$	0-1	0,96	93	93	0,01
PDGF BB на 14 сутки	$\geq 28,5$	0-1	0,96	80	96	0,01
PDGF BB на 1 месяц	$\geq 15,7$	0-1	1,0	100	100	0,01
NO на 1 месяц	$\leq 215$	0,6-0,9	0,82	75	100	0,01

В результате применения многофакторного анализа по статистически значимым результатам однофакторного анализа ( $p < 0,05$ ), нам удалось выявить следующие факторы риска: исходные (RR 9,1; ДИ 1,4; 59) и на первые часы значения маркеров Вах и sFas (RR 4,7; ДИ 0,08; 14,9); NO (RR 18,2; ДИ 1,2; 272) на 1 сутки; значения PDGF BB на 7-е сутки (RR 9,6; ДИ 1,49; 62); 14-е сутки (RR 8,7; ДИ 1,4; 55) и 1 месяц (RR 18,2; ДИ 1,21; 272).

Для оценки вероятности развития прогрессирования атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде после выполнения гибридных вмешательств был применен метод бинарной логистической регрессии. Данный метод позволил выявить уравнение регрессии:

$$Y = -27,134 + 1,028x,$$

где  $x$  – исходное значения маркера Вах до операции. R-квадрат Найджелкерка составил 0,9 ( $R^2 = 0,9$ ). Значимость модели –  $p < 0,001$ .

Расчёт вероятности прогрессирования атеросклероза возможен по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-Y}),$$

где  $P$  – вероятность развития прогрессирования атеросклероза,  $e$  – основание натурального логарифма (число Эйлера),  $Y$  – значение, полученное в уравнении регрессии.

### **Роль маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия в развитии отдаленных послеоперационных осложнений у пациентов группы D**

Первичная проходимость после выполнения открытых вмешательств на артериях нижних конечностей для пациентов группы D через 1 и 2 года составила 87 и 60%, соответственно.

Через 19 [18; 20] месяцев у 12 пациентов (26,6%) группы D было диагностировано прогрессирование атеросклеротического поражения, подтвержденное данными ДС и ангиографией артерий нижних конечностей.

Проведение Roc-анализа позволило получить пороговые значения для маркеров, ассоциированных с повышенным риском прогрессирования атеросклероза (Таблица 12).

Таблица 12 - Roc-анализ для маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия у пациентов группы D с прогрессированием атеросклероза

Показатели	Cut-off	95% ДИ	AUC	Sp, %	Se, %	p
Вах исходно	$\geq 25,4$	0,9-1,0	0,94	75	90	0,01
sFas исходно	$\leq 0,89$	0,6-0,9	0,78	50	85,7	0,03
Вах в первые часы	$\geq 50$	0,8-1	0,91	89	88	0,01
VEGF A165 в первые часы	$\leq 202$	0,6-0,9	0,74	57	92	0,01
sFas в первые часы	$\leq 0,7$	0,7-0,9	0,83	86	84	0,01
NO на 1 сутки	$\leq 118$	0-1	0,96	94	94	0,01
PDGF BB на 7 сутки	$\geq 36,5$	0-1	0,98	84	100	0,01
PDGF BB на 14 сутки	$\geq 35,7$	0-1	0,99	83	93	0,01
NO на 14 сутки	$\leq 255$	0,5-0,9	0,74	92	66	0,02
PDGF BB на 1 месяц	$\geq 13,4$	0,8-1	0,92	70	100	0,01
NO на 1 месяц	$\leq 213$	0,9-1	0,99	96	100	0,01

По результатам многофакторного анализа нам удалось выявить следующие факторы риска прогрессирования атеросклероза: исходные значения Вах и sFas (RR 25,5; ДИ 1,6; 387) и на первые часы (RR 24,6; ДИ 1,6; 373), NO (RR 25,6; ДИ 1,68; 76) на 1-е сутки, PDGF BB на 7-е сутки (RR 11,6;

ДИ 1,8; 76) и 14-е сутки (RR 5,2; ДИ 1,6; 20), NO и PDGF BB на 1 месяц (RR 25,5; ДИ 1,7; 387).

Для вероятностной оценки прогрессирования атеросклероза у пациентов группы D в отдаленном послеоперационном периоде использовалась бинарная логистическая регрессия. R-квадрат Найджелкерка составил 0,627 ( $R^2=0,627$ ). Статистическая значимость модели –  $p<0,001$ .

Уравнение регрессии имеет вид:

$$Z = 3,413 - 3,815x_1 - 1,137x_2,$$

где:  $x_1$  – количество sFas в первый час после операции;  $x_2$  – количество Вах в первый час.

Расчёт вероятности прогрессирования атеросклероза возможен по

$$\text{формуле: } P = 1 / (1 + e^{-Z}),$$

где P – вероятность развития прогрессирования атеросклероза, e – основание натурального логарифма (число Эйлера), Z – значение, полученное в уравнении регрессии.

В последующем мы провели оценку роста толщины неоинтимы у пациентов групп В-D в зоне проведенных реконструкций через 1, 1,5 и 2 года с использованием ДС артерий нижних конечностей (Таблица 13).

Стоит отметить, что динамика изменения толщины неоинтимы за исследуемый период времени, в общем увеличивалась от периода к периоду, однако статистически значимый ее прирост был к 1,5 годам относительно значений 1 года ( $p<0,01$ ).

Таблица 13 – Динамика изменения толщины неоинтимы у пациентов групп В-D в различные сроки послеоперационного периода

Исследуемые группы	Толщина неоинтимы на 1 год, мм	Толщина неоинтимы на 1,5 года, мм	Толщина неоинтимы на 2 года, мм	ЛПИ
Группа В	1,3 [1,1; 1,5]	1,4 [1,2; 1,6]*	1,42 [1,2; 1,7]	0,8 [0,8; 0,9]
Группа С	1,1 [0,9; 1,3]	1,3 [0,95; 1,4]*	1,32 [0,95; 1,5]	0,86 [0,8; 1]
Группа D	1,2 [1; 1,3]	1,3 [1,1; 1,4]*	1,35 [1,2; 1,6]	0,85 [0,7; 0,9]
*-достоверно значимое отличие относительно предыдущего периода ( $p<0,01$ )				



### Динамика изменения маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия у пациентов группы E, F, G и их влияние на отдаленные результаты оперативного лечения

Проведенный анализ динамики маркеров апоптоза/пролиферации и дисфункции эндотелия у пациентов группы E, F и G в послеоперационном периоде на фоне применения комбинированной антиоксидантной терапии позволил получить следующие результаты.

В течение первых часов после эндоваскулярных, гибридных и открытых вмешательств наблюдалось снижение значений маркера VEGF A165 ( $p=0,03$ ) относительно значений, полученных непосредственно до операции (Рисунок 9).

Через сутки после операции, было установлено значимое снижение маркера Bcl-2 ( $p<0,01$ ) и NO ( $p<0,01$ ), при повышении количества Вах ( $p<0,01$ ) по сравнению со значениями этих маркеров в первые часы (Рисунки 9, 10). Проведенный корреляционный анализ подтвердил наличие обратной связи между маркерами Вах и NO ( $r=-0,64$ ,  $p=0,003$ ).

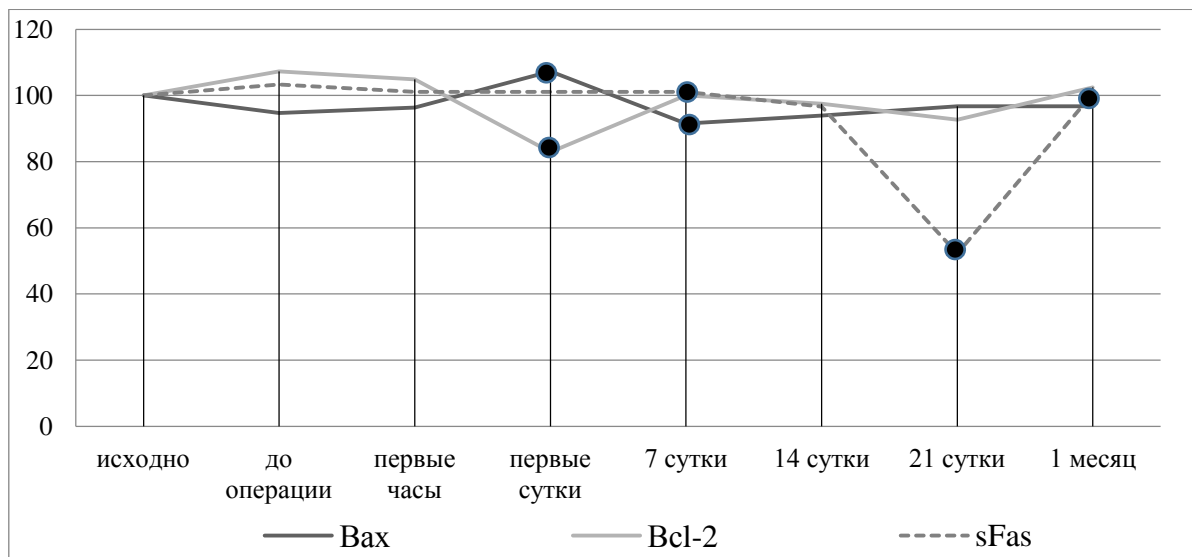


Рисунок 9 - Динамика маркеров апоптоза в послеоперационном периоде у пациентов групп E, F, G

Примечание. ● - статистически значимые различия значений исследуемых показателей относительно предыдущего периода времени ( $p<0,01$ )

Через неделю после операции, пиковых значений достиг маркер пролиферации PDGF BB ( $p<0,01$ ) VEGF A165 ( $p=0,001$ ), при менее стремительном росте маркера Bcl-2 ( $p<0,01$ ). В эти же сроки наблюдалось

значимое снижение значения белка Вах ( $p < 0,01$ , Рисунки 9, 10). Полученный коэффициент корреляции подтверждает выдвинутую гипотезу о взаимосвязи между NO и Vcl-2 ( $r = +0,656$ ,  $p = 0,01$ ) сроком на 7 сутки.

На 14-е сутки показатель NO ( $p < 0,01$ ) достиг пикового значения за весь период исследования (Рисунок 10). Была обнаружена обратная связь между значениями sFas и NO ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,01$ ) в вышеуказанный период времени.

На 21-е сутки наблюдалась дальнейшая тенденция к снижению значений sFas ( $p < 0,01$ ), что, как следствие, стало причиной уменьшения количества маркера пролиферации PDGF BB ( $r = +0,82$ ,  $p < 0,01$ ) (Рисунки 9, 10).

Следует отметить, что на 1 месяц, маркеры PDGF BB ( $p = 0,28$ ), VEGF A165 ( $p = 0,405$ ), Вах ( $p = 0,09$ ), sFas ( $p = 0,271$ ), Vcl-2 ( $p = 0,51$ ), NO ( $p = 0,55$ ) вернулись к исходным значениям.

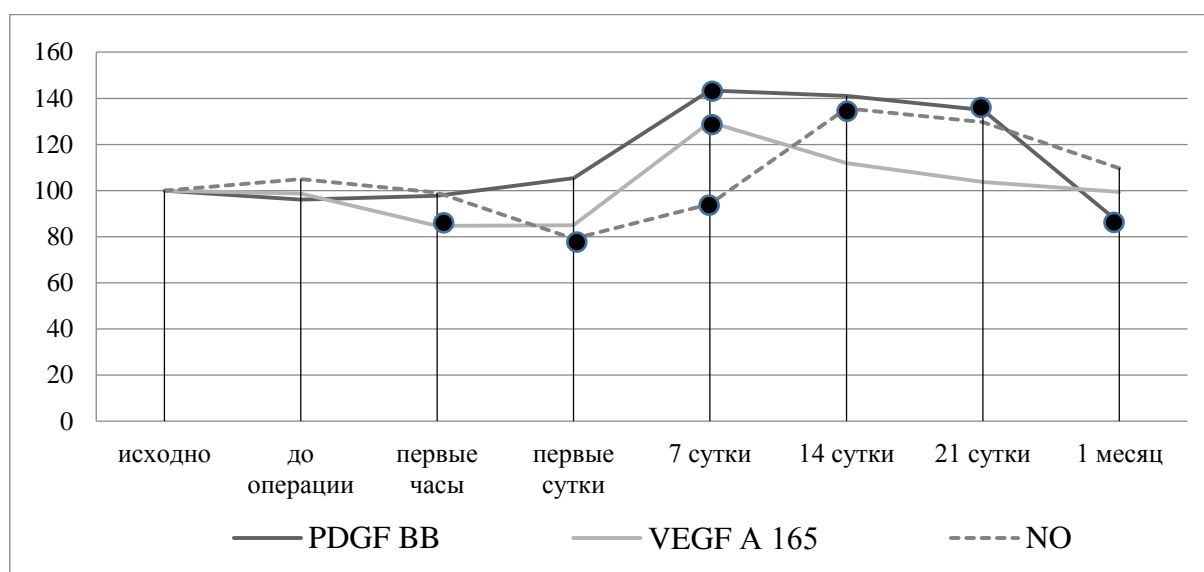


Рисунок 10 - Динамика маркеров пролиферации и дисфункции эндотелия у пациентов групп E, F, G

Примечание. ● - статистически значимые различия исследуемых показателей относительно предыдущего периода времени ( $p < 0,01$ )

При проведении сопоставления значений исследуемых маркеров между группами пациентов с применением (E-G) и без использования комбинированной антиоксидантной терапии (B-D), были получены следующие результаты. Сравнение значений маркера Вах в первые часы в группах B-D

(первая подгруппа) и E-G (вторая подгруппа), выявило его рост у пациентов первой подгруппы, при том, что значение маркера Vcl-2 ( $p<0,01$ ) и показателя VEGF A165 ( $p<0,01$ ) были снижены.

Проведя межгрупповые сравнения на первые сутки, было выяснено, что у пациентов первой подгруппы значения маркера Вах ( $p=0,01$ ) были повышены при сниженных значениях Vcl-2 ( $p=0,02$ ) и NO ( $p=0,01$ ) относительно второй подгруппы.

В результате сравнения двух подгрупп, отмечено, что у пациентов первой подгруппы более выражен рост показателя пролиферации клеток сосудистой стенки PDGF BB ( $p<0,01$ ) при более низких значениях маркера дисфункции эндотелия NO ( $p=0,001$ ) и VEGF A165 ( $p=0,02$ ) в сравнении с маркерами у пациентов второй подгруппы на 7 сутки.

На 14 сутки отмечались более высокие значения показателя пролиферации PDGF BB ( $p<0,01$ ) у пациентов первой подгруппы по сравнению со второй (Таблица 14).

Таблица 14 - Сравнение исследуемых показателей апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия у пациентов с антиоксидантной (B-D) и без антиоксидантной терапии (E-G)

Показатели (Me [Q1-Q3]) / временной интервал	Группа B-D	Группа E-G
Значения Вах в первые часы, нг/мл	30,4 [29,7; 34,3]	23,9 [23,7; 24,9]
Значения Vcl-2 в первые часы, нг/мл	2,7 [2,1; 3,2]	4,2 [4,0; 4,5]
Значения VEGF A165 в первые часы, пг/мл	221 [229; 410]	317 [275; 353]
Значения Вах в первые сутки, нг/мл	29,1 [27,2; 30,3]	26,7 [26,3; 29,1]
Значения Vcl-2 в первые сутки, нг/мл	2,8 [2,4; 3,0]	3,3 [2,8; 3,6]
Значения NO на первые сутки, ммоль/л	170 [110; 180]	188 [173; 192]
Значения PDGF BB на 7 сутки, нг/мл	25,6 [19,4; 29,6]	18,5 [18,3; 23]
Значения NO на 7 сутки, ммоль/л	181 [148; 198]	210 [198; 233]
Значения VEGF A 165 в 7 сутки, пг/мл	405 [320; 507]	468 [402; 546]
Значения PDGF BB на 14 сутки, нг/мл	23,8 [20,8; 25,9]	18,3 [17,9; 20]
Значения sFas на 21 сутки, нг/мл	0,39 [0,35; 0,42]	0,49 [0,48; 0,63]
Значения PDGF BB 1 месяц, нг/мл	14,6 [11,9; 16,8]	11,1 [10,4; 12,5]
Значения NO 1 месяц, ммоль/л	220 [189; 268]	261 [247; 270]

К концу третьей недели были выявлены пониженные значения sFas ( $p < 0,01$ ) у пациентов первой подгруппы по сравнению со второй. При межгрупповом сравнении значений NO ( $p < 0,01$ ) были ниже, а PDGF BB ( $p < 0,01$ ) выше у пациентов первой в отличие от второй подгруппы к концу 1 месяца.

Применение сочетания витамина Е в дозе 400 МЕ 1 раз в сутки, в течение 1 недели до и после операции, с интраоперационным введением препарата «Актовегин»® в дозе 1200 мг 1 раз в день внутривенно капельно в течение 7 дней после операции привело к снижению интенсивности двух волн апоптоза, выраженности дисфункции эндотелия и ответной пролиферативной реакции.

Опираясь на ранее предоставленные пороговые значения предикторов развития рестеноза зоны вмешательства у пациентов группы В и С, дало возможность проведения оценки эффективности использования комбинированной антиоксидантной терапии. Важно отметить, что в данном случае пороговые значения маркеров рассматриваются не как возможные предикторы развития заболевания, а как критические, сравнительные характеристики группы В и С, выше/ниже которых наблюдается рост вероятности развития рестеноза у отдельно взятого пациента групп Е и F, соответственно.

Отклонение значения Вах в первые часы после операции для групп Е и F от пороговых значений составило 27% и 36% в меньшую сторону, соответственно. В первые часы после операции у пациентов с рестенозом реконструкции в группе В и С, как дополнительный предиктор были выявлены пороговые значения маркеров Vcl-2 и VEGF A165. Однако, в группах Е и F медианное значение для Vcl-2 в 2,1 раза и на 64%, соответственно, отклоняется от точки cut-off групп В и С в большую сторону. Касательно VEGF A165 соответствующие отклонения от пороговых значений составляли 54% для группы Е и 65% для группы F в большую сторону.

Разница между значениями маркера NO на первые сутки между исследуемыми группами составила 51% и 88% в большую сторону у пациентов групп E и F, соответственно.

На 7-е сутки в группах B и C были обнаружены дополнительные предикторы развития рестеноза в виде маркеров PDGF BB и NO. В группе E значения данных маркеров отклонялись от пороговых на 38% и 45%, в группе F на 31% и 40%, соответственно. В отношении биомаркера VEGF A165 у пациентов групп E и F наблюдалось отклонение его значений от порогового на 50% и 34% в большую сторону.

На 14-е сутки, в группах B и C, было отмечено, что при значениях NO ниже 272,4 ммоль/л и VEGF A165 ниже 345,5 пг/мл, наблюдалась более высокая вероятность выявления рестеноза у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. В результате применения комбинированной антиоксидантной терапии в группах E и F удалось отклонить значения маркера NO на 20% и 38%, маркера VEGF A165 на 22,4% и 17%, соответственно от порогового уровня.

Последними предикторами развития рестеноза явились значения маркеров PDGF BB и VEGF A165 на 1 месяц. Значения пациентов групп E и F отличались от точки cut-off для маркера PDGF BB на 30% в меньшую сторону, для маркера VEGF A165 на 12% в большую сторону.

В последующем было проведено сравнение пороговых значений биомаркеров у пациентов групп C и D, ассоциированных с риском прогрессирования атеросклероза с медианными значениями показателей у пациентов групп F и G с прогрессированием атеросклероза и без него.

В ходе проведения Рос-анализа были получены критические значения биомаркеров Вах и sFas, которые были выявлены именно в предоперационном периоде. Что касается первого маркера, его значения были на 14% ниже порогового уровня в группе F, и на 3% в группе G. Для маркера sFas отклонения в исследуемых группах составили всего 5% в большую сторону.

В первые часы наиболее эффективными предикторами проявили себя маркеры Вах и sFas, пороговые значения которых были  $\geq 34,4$  нг/мл и  $\leq 0,67$  нг/мл, соответственно. В группе G для маркера Вах отклонение в меньшую сторону составило 47%, для sFas - 29% в большую сторону, в группе F 32% и 37%, соответственно.

На первые сутки наблюдается только один предиктор – NO с точкой cut-off  $\leq 116$  ммоль/л. В группе F значение данного маркера на 85% отклоняется от точки риска, в группе G на 59% в большую сторону.

На 7-е и 14-е сутки предиктором явился маркер PDGF BB, при этом для пациентов групп F и G значения данного маркера отклонялись в меньшую сторону на 30% и 33%, соответственно. К концу первого месяца предикторами прогрессирования атеросклероза выступили маркеры PDGF BB и NO при этом значения пациентов групп F и G отличались от пороговых на 27% в меньшую, и 29% в большую стороны, соответственно.

По результатам двухлетнего наблюдения за пациентами группы E, первичная проходимость зоны оперативного вмешательства составила через 1 и 2 года 100 и 74%, соответственно, для группы F - 100 и 76%, для групп G – 100 и 96%.

Развитие рестеноза зоны реконструкции в группе E наблюдалось у 6 (15,3%) пациентов, в группе F - 4 (10,3%) пациентов, в группе G - 5 (12,8%) через 17 [15; 18] месяцев после проведенных операций.

Прогрессирование атеросклероза в группе E наблюдалось у 4 (10,3%) пациентов, группы F - 5 (12,8%), группы G - 5 (12,8 %) через 22 [20; 24] месяцев после проведенных операций.

Одним из основных результатов применения комбинированной антиоксидантной терапии явилось снижение доли пациентов с прогрессированием атеросклероза после выполнения открытых реконструкций на 15% и пациентов с рестенозом зоны реконструкций после гибридных и эндоваскулярных вмешательств на 10%, а также более отдаленный срок

возникновения данных осложнений в сравнении с пациентами без данной терапии ( $p < 0,05$ ).

Толщина неоинтимы и ЛПИ у пациентов групп E-G на сроки 1, 1,5 и 2 года отражена в Таблице 15. Стоит отметить, что динамика изменения толщины неоинтимы за исследуемый период времени, в общем, увеличивалась от периода к периоду, однако статистически незначимо ( $p > 0,05$ ).

Таблица 15 - Динамика изменения толщины неоинтимы у пациентов групп E-G в различные сроки послеоперационного периода

Исследуемые группы	Толщина неоинтимы на 1 год, мм	Толщина неоинтимы на 1,5 года, мм	Толщина неоинтимы на 2 года, мм	ЛПИ
Группа E	0,65 [0,6; 0,8]	0,7 [0,6; 0,8]	0,75 [0,7; 0,9]	0,92 [0,9; 1]
Группа F	0,7 [0,6; 0,8]	0,8 [0,6; 0,9]	0,83 [0,7; 0,95]	0,94 [0,7; 0,99]
Группа G	1 [0,8; 1,1]	1,1 [0,8; 1,1]	1,15 [0,9; 1,2]	0,9 [0,85; 0,95]

При сравнении толщины неоинтимы у пациентов групп B-D и E-G с нормальным послеоперационным течением, под влиянием комбинированной антиоксидантной терапии наблюдалась меньшая ее толщина у пациентов групп E-G по сравнению с группами B-D через 1, 1,5 и 2 года ( $p < 0,05$ ). При этом ЛПИ был выше у пациентов группы E-G в сравнении с его значениями у пациентов группы -D на 2 год.

Таким образом, в настоящее время не остается сомнений во взаимосвязи между маркерами системы апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия у пациентов с ОААНК, а также их непосредственного участия в прогрессировании атеросклероза и рестеноза зоны реконструкции. Изучение данных биомаркеров в послеоперационном периоде после проведения различных видов оперативных вмешательств позволило найти новые сведения о патогенезе развития послеоперационных осложнений и способах их диагностики и прогнозирования. В свою очередь, применение сочетания препаратов витамина E и «Актовегина»® как до, так и в течение первой недели после операции, позволяет улучшить результаты лечения пациентов с ОААНК

путем воздействия на маркеры системы апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия.

## ВЫВОДЫ

1. Для пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей со IIВ-III стадией заболевания характерна активация систем апоптоза и пролиферации клеток на фоне дисфункции эндотелия. Это выражается в повышенных значениях маркеров: Вах на 57%, PDGF BB на 45% и VEGF A165 в 4,1 раза, на фоне сниженного количества Bcl-2 на 17%, sFas на 20%, NO на 29% в сыворотке крови по сравнению со значениями здоровых добровольцев ( $p < 0,01$ ). В сосудистой стенке в области атеросклеротического поражения наблюдалось повышение количества биомаркеров p53 на 55%, Вах на 47%, PDGF BB в 1,9 раза, VEGF A165 в 1,8 раза при сниженных значениях Bcl-2 на 10%, sFas на 45% по сравнению с их количеством в нормальной артериальной стенке ( $p < 0,01$ ).

2. Значения биомаркеров Bcl-2 ( $r = +0,709$ , DI: 0,395; 0,885,  $p < 0,01$ ) и Вах ( $r = +0,714$ , DI: 0,441; 0,862,  $p < 0,01$ ) в сыворотке крови имеют прямую корреляционную взаимосвязь с их значениями в сосудистой стенке у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

3. Проведение различных видов артериальных реконструкций у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей ведет к активации системы апоптоза в виде двух волн. Для первой волны апоптоза характерно повышение значений биомаркера Вах на 44% при снижении количества Bcl-2 на 41% в первые часы относительно их исходных значений ( $p < 0,01$ ). Для активации второй волны апоптоза характерно снижение значений маркера sFas на 62% на 21 сутки по отношению к исходным значениям ( $p < 0,01$ ). Две волны апоптоза функционально взаимосвязаны с дисфункцией эндотелия и пролиферацией клеток сосудистой стенки. Активация первой волны апоптоза приводит к снижению значений VEGF A165 на 43% в первые часы, NO на 34% на первые сутки при увеличении значений



PDGF BB в 2 раза на седьмые сутки относительно исходных значений ( $p < 0,01$ ). Запуск второй волны апоптоза ведет к снижению значений PDGF BB на 23% на 21 сутки по сравнению со значениями на 14 сутки ( $p < 0,01$ ).

4. Значения маркеров:  $Va_{x} \geq 32,9$  нг/мл,  $Bcl-2 \leq 2,44$  нг/мл, VEGF A  $165 \leq 208$  пг/мл в первые часы;  $NO \leq 125$  ммоль/л на 1 сутки, PDGF BB  $\geq 28$  нг/мл на 7 сутки,  $NO \leq 273$  ммоль/л и VEGF A  $165 \leq 404$  пг/мл на 14 сутки;  $sFas \geq 0,52$  нг/мл на 21 сутки, PDGF BB  $\geq 15,4$  нг/мл, VEGF A  $165 \leq 355$  пг/мл на 1 месяц ассоциируется с развитием рестеноза зоны реконструкции после эндоваскулярных и гибридных вмешательств. В образцах сосудистой стенки с рестенозом зоны реконструкции повышенная пролиферативная активность клеток сосудистой стенки поддерживается за счет повышенного количества антиапоптотических маркеров –  $Bcl-2$  ( $r = +0,901$ ,  $p < 0,001$ ), и  $sFas$  ( $r = +0,545$ ,  $p = 0,001$ ).

5. Вероятность прогрессирования атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде после проведения гибридных вмешательств находится в прямой зависимости от исходно повышенных значений маркера  $Va_{x}$ ; для открытых вмешательств - от повышенных значений  $Va_{x}$  при сниженных значениях маркера  $sFas$  на первые часы. Предикторами прогрессирования атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде после открытых и гибридных вмешательств явились следующие биомаркеры: исходное количество  $Va_{x} \geq 25,4$  нг/мл при значении  $sFas \leq 0,91$  нг/мл; в первые часы значения показателей  $Va_{x} \geq 34,4$  нг/мл и  $sFas \leq 0,7$  нг/мл; через сутки после операции сниженное количество  $NO \leq 118$  ммоль/л с последующим ростом значений маркера PDGF BB  $\geq 28,2$  нг/мл на 7 сутки и  $\geq 28,5$  нг/мл 14 сутки; к концу первого месяца повышенные значения PDGF BB  $\geq 13,4$  нг/мл на фоне сниженного количества  $NO \leq 215$  ммоль/л. Исходное количество биомаркера  $Va_{x} \geq 7,15$  нг/мг белка при значении  $sFas \leq 0,14$  нг/мг белка в сосудистой стенке у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей ассоциировано с риском прогрессирования атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде.

6. Применение сочетания витамина E в дозе 400 МЕ 1 раз в сутки, в течение 1 недели до и после операции, с интраоперационным введением препарата «Актовегин»® в дозе 1200 мг 1 раз в день внутривенно капельно в течение 7 дней после операции привело к снижению интенсивности двух волн апоптоза, выраженности дисфункции эндотелия и ответной пролиферативной реакции ( $p < 0,05$ ).

7. Клиническая эффективность применения комбинированной антиоксидантной терапии выразилась в снижении доли пациентов с прогрессированием атеросклероза после выполнения открытых реконструкций на 15% и пациентов с рестенозом зоны реконструкций после гибридных и эндоваскулярных вмешательств на 10%, а также более отдаленным сроком возникновения данных осложнений в сравнении с пациентами без данной терапии ( $p < 0,05$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей целесообразно проводить комплексную оценку маркеров системы апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия с целью выявления предикторов развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза.

2. Рекомендуется выполнять измерения количества Вах в первые часы и на первые сутки после выполнения эндоваскулярных вмешательств. Повышение значений Вах до 34,8 [27,1; 42,5] нг/мл в первые часы и до 32,2 [27; 37,4] нг/мл на 1 сутки после эндоваскулярных вмешательств ассоциируется с повышенным риском развития рестеноза в отдаленном послеоперационном периоде (патент РФ на изобретение № 2764155).

3. Целесообразно производить оценку количества маркеров sFas и Вах в интраоперационных образцах сосудистой стенки с атеросклеротическим поражением в виду того, что при значениях  $sFas \leq 0,14$  нг/мг белка и  $Вах \geq 7,15$

нг/мг белка прогнозируется прогрессирование атеросклероза после выполнения открытых и гибридных вмешательств.

4. С целью прогнозирования прогрессирования атеросклеротического поражения после выполнения гибридных оперативных вмешательств на магистральных артериях нижних конечностей целесообразно производить оценку исходного количества биомаркера Вах. Рекомендуется применять предложенную формулу расчета прогнозирования прогрессирования атеросклероза после проведения гибридных вмешательств, в которой используется вышеупомянутый показатель (патент РФ на изобретение № 2770737).

5. Необходимо производить определение количества маркеров апоптоза Вах и sFas в первые часы после проведения открытых оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей с целью прогнозирования неблагоприятных исходов в виде прогрессирования атеросклероза. Использование предложенной формулы расчета риска прогрессирования атеросклероза после выполнения открытых вмешательств будет способствовать прогнозированию развития вышеуказанного осложнения с высокой точностью (патент РФ на изобретение № 2758207 С1).

6. У пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей рекомендуется применение дополнительно к базисной терапии сочетание витамина Е в дозе 400 МЕ 1 раз в сутки, в течение 1 недели до и после операции, с интраоперационным введением препарата «Актовегин»® в дозе 1200 мг 1 раз в день внутривенно капельно в течение 7 дней после операции с целью улучшения результатов оперативного лечения (Рационализаторское предложение № 1452).

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Э.А. Климентова [и др.]. – Текст : непосредственный // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.**

**Павлова.** – 2020. – Т. 28, № 1. – С. 79-87. – (Соавт. : А.А. Егоров, В.О. Поваров).

2. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста в артериальной стенке при различной сосудистой патологии / Р.Е. Калинин, А.В. Щулькин, И.А. Сучков [и др.]. – Текст : непосредственный // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2020. – Т. 13, № 6. – С. 556-560. – (Соавт. : **Э.А. Климентова**, Е.Н. Якушева, А.А. Егоров, Ю.В. Абаленихина, И.В. Черных)

3. К вопросу о роли апоптоза в развитии атеросклероза и рестеноза зоны реконструкции / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова**, А.А. Егоров. – Текст : непосредственный // **Новости хирургии.** – 2020. – Т. 28, № 4. – С. 418-427.

4. Маркеры апоптоза и пролиферации клеток при воспалительно-фибропролиферативных заболеваниях сосудистой стенки (обзор) / **Э.А. Климентова**, И.А. Сучков, А.А. Егоров, Р.Е. Калинин. – Текст : непосредственный // **Современные технологии в медицине.** – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 119-128.

5. Уровень маркёров апоптоза и пролиферации клеток в зоне рестеноза после реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова** [и др.]. – Текст : непосредственный // **Казанский медицинский журнал.** – 2021. – Т. 102, № 4. – С. 453-458. – (Соавт. : А.В. Щулькин, А.А. Герасимов, В.О. Поваров).

6. Экспрессия маркеров апоптоза Bcl-2 и Вах в сосудистой стенке / **Э.А. Климентова**, И.А. Сучков, Р.Е. Калинин [и др.]. – Текст : непосредственный // **Современные технологии в медицине.** – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 46-50. – (Соавт. : Щулькин А.В., Глазкова А.П.)

7. Маркеры апоптоза, пролиферации клеток, эндотелиальной дисфункции при атеросклерозе артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова** [и др.]. – Текст : непосредственный // **Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.** – 2021. – Т. 16, № 1. – С. 29-32. – (Соавт. : А.С. Пшенников, А.А. Егоров).

8. Показатели митохондриального пути апоптоза в сыворотке крови и гомогенате сосудистой стенки у пациентов с атеросклерозом периферических артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова** [и др.]. – Текст : непосредственный // **Наука молодых.** – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 226-235. – (Соавт. : А.В. Щулькин, А.С. Пшенников, П.Ю. Мыльников, А.А. Егоров).

9. Влияние различных оперативных вмешательств на показатели апоптоза сосудистой стенки у пациентов с атеросклерозом периферических артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.В. Щулькин [и др.]. – Текст : непосредственный // **Новости хирургии.** – 2021. – Т. 29, № 4. – С. 426-436. – (Соавт. : **Э.А. Климентова**, А.А. Егоров).

10. Влияние антиоксиданта на маркеры апоптоза клеток сосудистой стенки после реконструктивных операций / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова** [и др.]. – Текст : непосредственный // **Ангиология и сосудистая**

**хирургия.** – 2021. – Т. 21, № 3. – С. 8-15. – (Соавт. : А.В. Щулькин, А.А. Егоров).

11. Влияние геометрии проксимального анастомоза, маркёров апоптоза и пролиферации клеток на отдалённые результаты проходимости после реконструктивных вмешательств на артериях бедренно-подколенного сегмента / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова**, И.Н. Шанаев. – Текст : непосредственный // **Казанский медицинский журнал.** – 2021. – Т. 102, № 6. – С. 855-861.

12. Маркеры развития рестеноза зоны реконструкции после эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова**, А.В. Щулькин. – Текст : непосредственный // **Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».** – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 669–675.

13. Роль различных маркеров прогрессирования атеросклеротического процесса после открытых вмешательств на артериях нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова** [и др.]. – Текст : непосредственный // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 151-158. – (Соавт. : Щулькин А.В., Поваров В.О.).

14. New predictors of atherosclerosis progression after surgical interventions on the arteries of the lower extremities / R.E. Kalinin, I.A. Suchov, **E.A. Klimentova**. – Текст : непосредственный // **Acta Angiologica.** – 2021; – Т. 27, № 4. – P. 130-137.

15. Биомаркеры апоптоза и пролиферации клеток в диагностике прогрессирования атеросклероза в различных сосудистых бассейнах / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова** [и др.]. – Текст : непосредственный // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.** – 2022. – Т. 30, № 2. – С. 243-253. – (Соавт. : А.А. Егоров, В.В. Карпов).

16. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста в сосудистой стенке при различных стадиях атеросклероза периферических артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова** [и др.]. – Текст : непосредственный // **Материалы ежегодной научной конференции РязГМУ. Рязань.** – 2020. – С. 71-72. – (Соавт. : А.С. Пшенников, А.А. Егоров, В.В. Карпов, А.А. Герасимов, С.А. Виноградов, Е.А. Гришунина, И.В. Везенова).

17. Белки апоптоза до и после эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностях артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова** [и др.]. – Текст : непосредственный // **Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. XXVI Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.** – 2020. – Т. 21, № 6. – С. 109. – (Соавт. : А.В. Щулькин, Е.Н. Якушева, А.А. Егоров, И.В. Везенова, Е.А. Гришунина).

18. Белки апоптоза при открытых вмешательствах на артериях нижних конечностей. VI Всероссийская научная конференция молодых специалистов, аспирантов, ординаторов / **Э.А. Климентова**, И.Н. Шанаев [и др.]. – Текст : непосредственный // **Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого**

специалиста. – 2020. – С. 23-24. – (Соавт. : А.А. Герасимов Е.А. Гришунина, И.В. Везенова).

19. Динамика маркеров апоптоза при открытых вмешательствах с применением аллографтов на артериях нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова** [и др.]. – Текст : непосредственный // Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии. – 2021. – Т. 27, №2. – С. 293-296. – (Соавт. : А.А. Егоров, В.В. Карпов).

20. Маркеры Вах, PDGF BB как возможные новые предикторы развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова** [и др.]. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии. – 2021. – Т. 27, №2. – С. 300-302. – (Соавт. : А.С. Пшенников, А.А. Егоров, А.А. Царегородцев, А.А. Крылов).

21. К вопросу о вариантной анатомии берцовых сосудов / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова**, Шанаев И.Н. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии. – 2021. – Т. 27, №2. – С. 296-297.

22. Влияние антиоксидантной терапии на маркеры апоптоза и пролиферации клеток после гибридных вмешательств на артериях нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова** [и др.]. – Текст : непосредственный // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2021. – Том 22, № 3. – С. 71. – (Соавт. : А.С. Пшенников, А.А. Егоров, А.А. Герасимов, А.А. Царегородцев, А.Б. Агапов).

23. Калинин, Р.Е. Факторы риска прогрессирования атеросклероза после открытых вмешательств на магистральных артериях нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова**. – Текст : непосредственный // VII Съезд хирургов юга России. – 2021. – С. 63.

24. **Климентова, Э.А.** Сравнение показателей апоптоза и пролиферации клеток сосудистой стенки после эндоваскулярных и гибридных вмешательств на артериях нижних конечностей / Э.А. Климентова, Ю.А. Марсянова, П.Ю. Мыльников. – Текст : непосредственный // VII Всеросс. научная конференция молодых специалистов, аспирантов, ординаторов. Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста. – 2021. – С. 6-8.

25. Маркеры апоптоза Bcl-2 и sFas после эндоваскулярных вмешательств у пациентов с заболеванием периферических артерий / **Э.А. Климентова**, А.С. Пшенников, В.В. Карпов [и др.]. – Текст : непосредственный // VII Всеросс. научная конференция молодых специалистов, аспирантов, ординаторов Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста. – 2021. – С. 71-73. – (Соавт. : И.Н. Шанаев, И.В. Везенова).

26. Предикторы прогрессирования атеросклероза после оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова** [и др.]. – Текст : непосредственный // XXVII Всероссийский

съезд сердечно-сосудистых хирург. – 2021. – Т. 22, №6. – С. 93. – (Соавт. : А.А. Егоров, В.В. Карпов, А.А. Герасимов, А.А. Крылов).

27. Две волны апоптоза после проведения артериальных реконструкций на магистральных артериях нижних конечностей / **Э.А. Климентова**, Р.Е. Калинин И.А. Сучков [и др.]. // Всеросс. научно-практ. конф. с междунар. уч. «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева. – 2022. – С.118-120. – (Соавт. : И.Н. Шанаев, Ю.А. Марсянова, М.Р. Афенов).

28. Биомаркеры апоптоза при атеросклеротическом поражении сосудистой стенки / **Э.А. Климентова**, А.В. Шулькин, И.Н. Шанаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Всеросс. научно-практ. конф. с междунар. уч. «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева. – 2022. – С. 126-128. – (Соавт. : П.Д. Ерохина, М.Р. Афенов, И.Ю. Суров).

29. Биомаркеры апоптоза и дисфункции эндотелия в качестве предикторов развития тромботических осложнений у пациентов с заболеванием периферических артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова** [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский форум по тромбозу и гемостазу совместно с 11-ой конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии. – 2022. – С. 51. – (Соавт. : А.В. Шулькин, П.Д. Ерохина).

30. Kalinin, R.E. Markers of Apoptosis (p53, Bcl2, Bax) and Cell Proliferation (PDFG-BB) in Neointimal Hyperplasia After Arterial Reconstructions / R.E. Kalinin, I.A. Suchov, **Е.А. Klimentova**. – Текст : непосредственный // Ежегодная 35-й конференция Европейского общества сосудистых хирургов ESVS в гибридном формате . – 2021. – P. 018.

31. **Климентова, Э.А.** Влияние типа формирования проксимального анастомоза, маркеров апоптоза и пролиферации клеток на клинические результаты оперативного лечения пациентов с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенного сегмента [Текст] / **Э.А. Климентова**, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков. – Текст : непосредственный // Всероссийская конференция молодых ученых «Современные тренды в хирургии. – 2022. – С. 67.

32. Значения маркеров апоптоза, дисфункции эндотелия и прогнозирование развития рестеноза зоны реконструкции после гибридных операций / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова** [и др.]. – Текст : непосредственный // XXV Ежегодная сессия ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской Конференцией молодых ученых. – 2022. – С. 150. – (Соавт. : А.А. Егоров, И.Ю. Суров, М.С. Афенов).

33. Новые предикторы влияющие на отделенные результаты реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Э.А. Климентова** [и др.]. – Текст : непосредственный // XXXVII Международная конференция «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии» с расширенной секцией «Реабилитация сосудистых больных после хирургических вмешательств». – 2022. – С. 96. – (Соавт. : А.А. Егоров, И.В. Везенова, З.С. Газарян, И.Ю. Суров, М.С. Афенов).

34. Патент РФ № 2740444 С1 Российская Федерация. **Способ прогнозирования развития тромботических осложнений после реконструктивных вмешательств на магистральных артериях нижних конечностей** / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Э.А. Климентова [и др.] // Заявл. №2020123699 17.07.2020, опубл: 14.01.2021.

35. Патент РФ № 2751822 С1. **Способ определения количества белков Vcl-2 и Вах в сосудистой стенке у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей** / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Э.А. Климентова [и др.] // Заявл. №2020139049 28.11.2020, опубл: 19.07.2021.

36. Патент РФ № 2758207 С1. **Способ прогнозирования развития прогрессирования атеросклеротического поражения после открытых вмешательств на артериях нижних конечностей** / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Э.А. Климентова [и др.] // Заявл. №2021111873 26.04.2021, опубл: 26.10.2021.

37. Патент РФ № 2764155 С1. **Способ прогнозирования развития рестеноза зоны реконструкции после эндоваскулярных вмешательств на магистральных артериях нижних конечностей** / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Э.А. Климентова [и др.] // Заявл. №2021109292 05.04.2021, опубл: 13.01.2022.

38. Патент РФ №2770737. **Способ определения предрасположенности к прогрессированию атеросклероза после гибридных вмешательств на артериях нижних конечностей** / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Э.А. Климентова // Заявл. №2021129883 14.10.2021, опубл: 13.01. 2022.

39. Патент РФ № 22751819С1. **Способ исследования глубоких бедренных сосудов** / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Э.А. Климентова [и др.] // Заявл. №2020139636 03.12.2020, опубл. 19.07.2021.

40. Рационализаторское предложение №1452. **Способ профилактики развития рестеноза зоны реконструкции после выполнения эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних путем применения комбинированной антиоксидантной терапии** / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Э.А. Климентова [и др.] опубл: 9.06.2022.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

PDGF BB – тромбоцитарный фактор роста BB

VEGF A165 – факторы роста эндотелия сосудов A165

БПШ – бедренно-подколенное шунтирование

БПП – бедренно-подколенное протезирование

ДЭ – дисфункция эндотелия

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

НИ – гиперплазия неоинтимы

ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей

ПБА – поверхностная бедренная артерия

ПкА – подколенная артерия

ДС – дуплексное сканирование

ЧТБА – чрескожная транслюминальная ангиопластика