

УДК 616.13-004.6-002.18-037:617.58

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118

Для цитирования: Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 108–118

Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания

Дунаевская С.С., Винник Ю.С.

Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

РЕЗЮМЕ

В данном обзоре рассмотрены вопросы развития эндотелиальной дисфункции и ее влияния на прогрессирование заболевания при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей. Определена роль селектинов в адгезии лейкоцитов на эндотелиальных клетках, приводящих к воспалительной реакции сосудистой стенки. В исследованиях отмечено влияние инфекционного агента на риск развития заболевания. Снижение дилатирующей функции эндотелия происходит за счет дефицита синтеза оксида азота. Развитие окислительного стресса и выработка активных форм кислорода оказывает негативное влияние на эндотелий. Показателями, ассоциированными с атеросклерозом, являются медиаторы воспаления, маркеры эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза, липидный профиль и факторы коагуляции.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, эндотелиальная дисфункция.

ВВЕДЕНИЕ

В 1883 г. Жаном Лобштейном было введено в клиническую практику понятие «атеросклероз», и только в середине 1970 г. Рассел Росс выдвинул теорию развития атеросклероза как локально воспалительного процесса в эндотелиальной стенке артерий [1, 2]. Одна из наиболее популярных теорий развития атеросклероза в настоящее время рассматривает патологический процесс как реакцию на повреждение эндотелия. Под повреждением подразумевается не механическая травма эндотелия, а его дисфункция [3, 4].

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Повреждение эндотелиального слоя может быть незначительным, что приводит к нарушению проницаемости эндотелия [5]. Первые компенса-

торные реакции обусловлены нарушением гемостатической функции, что выражается в увеличении адгезивных свойств эндотелия в отношении тромбоцитов и лейкоцитов, проницаемости эндотелия. Адгезия и перемещение лейкоцитов на эндотелиальных клетках происходит с помощью специфических белков: sE-, sL-, sP-селектинов и молекул адгезии иммуноглобулинового суперсемейства: ICAM, VCAM-1, CD106 [6]. Вследствие воздействия цитокинов VCAM-1 экспрессируется, на клетках эндотелия и в ходе воспалительной реакции стимулирует мобилизацию лейкоцитов из крови в ткань [7].

Адгезию циркулирующих лейкоцитов к стенке кровеносных сосудов, а также миграцию в субэндотелиальное пространство осуществляют молекулы адгезии. В ходе протеолитического отщепления появляются растворимые формы молекул адгезии, являющиеся чувствительным индикатором степени распространенности атеросклеротического поражения артерий. Процессы активации эндотелиальной дисфункции при

✉ Дунаевская Светлана Сергеевна, e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru.

облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей находят отражение через повышение концентрации селектинов, молекул межклеточной адгезии I-го типа и молекул адгезии сосудистого эндотелия I-го типа. Выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью хронической артериальной ишемии и уровнем sP- и sE-селектина [8].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Факторами риска развития атеросклероза наряду с сердечно-сосудистыми факторами являются инфекционные агенты: *Chlamydia pneumoniae*, *Virus herpes simplex*, *Helicobacter pylori* и цитомегаловирус, усиливающие прокоагулянтные свойства эндотелия. В ходе хронической воспалительной реакции происходит миграция и пролиферация гладкомышечных клеток, что способствует дальнейшему прогрессированию атеросклероза [9]. При этом установлена положительная корреляция между повышением титра суммарных антител к *Virus herpes simplex* и уровнем VCAM-1, между титром иммуноглобулинов класса М к *Chlamydia pneumoniae* и концентрацией sVCAM-1, между титром иммуноглобулинов класса G к *Chlamydia pneumoniae* и концентрацией sVCAM-1 [10].

Наиболее важными функциями эндотелия являются регуляция вазодилатации и вазоконстрикции, адгезии тромбоцитов и роста гладкомышечных клеток сосудов. То есть эндотелиальная дисфункция характеризует дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, анти- и прокоагулянтными факторами, а также между факторами роста и их ингибиторами [11].

Известно, что основным продуцентом дилатирующих факторов, к которым относятся оксид азота, простаглицлин и эндотелиальный гиперполяризирующий фактор, является эндотелий [12]. Эндотелиальная дисфункция как наиболее ранняя фаза повреждения сосуда связана, прежде всего, с дефицитом синтеза NO – важнейшего фактора-регулятора сосудистого тонуса, но еще более важного фактора, от которого зависят структурные изменения сосудистой стенки, такие как пролиферация и рост гладкой мускулатуры сосудов, рост мезангиальных структур, состояние экстрацеллюлярного матрикса, определяя тем самым скорость прогрессирования атеросклероза и его осложнений [13]. Снижение продукции оксида азота на фоне эндотелиальной дисфункции частично компенсируется за счет его высвобождения из неповрежденных эндотелиаль-

ных клеток пограничной области. Также именно оксид азота регулирует выработку и активность биологически активных веществ, секретируемых эндотелием [14].

Биохимическим антиподом оксида азота является эндотелин, который был открыт в 1988 г. Wanagasava et al. Является биоактивным медиатором и обладает мощным вазоконстрикторным действием. Стимуляторами активности эндотелина являются клеточные ростовые факторы, тромбин, адреналин, ангиотензин, интерлейкин. Секретция эндотелина происходит в эндотелии, где расположены рецепторы ETAD. Также эндотелин является маркером сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, атеросклеротического повреждения артерий, артериальной гипертензии, сахарного диабета [15, 16].

Пусковым механизмом развития эндотелиальной недостаточности является окислительный и оксидативный стресс, в ходе которого гиперпродукция эндопероксидов, эндотелинов, цитокинов и фактора некроза опухоли подавляют синтез оксида азота [17, 18]. Физиологическое состояние характеризуется балансом между NO-зависимой релаксирующей реакцией и констрикторными эффектами ренин-ангиотензиновой системы. Преобладание действия ренин-ангиотензиновой системы характеризует атеросклеротический процесс. Негативное воздействие на эндотелий сосудов осуществляет ангиотензин 2, расщепляя брадикинин на неактивные продукты, ингибируя синтез NO, увеличивая выработку активного кислорода и вызывая «окислительный стресс» [19, 20].

Развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса возможно при врожденных иммунных заболеваниях, связанных с нарушением эпителиально-эндотелиальных барьеров, концентрации циркулирующих клеток с неклональными наборами паттерн-распознающих рецепторов. Толл-подобные рецепторы, являющиеся представителями семейства паттерн-распознающих рецепторов, экспрессируются на клетках иммунной системы и приводят к дифференцировке моноцитов в макрофаги и дендритные клетки, что, в свою очередь, выступает механизмом развития повреждения тканей при атеросклерозе. Доказательством является экспрессия толл-подобных рецепторов в эндотелиальных клетках и макрофагах в местах локализации атеросклеротической бляшки [21, 22]. Активированные дендритные клетки, экспрессирующие толл-подобные рецепторы, продуцируют большое количество интерлейкинов, факторов некроза опухолей (ФНО), а

также мигрируют в лимфоидные органы, активируя Т-клетки и влияя на дестабилизацию атеросклеротической бляшки [23, 24].

Воспаление сосудистой стенки является важным моментом в патогенезе атеросклероза и запускается адгезией нейтрофилов на мембране эндотелиальных клеток и инфильтрацией в интиму сосуда [25]. Активированные нейтрофилы образуют активные формы кислорода, усиливающие перекисное окисление белков и липидов, денатурирующие белки и повреждающие ДНК. При активации гранулоцитарных лейкоцитов возможно разложение фагоцитированного материала и разрушение компонентов внеклеточного матрикса, приводящих к расплавлению тканей. При генерализованном атеросклерозе регистрируется снижение фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне увеличения способности к продукции активных форм кислорода [26, 27].

Т-клеточный иммунодефицит является ключевым звеном атерогенеза, при котором активация Т-клеток опосредует атаку на атеросклеротические бляшки. Т-клетки фиксированы в эндотелии сосуда и в зоне скопления лимфоцитов в интиме липопротеидов низкой плотности [28]. Доказана роль Т-хелперов 1-го типа при развитии и прогрессировании атеросклероза, до конца не ясна роль Т-хелперов 2-го типа. Таким образом, у пациентов со 2–3 степенью хронической артериальной ишемии по Фонтейну – Покровскому регистрируется снижение субпопуляций лимфоцитов средней степени тяжести. Иммунодефицит характерен для Т-клеточного звена иммунитета и активации гуморального звена [29, 30].

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Лабораторными маркерами, ассоциированными с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, являются медиаторы воспаления, показатели эндотелиальной дисфункции, факторы ангиогенеза, липопротеиды, регуляторы метаболических процессов, индикаторы оксидативного стресса, ишемического и реперфузионного повреждения, факторы коагуляции [31–36]. К идеальному биомаркеру предъявляются следующие требования: стабильность, относительная дешевизна, простота в измерении и наличие высокой диагностической или прогностической точности. Развитие технологического процесса, биоинженерии и биоинформатики ведет к быстрому прогрессу в поисках биомаркеров.

Еще в 1990-е гг. была доказана роль воспаления в развитии облитерирующих заболеваний артерий, что подтверждается изменениями в показателях медиаторов воспаления [37]. С-реактивный белок является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Также используются следующие маркеры воспаления: провоспалительный цитокин интерлейкин-6, растворимые молекулы адгезии: внутриклеточная молекула адгезии-1, сосудистая молекула адгезии-1, Е-селектин [38, 39]. Основные функции интерлейкина-6 заключаются в активации дифференцировки моноцитов и макрофагов, регуляции экспрессии генов острофазных белков, стимуляции продукции ФНО-альфа и пролиферации гладкомышечных клеток. Повышение продукции интерлейкина-6 регистрируется при повышении физической нагрузки у пациентов облитерирующим атеросклерозом, при этом чаще встречается гомозиготный генотип гена интерлейкина-6 и свободный цитокин в плазме крови. Интерлейкин-6 является независимым предиктором артериальной гипертонии и заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом [40–43].

Реализация действия ФНО-альфа проходит через два основных рецептора клеточной мембраны TNFR1 и TNFR2. ФНО-альфа является посредником между эндотелиальными клетками и лейкоцитами, улучшая процесс адгезии и миграции. Молекулы адгезии формируют образование атеросклеротических бляшек и участвуют в их разрыве. Первичную адгезию лейкоцитов усиливают селектины как участники воспалительного процесса [44–47].

Прогрессирующее течение облитерирующих заболеваний обусловлено высоким риском тромбообразования, поэтому исследованию системы гемостаза уделяется приоритетное значение. Оцениваются факторы коагуляции, такие как фибриноген, D-димер, фактор фон Виллебранда и тканевый активатор плазминогена. Важно учитывать концентрацию содержания фибриногена в плазме крови, что обусловлено его влиянием на активность воспаления и гиперкоагуляцию. Накопление фибрина происходит вследствие повышения уровня ингибитора активатора плазминогена, фактора, ассоциированного с развитием атеротромбоза [48].

Компенсация хронической артериальной ишемии происходит благодаря развитию коллатерального ангиогенеза, что, в свою очередь, определяет клиническую картину заболевания. Проангиогенные факторы и ингибиторы ангиогенеза регулируют коллатеральный ангиогенез и

определяют локальный статус пораженной конечности. Значимая роль отводится фактору роста сосудистого эндотелия А (VEGF-A), действие которого реализуется через рецепторы 1-го типа (VEGFR-1) и косвенно через рецепторы 2-го типа (Tie2) [49–52].

Изоформа VEGF165 – основной эндотелиальный фактор роста в человеческих тканях, который стимулирует ангиогенез при гипоксии и увеличивает сосудистую проницаемость. Различные концентрации факторов ангиогенеза и их рецепторов могут служить маркерами периферической артериальной недостаточности и степени ее тяжести. У пациентов с периферическим атеросклерозом достоверно выше концентрация в плазме крови ангиопоэтина-2, VEGF и растворимого Tie2 по сравнению с контрольной группой, причем по уровню VEGF можно отличить пациентов с критической ишемией конечности от больных с перемежающейся хромотой [53, 54].

Приведенные выше маркеры являются предикторами развития генерализованного атеросклероза и не обладают специфичностью по отношению к периферическому атеросклерозу сосудов нижних конечностей. Известно, что эндотелий-зависимая вазодилатация в коронарных артериях отличается от процессов в артериях нижних конечностей, поэтому необходим поиск специфических маркеров атеросклероза сосудов нижних конечностей. Последние исследования выявили селективный предиктор развития периферического атеросклероза – бета-2-микроглобулин. Повышение уровня бета-2-микроглобулина при атеросклерозе сосудов нижних конечностей объясняется его ролью в воспалительном и иммунном ответе [55].

Последние исследования выявили селективный предиктор развития периферического атеросклероза и степени тяжести заболевания – бета-2-микроглобулин. Повышение уровня бета-2-микроглобулина при атеросклерозе объясняется его ролью в воспалительном и иммунном ответе [55].

Фактором риска развития кальциноза интимы при облитерирующем атеросклерозе является значительное повышение остеопротегерина (OPG) в сыворотке крови. К основным белкам, контролирующим резорбцию костной ткани, относятся активатор остеокластов (RANKL) и рецептор-стимулятор резорбции остеокластов (OK). Взаимодействие между OPG и лигандом рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В является связующим звеном определения повышенной резорбции костной ткани, дифференцировки и активности клеток костной ткани [56].

Соотношение вышеперечисленных белков-активаторов определяет характер ремоделирования костной ткани, таким образом система OPG/RANKL играет важную роль в процессе кальцификации артерий и локальной остеопении. Выявлено, что с возрастом у 37% пациентов определяется обызвествление стенок артерии. Отмечается корреляция между уровнем холестерина, триглицеридов и OPG, что позволяет определять дислипидемию как фактор риска формирования кальцификации внутренней оболочки артерий нижних конечностей [57, 58].

Таким образом, существующие на сегодняшний день лабораторные и инструментальные методы являются не строго специфичными для периферического атеросклероза, а ассоциированными с кардиоваскулярными заболеваниями в целом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назарова Е.С., Марченко А.В. Отдаленные результаты консервативного лечения больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2006; 165 (4): 74–76.
2. Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Подрезенко Е.С. Качество жизни пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей по данным опросника SF-36 // *Фундаментальные исследования*. 2015; 1–3: 467–469.
3. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Туровая А.Ю., Богданова Ю.А., Апсалямова С.О., Мерзлякова С.Н. Физиологические функции сосудистого эндотелия // *Фундаментальные исследования*. 2011; 11–3: 611–617.
4. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Т.Н., Романовская Г.А. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения // *Российский кардиологический журнал*. 2005; 4 (54): 94–98.
5. Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Филиппов П.Г., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Куликов К.Г., Дударенко О.П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции // *Клиническая фармакология и терапия*. 2005; 14 (3): 85–88.
6. Титов В.С., Лазаренко В.А., Бобровская Е.А. Адгезионная дисфункция эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом до и после оперативного вмешательства // *Известия Юго-Западного государ-*

- ственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. 2015; 1(14): 79–85.
7. Cho Y.I., Cho D.J., Rosenson R.S. Endothelial shear stress and blood viscosity in peripheral arterial disease // *Current Atherosclerosis Reports*. 2014; 16 (4): 404–410.
 8. Инжутова А.И., Петрова М.М. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии // *Проблемы женского здоровья*. 2011; 6 (1): 59–66.
 9. Wassal C.L., Berardi C., Pankow J.S. Soluble P-selectin predicts lower extremity peripheral artery disease incidence and change in the ankle brachial index: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Atherosclerosis*. 2015; 239 (2): 405–411.
 10. Лагутчев В.В., Щупакова А.Н. Взаимосвязь SVCAM-1 антител к Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Virus herpes simplex и степени атеросклероза артерий нижних конечностей // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2010; 4: 12–18.
 11. Kashyap V.S., Lakin R.O., Feiten L.E. In vivo assessment of endothelial function in human lower extremity arteries // *Journal of Vascular Surgery*. 2013; 58 (5): 1259–1266.
 12. Никитина В.В., Захарова Н.Б., Гладилин Г.П. Влияние концентрации оксида азота и активности оксиданта на развитие воспалительных изменений сосудистой стенки // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59 (5): 11–13.
 13. Fehérvári M., Krepuska M., Széplaki G. The level of complement C3 is associated with the severity of atherosclerosis but not with arterial calcification in peripheral artery disease // *International Angiology*. 2014; 33 (1): 35–41.
 14. Gliemann L., Nyberg M., Hellsten Y. Nitric oxide and reactive oxygen species in limb vascular function: What is the effect of physical activity? // *Free Radical Research*. 2014; 48 (1): 71–83.
 15. Швальб П.Г., Калинин Р.Е. Некоторые биохимические изменения в крови больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после оперативного лечения // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2007; 13 (3): 34–36.
 16. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Стратификация сердечно-сосудистого риска на основе определения вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия // *Кардиосоматика*. 2011; 1: 71–71.
 17. Марков Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза // *Кардиология*. 2009; 49 (11): 64–74.
 18. Титов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин // *Российский кардиологический журнал*. 2008; 1 (69): 71–85.
 19. Голухова Е.З., Алиева А.М., Какучая Т.Т., Аракелян Г.Г., Булаева Н.И. Эндотелин – современный биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний // *Креативная кардиология*. 2011; 2: 97–103.
 20. Ложкин А.П., Биктагиров Т.Б., Зеленихин П.В., Абдулянов В.А., Хайрулин Р.Н. Определение окислительного стресса методом ЭПР-спектроскопии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Ученые записки Казанского университета. Серия: Естественные науки*. 2014; 156 (2): 62–73.
 21. Окуневич И.В., Сапронов Н.С. Антиоксиданты: эффективность природных и синтетических соединений в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2004; 3 (3): 2–17.
 22. Осипчук Д.В., Донской Б.В., Чернышев В.П. Активация толл-подобных рецепторов в полноценном иммунном ответе // *Перинатология и педиатрия*. 2014; 1 (57): 68.
 23. Аршинов А.В., Маслова И.Г. Роль инфекции и воспаления в развитии атеросклероза (обзор литературы) // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011; 17 (1): 35–41.
 24. Бобрышев Ю.В., Лорд С.А., Нагорнев В.А. Дендритные клетки и их роль в атеросклерозе // *Медицинский академический журнал*. 2009; 9 (2): 11–24.
 25. Хайбуллина З.Р., Абдулаева С.Д., Собиров Ж.Г. Сравнительная оценка уровня факторов воспаления при периферическом и коронарном атеросклерозе // *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета*. 2015; 4 (26): 68–76.
 26. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59 (3): 6–16.
 27. Алуханян О.А., Абрамов Ю.Г., Корочанская С.П. Показатели антиоксидантной системы крови в дифференциальной диагностике облитерирующего атеросклероза и облитерирующего тромбангиита нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая терапия*. 2007; 13(1): 25–30.
 28. Лукашова А.В. Влияние методов озонотерапии на иммунометаболические показатели у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии // *Аспирантский вестник Поволжья*. 2014; 1–2: 169–171.
 29. Щупакова А.Н., Лагутчев В.В. Оценка взаимосвязи иммунного статуса и холестерина профиля у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2011; 10(1): 69.
 30. Козлов В.А. Клетки-супрессоры – основа иммунопатогенеза атеросклероза // *Атеросклероз*. 2015; 11 (2): 37–42.
 31. Кузнецов М.Р. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей: основные принципы диагностики и лечения // *Врач*. 2006; 1: 43–46.
 32. Андожская Ю.С., Солнцев В.Н. Состояние липидного обмена у больных с атеросклерозом в зависимости от фокальности поражения и тяжести ишемии нижних конечностей // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина*. 2011; 3: 85–90.

33. Арзамасцев Д.Д., Карпенко А.А., Костюченко Г.И. Воспаление сосудистой стенки и гипергомоцистеинемия у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012; 18 (1): 27–30.
34. Подрезенко Е.С., Дунаевская С.С. Особенности показателей липидного профиля у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // *Врач-астирант*. 2014; 5 (66): 96–100.
35. Colley K.J., Wolfert R.L., Cobble M.E. Липопротеин-асоциированная фосфолипаза А2: роль в развитии атеросклероза и пригодность для использования в качестве биомаркера риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011. № 3. С. 30–39.
36. Дрожжин Е.В., Сидоркина О.Н., Никитина Ю.В. Изменение показателей системы гемостаза на фоне озонотерапии и пайлер-света в лечении больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей // *Современные проблемы науки и образования*. 2013; 1: 11.
37. Иоскевич Н.Н. Активность перекисного окисления липидов крови при хирургическом лечении атеросклеротических поражений артерий нижних конечностей // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2003; 3 (3): 27–30.
38. Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью // *Российский кардиологический журнал*. 2005; 2 (52): 26–31.
39. Барабаш О.А., Коломыцева И.С., Усольцева Е.Н., Волькова М.А., Шибанова И.А., Сизова И.Н., Кашталап В.В., Барбаш Л.С. Взаимосвязь динамики некоронарного атеросклероза с концентрацией С-реактивного белка в течение года после инфаркта миокарда // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2013; 12 (5 (73)): 287–294.
40. Костюченко Г.И., Никитин Ю.П., Арзамасцев Д.Д., Ананьев Д.А., Цалихин Д.А., Костюченко Л.А. Атеротромбоз, роль хронического сосудистого воспаления // *Атеросклероз*. 2011; 7 (2): 49–56.
41. Ребров А.П., Воскобой И.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза // *Терапевтический архив*. 2004; 76 (1): 78–82.
42. Кузник Б.И., Линькова Н.С., Тарновская С.И., Хавинсон В.Х. Цитокины и регуляторные пептиды: возрастные изменения, развитие атеросклероза и тромботических заболеваний (обзор литературы и собственных данных) // *Успехи геронтологии*. 2013; 26 (1): 038–051.
43. Чернова С., Аверин Е., Зборовская М. Взаимосвязь воспалительных медиаторов и тяжести депрессии с атеросклеротическими поражениями при артериальной гипертензии // *Врач*. 2010; 5: 75–76.
44. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Новикова И.В., Баранов А.А., Назарова А.В., Романова М.А. Роль цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. 2011; 3: 33–35.
45. Шишкина В.С., Челомбитько М.А., Ефремова Ю.Е., Федоров А.В., Ильинская О.П., Тарарак Э.М. Цитокины про- и противовоспалительной субпопуляций макрофагов и их значение в формировании и стабилизации атеросклеротических бляшек в сонных артериях человека // *Кардиологический вестник*. 2014; 9 (4): 62–70.
46. Аршинов А.В., Гончарова Ю.А., Маслова И.Г. Значение инфекции и воспаления в развитии атеросклероза. История проблемы, механизмы прогрессирования // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2015; 1 (61): 7–12.
47. Сергеева Е.Г. Провоспалительные цитокины у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от степени распространенности атеросклероза и их динамика на фоне терапии медиостатином // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2002; 1 (4): 40–43.
48. Манвелов Л.С., Кадыков А.В. Антиагрегантная терапия в комплексном лечении пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга // *Неврология и ревматология*. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2015; 2: 18–21.
49. Малинин В.В., Дурнова А.О., Полякова В.О. Факторы роста и молекулы адгезии эндотелия сосудов как молекулярные мишени для создания пептидных лекарственных препаратов против атеросклероза // *Молекулярная медицина*. 2013; 3: 53–55.
50. Пашков Д.В., Покровский М.В., Колесник И.М., Артюшкова Е.Б., Цоколаева З.И., Орлова А.Ю. Оценка неоангиогенного эффекта L-аргинина и его сочетания с плазмидами гена VEGF при экспериментальной ишемии конечности // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 5: 102–106.
51. Li X., Eriksson U. Novel VEGF family members: VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D // *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2001; 33 (4): 421–426.
52. Brekken R.A., Thorpe P.E. VEGF- VEGF receptor complexes as markers of tumor vascular endothelium // *Journal of Controlled Release*. 2001; 74 (1–3): 173–181.
53. Matsunaga Y., Yamazaki Y., Morita T., Suzuki H. VEGF-A and VEGF-F evoke distinct changes in vascular ultrastructure // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009; 379 (4): 872–875.
54. Xu D., Lawrence R., Esko J.D., Fuster M.M. Heparan sulfate regulates VEGF-165 and VEGF-121 mediated vascular hyperpermeability // *Journal of Biological Chemistry*. 2011; 289 (1): 737–745.
55. Zhang T., Liu H.-Y., Zhang X.-M. Relationship between serum β 2-microglobulin and lower extremity atherosclerotic occlusive disease // *National Medical Journal of China*. 2013; 93 (31): 2450–2453.
56. Ярославцева М.В., Ульянова И.Н., Галстян Г.Р. Система остеопротегерин (OPG) – лиганд рецептора активатора ядерного фактора КАППА-В (RANKL) у пациентов с сахарным диабетом, медиакальцинозом и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Сахарный диабет*. 2009; 1: 25–28.

57. Niu Y., Zhang W., Yang Z. Association of plasma osteoprotegerin levels with the severity of lower extremity arterial disease in patients with type 2 diabetes (Article) // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015; 15 (1): 86–88.
58. Сагаловски С., Рихтер Т. Кальцификация сосудов и остеопороз: от понимания единства клеточно-молекулярных механизмов к поиску молекул как потенциальных мишеней терапии // *Украинский кардиологический журнал*. 2016; 1: 81–92.

Поступила в редакцию 06.09.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

Дунаевская Светлана Сергеевна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

Винник Юрий Семенович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

✉ Дунаевская Светлана Сергеевна, e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru

УДК 616.13-004.6-002.18-037:617.58

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-108–118

For citation: Dunaevskaya S.S., Vinnik Yu.S. Development of endothelial dysfunction at an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities and markers of prediction of a course of a disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 108–118

Development of endothelial dysfunction at an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities and markers of prediction of a course of a disease

Dunaevskaya S.S., Vinnik Yu.S.

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Jaseneckiy
1, Str. Partizana Zsheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

ABSTRACT

In this review questions of development of endothelial dysfunction and its influence on progressing of a disease at an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities are considered. The role of selektin in adhesion of leukocytes on the endothelial cells leading to inflammatory reaction of a vascular wall is defined. In researches influence of the infectious agent on risk of development of a disease is noted. Decrease in dilatiruyushchy function of an endothelium happens due to deficiency of synthesis of nitrogen oxide. Development of an oxidizing stress and development of the fissile forms of oxygen exerts negative impact on an endothelium. The indicators associated with an atherosclerosis are inflammation mediators, markers of endothelial dysfunction and an angiogenesis, a lipide profile and factors of coagulation.

Key words: obliterating atherosclerosis, endothelial dysfunction.

REFERENCES

- Nazarova E.S., Marchenko A.V. Otdalennyye rezul'taty konservativnogo lecheniya bol'nyh s obliterirujushhim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej [The remote results of conservative treatment of patients with an obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities] // *Vestnik birurgii im. I.I. Grekova - The messenger of surgery of I. I. Grekov*. 2006; 4 (165): 74–76 (in Russian).
- Vinnik Ju.S., Dunaevskaja S.S., Podrezenko E.S. Kachestvo zhizni pacientov s obliterirujushhim aterosklerozom sudov nizhnih konechnostej po dannym oprosnika SF-36 [Quality of life of patients with an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities according to SF-36 questionnaire] // *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental research*. 2015; 1–3: 467–469 (in Russian).
- Kade A.H., Zanin S.A., Gubareva E.A., Turovaja A.Ju., Bogdanova Ju.A., Apsaljamova S.O., Merzljakova S.N.

- Fiziologicheskie funkcii sosudistogo jendotelija [Physiological functions of a vascular endothelium] // *Fundamental'nye issledovanija – Fundamental research*. 2011; 11(3): 611–617 (in Russian).
4. Martynov A.I., Avetjak N.G., Akatova E.V., Gorohovskaja T.N., Romanovskaja G.A. Jendotelial'naja disfunkcija i metody ee opredelenija [Endothelial dysfunction and methods of its definition] // *Rossijskij kardiologičeskij žurnal – Russian cardiological magazine*. 2005; 4 (54): 94–98 (in Russian).
 5. Jushhuk E.N., Vasjuk Ju.A., Hadzegova A.B., Filippov P.G., Ivanova S.V., Shkol'nik E.L., Kulikov K.G., Dudarenko O.P. Jendotelial'naja disfunkcija pri zabolevanijah serdečno-sosudistoj sistemy i metody ee korrekcii [Endothelial dysfunction at diseases of cardiovascular system and methods of its correction] // *Kliničeskaja farmakologija i terapija – Clinical pharmacology and therapy*. 2005; 3 (14): 85–88 (in Russian).
 6. Titov V.S., Lazarenko V.A., Bobrovskaja E.A. Adgezionnaja disfunkcija jendotelija u bol'nyh obliterirujushhim aterosklerozom do i posle operativnogo vmeshatel'stva [The adhesion dysfunction of an endothelium at patients with an obliterating atherosclerosis before an operative measure] // *Izvestija Jugo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Upravlenie, vychislitel'naja tehnika, informatika. Medicinskoje priborostroenie – News of Southwest state university. Series: Management, computer facilities, informatics. Medical instrument making*. 2015; 1 (14): 79–85 (in Russian).
 7. Cho Y.I., Cho D.J., Rosenson R.S. Endothelial shear stress and blood viscosity in peripheral arterial disease // *Current Atherosclerosis Reports*. 2014; 4 (16): 404–410.
 8. Inzhutova A.I., Petrova M.M. Rol' jendotelial'noj disfunkcii v formirovanii i progressirovanii serdečno-sosudistoj patologii [Role of endothelial dysfunction in formation and progressing of cardiovascular pathology] // *Problemy ženskogo zdorov'ja – Problems of female health*. 2011; 1 (6): 59–66 (in Russian).
 9. Wassel C.L., Berardi C., Pankow J.S. Soluble P-selectin predicts lower extremity peripheral artery disease incidence and change in the ankle brachial index: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Atherosclerosis*. 2015; 2 (2390): 405–411.
 10. Lagutchev V.V., Shhupakova A.N. Vzaimosvjaz' SV-CAM-1 antitel k Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Virus herpes simplex i stepeni ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej [Interrelation of SV-CAM-1 of antibodies to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Virus herpes simplex and degree of an atherosclerosis of arteries of the lower extremities] // *Immunopatologija, allergologija, infektologija – Immunopathology, allergology, infektologija*. 2010; 4: 12–18 (in Russian).
 11. Kashyap V.S., Lakin R.O., Feiten L.E. In vivo assessment of endothelial function in human lower extremity arteries // *Journal of Vascular Surgery*. 2013; 5 (58): 1259–1266.
 12. Nikitina V.V., Zaharova N.B., Gladilin G.P. Vlijanie koncentracii oksida azota i aktivnosti oksistata na razvitie vospalitel'nyh izmenenij sosudistoj stenki [Influence of concentration of nitrogen oxide and activity of an oxidant on development of inflammatory changes of a vascular wall] // *Kliničeskaja laboratornaja diagnostika – Clinical laboratory diagnostics*. 2014; 5 (59): 11–13 (in Russian).
 13. Fehjrvöri M., Krepuska M., Szjplaki G. The level of complement C3 is associated with the severity of atherosclerosis but not with arterial calcification in peripheral artery disease // *International Angiology*. 2014; 1 (33): 35–41.
 14. Gliemann L., Nyberg M., Hellsten Y. Nitric oxide and reactive oxygen species in limb vascular function: What is the effect of physical activity? // *Free Radical Research*. 2014; 1 (48): 71–83.
 15. Shval'b P.G., Kalinin R.E. Nekotorye biohimicheskie izmenenija v krovi bol'nyh obliterirujushhim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej do i posle operativnogo lechenija [Some biochemical changes in blood of patients with an obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities before expeditious treatment] // *Angiologija i sosudistaja hirurgija – Angiology and vascular surgery*. 2007; 3 (13): 34–36 (in Russian).
 16. Lebedev P.A., Kalakutskij L.I., Bubnova M.G., Aronov D.M. Stratifikacija serdečno-sosudistogo riska na osnove opredelenija vazoregulirujushhej funkcii sosudistogo jendotelija [Stratification of cardiovascular risk on the basis of definition of vazoreguliruyushchy function of a vascular endothelium] // *Cardiosomatika – Cardiosomatika*. 2011; 1: 71 (in Russian).
 17. Markov H.M. Oksid azota i ateroskleroz. Oksid azota, disfunkcija sosudistogo jendotelija i patogeneza ateroskleroza [Nitrogen oxide and atherosclerosis. Nitrogen oxide, dysfunction of a vascular endothelium and pathogenesis of an atherosclerosis] // *Kardiologija – Cardiology*. 2009; 11 (49): 64–74 (in Russian).
 18. Titov V.N. Anatomicheskie i funkcional'nye osnovy jendotelij-zavisimoj vazodilatacii, oksid azota i jendotelin [Anatomic and functional bases an endothelium – a dependent vazodilatation, nitrogen oxide and endothelin] // *Rossijskij kardiologičeskij žurnal – Russian cardiological magazine*. 2008; 1 (69): 71–85 (in Russian).
 19. Goluhova E.Z., Alieva A.M., Kakuchaja T.T., Arakeljan G.G., Bulaeva N.I. Jendotelin – sovremennij biomarker serdečno-sosudistyh zabolevanij [Endothelin – the modern biomarker of cardiovascular diseases] // *Kreativnaja kardiologija – Creative cardiology*. 2011; 2: 97–103 (in Russian).
 20. Lozhkin A.P., Biktagirov T.B., Zelenihin P.V., Abdul'janov V.A., Hajrulin R.N. Opredelenie oksislitel'nogo stressa metodom JePR-spektometrii u pacientov s serdečno-sosudistymi zabolevanijami [Definition of an oxidizing stress by EPR-spektometrija's method at patients with

- cardiovascular diseases] // *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Serija: Estestvennye nauki – Scientific notes of the Kazan university. Series: Natural sciences.* 2014; 2 (156): 62–73 (in Russian).
21. Okunevich I.V., Sapronov N.S. Antioksidanty: jeffektivnost' prirodnyh i sinteticheskikh soedinenij v kompleksnoj terapii serdechno-sosudistyh zabolevanij [Antioxidants: effectiveness of natural and synthetic connections in complex therapy of cardiovascular diseases] // *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii – Reviews on clinical pharmacology and medicinal therapy.* 2004; 3 (3): 2–17 (in Russian).
 22. Osipchuk D.V., Donskoj B.V., Chernyshev V.P. Aktivacija toll-podobnyh receptorov v polnocennom immunnom otvete [Activation of toll-like receptors in the full immune answer] // *Perinatologija i pediatrija – Perinatology and pediatrics.* 2014; 1 (57): 68 (in Russian).
 23. Arshinov A.V., Maslova I.G. Rol' infekcii i vospaleniya v razvitii ateroskleroza (obzor literatury) [Role of an infection and inflammation in development of an atherosclerosis (the review of literature)] // *Angiologija i sosudistaja hirurgija – Angiology and vascular surgery.* 2011; 1 (17): 35–41 (in Russian).
 24. Bobryshev Ju.V., Lord S.A., Nagornev V.A. Dendritnye kletki i ih rol' v ateroskleroze [Dendritic cages and their role in an atherosclerosis] // *Medicinskij akademicheskij zbornal – Medical academic magazine.* 2009; 2 (9): 11–24 (in Russian).
 25. Hajbullina Z.R., Abdulaeva S.D., Sobirov Zh.G. Sravnitel'naja ocenka urovnja faktorov vospaleniya pri perifericheskom i koronarnom ateroskleroze [Comparative assessment of level of factors of an inflammation at a peripheral and coronary atherosclerosis] // *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta – Bulletin of the Novosibirsk state pedagogical university.* 2015; 4 (26): 68–76 (in Russian).
 26. Jur'eva Je.A., Suhorukov V.S., Vozdvizhenskaja E.S., Novikova N.N. Ateroskleroz: gipotezy i teorii [Atherosclerosis: hypotheses and theories] // *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii – Russian messenger of perinatology and pediatrics.* 2014; 3 (59): 6–16 (in Russian).
 27. Aluhanjan O.A., Abramov Ju.G., Korochanskaja S.P. Pokazateli antioksidantnoj sistemy krovi v differencial'noj diagnostike obliterirujushhego ateroskleroza i obliterirujushhego trombangiita nizhnih konechnostej [Indexes of antioxidant system of blood in differential diagnosis of obliterating atherosclerosis and an obliterating thromboangitis of the lower extremities] // *Angiologija i sosudistaja terapija – Angiology and vascular therapy.* 2007; 1 (13): 25–30 (in Russian).
 28. Lukashova A.V. Vlijanie metodov ozonoterapii na immunometabolicheskie pokazateli u pacientov s obliterirujushhim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej II stadii [Influence of methods of ozonotherapy on immunometabolic indicators at patients with an obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities of the
 - II stage] // *Aspirantskij vestnik Povolzb'ja – Postgraduate bulletin of the Volga region.* 2014; 1–2: 169–171 (in Russian).
 29. Shhupakova A.N., Lagutchev V.V. Ocenka vzaimosvjazi immunnogo statusa i holesterinovogo profilja u pacientov s obliterirujushhim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej [Assessment of interrelation of the immune status and cholesteric profile at patients with an obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities] // *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta – Bulletin of the Vitebsk state medical university.* 2011; 1 (10): 69 (in Russian).
 30. Kozlov V.A. Kletki-supressory – osnova immunopatogeneza ateroskleroza [Kletki-supressory – an atherosclerosis immunopathogenesis basis] // *Ateroskleroz – Atherosclerosis.* 2015; 2 (11): 37–42 (in Russian).
 31. Kuznecov M.R. Obliterirujushhij ateroskleroz arterij nizhnih konechnostej: osnovnye principy diagnostiki i lechenija [Obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities: philosophy of diagnostics and treatment] // *Vrach – Doctor.* 2006; 1: 43–46 (in Russian).
 32. Andozhskaja Ju.S., Solncev V.N. Sostojanie lipidnogo obmena u bol'nyh s aterosklerozom v zavisimosti ot fokal'nosti porazhenija i tjazhesti ishemii nizhnih konechnostej [Condition of lipide exchange at patients with an atherosclerosis depending on a focalnost of defeat and weight of an ischemia of the lower extremities] // *Vestnik Sankt-Peterburskogo universiteta. Serija 11: Medicina – Bulletin of Sankt-Peterbursky university. Series 11: Medicine.* 2011; 3: 85–90 (in Russian).
 33. Arzamascev D.D., Karpenko A.A., Kostjuchenko G.I. Vospalenie sosudistoj stenki i gipergomocisteinemiya u bol'nyh s obliterirujushhim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej [Inflammation of a vascular wall and gipergomotsisteinemiya at patients with an obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities] // *Angiologija i sosudistaja hirurgija – Angiology and vascular surgery.* 2012; 1 (18): 27–30 (in Russian).
 34. Podrezenko E.S., Dunaevskaja S.S. Osobennosti pokazatelej lipidnogo profilja u bol'nyh obliterirujushhim aterosklerozom сосудов nizhnih konechnostej [Features of indexes of a lipide profile at patients with an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities] // *Vrach-aspirant – Doctor graduate student.* 2014; 5 (66): 96–100 (in Russian).
 35. Colley K.J., Wolfert R.L., Cobble M.E. Lipoprotein-associirovannaja fosfolipaza A2: rol' v razvitii ateroskleroza i prigodnost' dlja ispol'zovanija v kachestve biomarkera riska serdechnososudistyh zabolevanij [The lipoprotein-associated A2 phospholipase: a role in development of an atherosclerosis and suitability for use as a biomarker of risk of cardiovascular diseases] // *Ateroskleroz i dislipidemii – The Atherosclerosis and dislipidemiya.* 2011; 3: 30–39 (in Russian).
 36. Drozhzhin E.V., Sidorkina O.N., Nikitina Ju.V. Izmenenie pokazatelej sistemy gemostaza na fone ozonoterapii i pa-

- ljer-sveta v lechenii bol'nyh s sindromom kriticheskoj ish-emii nizhnih konechnostej [Change of indexes of system of a hemostasis against the background of ozonotherapy and a piler light in treatment of patients with a syndrome of a critical ischemia of the lower extremities] // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija – The modern problems of science and education*. 2013; 1: 11 (in Russian).
37. Ioskevich N.N. Aktivnost' perekisnogo okislenija lipidov krovi pri hirurgicheskom lechenii ateroskleroticheskikh porazhenij arterij nizhnih konechnostej [Activity of peroxide oxidation of lipids of blood at surgical treatment of atherosclerotic damages of arteries of the lower extremities] // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta – Magazine of the Grodno state medical university*. 2003; 3 (3): 27–30 (in Russian).
 38. Rebrov A.P., Sazhina E.Ju., Toma M.I. Jendotelial'naja disfunkcija i osobennosti izmenenija urovnja citokinov i S-reaktivnogo belka u bol'nyh hronicheskoj serdečnoj nedostatochnost'ju [Endothelial dysfunction and features of change of level of cytokines and S-jet protein at patients with a chronic heart failure] // *Rossijskij kardiologičeskij zhurnal – Russian cardiological magazine*. 2005; 2 (52): 26–31 (in Russian).
 39. Barabash O.L., Kolomyceva I.S., Usol'ceva E.N., Volykova M.A., Shibanova I.A., Sizova I.N., Kashtalap V.V., Barbash L.S. Vzaimosvjaz' dinamiki nekoronarnogo ateroskleroza s koncentraciej S-reaktivnogo belka v techenie goda posle infarkta miokarda [Interrelation of dynamics of not coronary atherosclerosis with concentration of S-jet protein within a year after a myocardial infarction] // *Serdce: zhurnal dlja praktikujushchih vrachej – Heart: the magazine for the practicing doctors*. 2013; 5 (73): 287–294 (in Russian).
 40. Kostjuchenko G.I., Nikitin Ju.P., Arzamascev D.D., Anan'ev D.A., Calihin D.A., Kostjuchenko L.A. Aterotromboz, rol' hroničeskogo sosudistogo vospalenija [Aterotromboz, role of a chronic vascular inflammation] // *Ateroskleroz – Atherosclerosis*. 2011; 2 (7): 49–56 (in Russian).
 41. Rebrov A.P., Voskoboj I.V. Rol' vospalitel'nyh i infekcionnyh faktorov v razvitii ateroskleroza [Role of inflammatory and infectious factors in development of an atherosclerosis] // *Terapevtičeskij arhiv – Therapeutic archive*. 2004; 1 (76): 78–82 (in Russian).
 42. Kuznik B.I., Lin'kova N.S., Tarnovskaja S.I., Havinson V.H. Citokiny i reguljatornye peptidy: vozrastnye izmenenija, razvitie ateroskleroza i trombotičeskikh zabolevanij (obzor literatury i sobstvennyh dannyh) [Cytokines and regulatory peptides: age changes, development of an atherosclerosis and trombotičeskikh diseases (review of literature and characteristic data)] // *Uspehi gerontologii – Achievements of gerontology*. 2013; 1 (26): 038–051 (in Russian).
 43. Chernova S., Averin E., Zborovskaja M. Vzaimosvjaz' vospalitel'nyh mediatorov i tjazhesti depressii s aterosk-lerotičeskimi porazhenijami pri arterial'noj gipertenzii [Interrelation of inflammatory mediators and weight of a depression with atherosclerotic defeats at arterial hypertension] // *Vrach – Doctor*. 2010; 5: 75–76 (in Russian).
 44. Ershova O.B., Belova K.Ju., Novikova I.V., Baranov A.A., Nazarova A.V., Romanova M.A. Rol' citokinov v razvitii serdečno-sosudistyh zabolevanij i osteoporoza [Role of cytokines in development of cardiovascular diseases and osteoporosis] // *Osteoporoz i osteopatii – Osteoporosis and osteopathies*. 2011; 3: 33–35 (in Russian).
 45. Shishkina V.S., Chelombit'ko M.A., Efremova Ju.E., Fedorov A.V., Il'inskaja O.P., Tararak Je.M. Citokiny pro- i antivospalitel'noj subpopulacij makrofagov i ih znachenie v formirovanii i stabilizacii aterosklerotičeskikh bljashek v sonnyh arterijah čeloveka [Cytokines about - and anti-inflammatory subpopulations of macrophages and their value in formation and stabilization of atherosclerotic plaques in carotids of the person] // *Kardiologičeskij vestnik – Cardiological messenger*. 2014; 4 (9): 62–70 (in Russian).
 46. Arshinov A.V., Goncharova Ju.A., Maslova I.G. Znachenie infekcii i vospalenija v razvitii ateroskleroza. Istoriya problemy, mehanizmy progressirovanija [Value of an infection and inflammation in development of an atherosclerosis. Problem history, progressing mechanisms] // *Tromboz, gemostaz i reologija – Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2015; 1 (61): 7–12 (in Russian).
 47. Sergeeva E.G. Provospalitel'nye citokiny u bol'nyh ish-emicheskoj bolezni'ju serdca v zavisimosti ot stepeni rasprostranennosti ateroskleroza i ih dinamika na fone terapii mediostatynom [Pro-inflammatory cytokines at patients with coronary heart disease depending on degree of abundance of an atherosclerosis and their loudspeaker against the background of therapy mediostatiny] // *Regionarnoe krovoobraschenie i mikrocirkuljacija – Regionalny blood circulation and microcirculation*. 2002; 4 (1): 40–43 (in Russian).
 48. Manvelov L.S., Kadykov A.V. Antiagregantnaja terapija v kompleksnom lechenii pacientov s sosudistymi zabolevanijami golovnogogo mozga [Antiagregantny therapy in complex treatment of patients with vascular diseases of a brain] // *Nevrologija i revmatologija. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum – Neurology and rheumatology. Annex to the Consilium Medicum magazine*. 2015; 2: 18–21 (in Russian).
 49. Malinin V.V., Durnova A.O., Poljakova V.O. Faktory rosta i molekuly adgezii jendotelija sosudov kak molekularnye misheni dlja sozdanija peptidnyh lekarstvennyh preparatov protiv ateroskleroza [Factors of body height and molecule of adhesion of an endothelium of vessels as molecular targets for creation of peptide medicinal preparations against an atherosclerosis] // *Molekuljarnaja medicina – Molecular medicine*. 2013; 3: 53–55 (in Russian).
 50. Pashkov D.V., Pokrovskij M.V., Kolesnik I.M., Artjushkova E.B., Cokolaeva Z.I., Orlova A.Ju. Ocenka neoangio-

- gennogo jeffekta L-arginina i ego sochetanija s plazmidami gena VEGF pri jeksperimental'noj ishemii konechnosti [Assessment of neoangiogenic effect of a L-arginine and his combination to VEGF gene plasmids at the experimental ischemia of an extremity] // *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik – Kuban scientific medical bulletin*. 2009; 5: 102–106 (in Russian).
51. Li X., Eriksson U. Novel VEGF family members: VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D // *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2001; 4 (33): 421–426.
52. Brekken R.A., Thorpe P.E. VEGF- VEGF receptor complexes as markers of tumor vascular endothelium // *Journal of Controlled Release*. 2001; 1-3 (74): 173–181.
53. Matsunaga Y., Yamazaki Y., Morita T., Suzuki H. VEGF-A and VEGF-F evoke distinct changes in vascular ultrastructure // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009; 4 (379): 872–875.
54. Xu D., Lawrence R., Esko J.D., Fuster M.M. Heparan sulfate regulates VEGF-165 and VEGF-121 mediated vascular hyperpermeability // *Journal of Biological Chemistry*. 2011; 1 (289): 737–745.
55. Zhang T., Liu H-Y., Zhang X-M. Relationship between serum β 2-microglobulin and lower extremity atherosclerotic occlusive disease // *National Medical Journal of China*. 2013; 31 (93): 2450–2453.
56. Jaroslavceva M.V., Ul'janova I.N., Galstjan G.R. Sistema osteoprotegerin (OPG) – ligand receptora aktivatora fdernogo faktora KAPPA-V (RANKL) u pacientov s saharnym diabetom, mediakal'cinohom i obliterirujushhim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej [System osteoprotegerin (OPG) – a ligand of a receptor of the activator of a fderny factor of KAPPA-V (RANKL) at patients with a diabetes mellitus, the mediakaltsinokh and an obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities] // *Saharnyj diabet – Diabetes*. 2009; 1: 25–28 (in Russian).
57. Niu Y., Zhang W., Yang Z. Association of plasma osteoprotegerin levels with the severity of lower extremity arterial disease in patients with type 2 diabetes (Article) // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015; 1 (15): 86–88.
58. Sagalovski S., Rihter T. Kal'cifikacija sudov i osteoporoz: ot ponimanija edinstva kletочно-molekuljarnyh mehanizmov k poisku molekul kak potencial'nyh mishenej terapii [Calcereous infiltration of vessels and osteoporosis: from a comprehension of unity of cell-like and molecular mechanisms to searching of molecules as potential targets of therapy] // *Ukrainskij kardiologičeskij zurnal – Ukrainian cardiological magazine*. 2016; 1: 81–92 (in Russian).

Received September 06.2016

Accepted December 19.2016

Dunaevskaya Svetlana S., DM, Professor of the General Surgery Department named after Prof. M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno- Jaseneckiy, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Vinnik Yuriy S., DM, Professor, Head of the General Surgery Department named after Prof. M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno- Jaseneckiy, Krasnoyarsk, Russian Federation.

(✉) **Dunaevskaya Svetlana S.**, e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru