



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.1.047>



Алексеев С.А.✉, Роговой Н.А., Маркова А.В., Ибрагимова Ж.А., Абдул А.К.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Стадийные изменения маркеров эндотелиальной дисфункции при хронической артериальной недостаточности

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Алексеев С.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование, написание отдельных фрагментов статьи, утверждение рукописи статьи для публикации; Роговой Н.А. – концепция и дизайн исследования, оценка результатов, написание фрагментов статьи; Маркова А.В., Ибрагимова Ж.А. – выполнение биохимических и иммуноферментных исследований; Абдул А.К. – статистический анализ данных, выполнение исследований.

Финансирование. Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований по заданию 09.23 «Разработать и внедрить метод лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей с использованием мезенхимальных стволовых клеток» подпрограммы «Клеточная терапия и высокотехнологичные методы замещения поврежденных органов и тканей» государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей авторы не получали.

Этическое заявление: данное исследование одобрено на заседании этической комиссии Белорусского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 27.12.2023).

Подана: 24.10.2025

Принята: 03.02.2026

Контакты: commonsurg@bsmu.by

Резюме

Введение. При критической ишемии нижних конечностей (КИНК), являющейся закономерной стадией течения хронической артериальной недостаточности (ХАН), «золотым стандартом» лечения являются реваскуляризирующие вмешательства. Нередким осложнением после проведения данных операций является появление реперфузионного синдрома (РПС), в основе которого находятся повреждение эндотелия, последующий тромбоз микроциркуляторного русла, избыточная адгезия лейкоцитов к эндотелию с быстрым прогрессированием интерстициального отека. Своевременная оценка РПС, основанная на выявлении маркеров эндотелиальной дисфункции, позволяет прогнозировать неблагоприятные события в раннем послеоперационном периоде, а также прогнозировать течение КИНК у пациентов в дооперационном периоде.

Цель. Оценить экспрессию основных маркеров эндотелиальной дисфункции при различных стадиях ХАН.

Материалы и методы. В когортном проспективном одноцентровом клиническом исследовании у 56 пациентов с различными стадиями ХАН по Фонтейну – Покровскому, лечившихся в отделении сосудистой хирургии УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска в 2024–2025 гг., определены в плазме периферической крови биохимические и гемостазиологические показатели, а также методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), фактора роста фибробластов (FGF-2), E-селектина, фактора, индуцируемого гипоксией (HIF- α), и оксида азота (NO).

Результаты. По мере усиления ишемических изменений в тканях нижних конечностей, наблюдающихся при III–IV стадиях ХАН, установлено достоверное увеличение экспрессии VEGF-A и E-селектина, по сравнению с контролем, – 1,1–1,3 и 1,16–1,18 раза соответственно. Содержание экспрессии HIF-1- α имело достоверное повышение на 21,2% при III стадии ХАН и на 49,2% при IV стадии по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$). Выработка NO также имела достоверную тенденцию к росту начиная со II стадии, после чего ее экспрессия снижалась на 40,4% по сравнению с предыдущей стадией ($p < 0,001$) и на 27,5% по отношению к контролю.

Заключение. Начальные проявления КИНК сопровождаются ростом VEGF-A – важнейшего фактора ангиогенеза, принимающего участие в формировании защитных адаптационно-приспособительных механизмов микрососудистой сети в условиях гипоксии с последующей пролиферацией эндотелиоцитов. По мере прогрессирования ХАН (IV стадия) избыточная экспрессия VEGF начинает оказывать клеточные цитотоксические эффекты, способствует повышению проницаемости клеточных мембран и нарастанию тканевого отека. Содержание E-селектина и HIF-1- α существенно возрастает при IV стадии ХАН, после чего запускается выработка провоспалительных медиаторов, усугубляющих повреждение эндотелия и блокаду микроциркуляторного русла. Изучение механизмов выработки факторов эндотелиальной дисфункции при различных стадиях ХАН позволяет своевременно прогнозировать наступление необратимых изменений в тканях, а также открывает перспективы для разработки новых таргетных методов лечения ишемических состояний в кардио-васкулярной хирургии.

Ключевые слова: экспрессия, эндотелиальные факторы дисфункции, критическая ишемия, нижние конечности, хроническая артериальная недостаточность, иммуноферментный анализ



Alekseev S.✉, Rogovoy N., Markova A., Ibragimova Zh., Abdul A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Stage Changes in Markers of Endothelial Dysfunction in Chronic Arterial Insufficiency

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Alekseev S. – study concept and design, editing, writing certain sections of the article, approval of the manuscript for publication; Rogovoy N. – study concept and design, results evaluation, writing certain sections of the article; Markova A., Ibragimova Zh. – biochemical tests and enzyme immunoassay; Abdul A. – statistical data analysis, investigations.

Funding. The work was carried out in accordance with the research plan for the task No. 09.23 "To elaborate and implement a method for treating chronic obliterating diseases of the arteries of the lower extremities using mesenchymal stem cells" of the subprogram "Cellular therapy and high-tech methods for replacing damaged organs and tissues" of the state scientific and technical program "Scientific and technical support for the quality and availability of medical services", 2021–2025. The authors did not receive financial support from manufacturing companies.

Ethics statement: this study was approved by the Ethics Committee of the Belarusian State Medical University (Protocol No. 9 dated December 27, 2023).

Submitted: 24.10.2025

Accepted: 03.02.2026

Contacts: commonsurg@bsmu.by

Abstract

Introduction. For critical lower limb ischemia (CLLI), as a natural stage of chronic arterial failure (CAF), revascularization procedures are the "gold standard" of treatment. A common complication following these procedures is reperfusion syndrome (RPS), which is caused by endothelial damage, subsequent microvascular thrombosis, and excessive white blood cells adhesion to the exothelium with rapid progression of interstitial edema. Timely assessment of RPS, based on the identification of endothelial dysfunction markers, allows predicting adverse events in the early postoperative period and CLLI prognosis in patients preoperatively.

Purpose. To evaluate the expression of the main markers of endothelial dysfunction at different stages of chronic angioedema.

Materials and methods. In a cohort prospective single-center clinical study of 56 patients with various stages of chronic angioedema according to Fontaine-Pokrovsky, treated in the vascular surgery department of the 4th city clinical hospital named after N.E. Savchenko, Minsk, in 2024–2025, biochemical and hemocoagulation parameters were determined in peripheral blood plasma, as well as by the method of solid-phase enzyme immunoassay using test systems the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF-A), fibroblast growth factor (FGF-2), E-selectin, hypoxia-inducible factor (HIF- α) and nitric oxide (NO).

Results. As ischemic changes in the lower limb tissues intensified at stages III–IV of CAF, a significant increase in the expression of VEGF-A and E-selectin was observed compared to the control by 1.1–1.3 and 1.16–1.18 times, respectively. The expression level of HIF-1- α significantly increased by 21.2% at stage III of CAF and by 49.2% at stage IV compared to the control values ($p < 0.001$). NO production also showed a significant upward trend starting from stage II, after which its expression decreased by 40.4% compared to the previous stage ($p < 0.001$) and by 27.5% compared to the control.

Conclusion. The initial manifestations of CLLI are accompanied by an increase in VEGF-A, a key angiogenesis factor involved in the formation of protective adaptive mechanisms

of the microvascular network in hypoxic conditions, followed by endothelial cell proliferation. As CAF progresses (stage IV), excessive VEGF expression begins to exert cellular cytotoxic effects, contributing to increased membrane permeability and tissue edema. E-selectin and HIF-1- α levels increase significantly in stage IV CAF, triggering the production of proinflammatory mediators that exacerbate endothelial damage and microcirculatory blockage. Exploring mechanisms of endothelial dysfunction factors production at different stages of CAF allows timely predicting the onset of irreversible tissue changes, and opens up prospects for new targeted treatments for ischemic conditions in cardiovascular surgery.

Keywords: expression, endothelial dysfunction factors, critical ischemia, lower limbs, chronic arterial insufficiency, enzyme immunoassay

■ ВВЕДЕНИЕ

Заболеваниями периферических артерий (ЗПА) с преимущественным поражением артерий нижних конечностей страдают ежегодно до 200 млн человек во всем мире [1]. В последние 10 лет отмечается отчетливая тенденция к увеличению лиц с данной патологией на 23,5% [2]. У 20% пациентов, имеющих только начальные признаки хронической артериальной недостаточности (ХАН) – симптом перемежающей хромоты, заболевание в течение последующих 5 лет сопровождается появлением критической ишемии нижних конечностей (КИНК) [3–5]. С момента установления данного диагноза уже в течение последующих 6 месяцев частота ампутации нижних конечностей может достигать 10–40% [6]. Основным методом лечения КИНК является прямая реваскуляризация сосудистого русла [7]. Научно обоснованный подход к оптимальному варианту ее выполнения в случаях поражений инфраингвинальной области принят в 2019 г. международными сообществами сосудистых хирургов (ESVS, SVS, WFVS), что было систематизировано в шкале GLASS (Global Limb Anatomic Staging System) [8]. Данная система позволяет на основании результатов МСКТ-ангиографии либо прямой артериографии определить оптимальный вариант реваскуляризации, а также предположить возможность проходимости артерий через 1 год после операции [9]. У 25–35% пациентов с КИНК прямая васкуляризация невозможна ввиду отсутствия проходимости дистального артериального русла, отсутствия аутовенозного графта, технических возможностей, прогрессирующего обширного некроза мягких тканей либо присоединения инфекционного процесса [10]. В таких случаях, а также после выполнения реконструктивно-восстановительных операций в уже ишемизированных тканях нижних конечностей развивается реперфузионный синдром (РПС) [11]. В его основе лежит мультифакторный процесс дисфункции эндотелия в первично ишемизированных тканях вследствие восстановления артериального кровотока из-за частичного тромбоза венозного сегмента микроциркуляции, что проявляется нарушением энергетического и ионного обмена, активацией апоптоза, гиперпродукцией активных форм кислорода, повышением проницаемости клеточных мембран [12]. Потеря эндотелиальной целостности в свою очередь приводит к адгезии лейкоцитов и других клеток к эндотелиальной выстилке сосудов, прогрессированию интерстициального отека тканей и повреждению мышц [13]. В связи с этим



оценка эндотелиальной дисфункции является одним из достоверных маркеров развития неблагоприятных событий в раннем послеоперационном периоде как после проведения реваскуляризирующего вмешательства, так и при появлении КИНК [14]. Также экспрессию данных маркеров необходимо учитывать с целью оценки эффективности проводимого лечения и прогнозирования его отдаленных результатов [15].

Вместе с тем в имеющихся единичных публикациях содержатся зачастую довольно противоречивые сведения об уровнях содержания основных маркеров эндотелиальной дисфункции при различных стадиях ХАН [16, 17].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить экспрессию основных маркеров эндотелиальной дисфункции при различных стадиях ХАН.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ содержания основных маркеров эндотелиальной дисфункции у 56 пациентов с различными стадиями ХАН, поступивших в отделение сосудистой хирургии УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска в 2024–2025 гг. В зависимости от стадий ХАН (в т. ч. и при наличии КИНК) по классификации Фонтейна – Покровского пациенты были распределены на 3 группы: в I группу вошли пациенты (n=16) со второй стадией ХАН, во II (n=18) – с третьей стадией, в III (n=12) – с четвертой стадией. Контрольную группу составили 10 пациентов со II стадией ХАН без КИНК.

Критерии включения представлены в табл. 1.

Определение концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции выполнялось путем исследования плазмы периферической венозной крови. Производился забор периферической венозной крови в день поступления пациентов до начала

Таблица 1
Критерии включения/невключения и исключения пациентов из исследования
Table 1
Criteria for inclusion/non-inclusion and exclusion of patients in/from the study

Критерии включения	
Возраст ХАН	Старше 40 лет. III–IV стадии по Фонтейну – Покровскому, протекающие с КИНК
Временный промежуток	От госпитализации до выполнения артериальной реконструкции
Сопутствующая патология	Отсутствие на момент выполнения исследования вирусной инфекции, врожденных заболеваний системы гемостаза, злокачественных новообразований
Критерии невключения	
Возраст ХАН	Менее 40 лет, старше 75 лет. I стадия (без клинических проявлений заболевания)
Сопутствующая патология и прием антикоагулянтов	Предрасполагающая склонность к кровотечениям, наличие в анамнезе заболеваний крови или злокачественных новообразований
Критерии исключения	
Острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии	

назначения консервативной терапии и/или до выполнения хирургического вмешательства. Применяемым консервантом явилась этилендиаминтетрауксусная кислота 3% в объеме 200 мкг/л на 10 мл биологического материала (венозной крови). Пробирки с биоматериалом доставлялись в лабораторию биохимических методов исследования учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Кровь центрифугировали и подвергали криоконсервации до -800° C. Концентрации VEGF-A, E-selectin, FGF-2 (Cloud-Clone Corp., США), HIF1-A (FineTest, КНР), OA (BT Lab, КНР) определяли в плазме периферической крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем в соответствии с протоколами производителя. Результаты регистрировались спектрофотометрически с использованием микропланшетного фотометра Multiskan SkyHigh (Thermo Scientific, Финляндия). Исследование показателей общего и биохимического анализа крови, системы гемостаза выполнено в клинической лаборатории УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко» согласно стандартным методам.

Статистическая обработка данных проводилась с применением программы Microsoft Excel и программного пакета Statistica 10.0 StatSoft, Inc. Статистические данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля [Q1; Q3], $M \pm SD$. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$ (p – достигнутый уровень значимости).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты были разделены на 3 группы. Основные характеристики групп приведены в табл. 2.

При анализе полученных результатов социально-демографические показатели во всех сравниваемых группах пациентов не имели достоверных различий между собой по возрасту, полу, наличию сопутствующей патологии (за исключением наличия в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ($p=0,078$)) и индексу коморбидности ($p > 0,05$).

С учетом международной классификации TASC II (2007) типы поражений инфраингинальной области в исследуемых группах были представлены следующим образом. По сравнению с контрольной группой, где в 80% случаев отмечен тип А, в 20% – В, в I группе число пациентов с типом А уменьшилось на 17,6% при одновременном росте удельного числа пациентов с типом В (+31,5) и появлением в 6,25% случаев типа С. Во II исследуемой группе по сравнению с контролем наблюдалось снижение на 46,7% поражений типа А с одновременным появлением типов С (+55,5) и Д (11,1%). В III исследуемой группе по отношению как к контролю, так и I группе отмечено снижение числа пациентов с типом А (в 4,8 раза ($p < 0,001$)) при одновременном появлении наиболее тяжелых типов поражений – С (+16,7%) и Д (+66,7%), составивших в совокупности более 83% поражений инфраингинальной области.

С учетом классификации GLASS, основанной на двух клинических предпосылках: пути выбора сосудистой реконструкции и прогнозировании проходимости путей будущей реваскуляризации, через 12 месяцев у пациентов контрольной группы в 90% случаев отмечена I стадия и в 10% – II.

В I группе по сравнению с контролем отмечено недостоверное снижение числа пациентов с I и II стадиями по шкале GLASS на 2,5%, в то время как для II группы снижение пациентов с I стадией отмечено в 73,3% случаев при одновременном росте



Таблица 2
Основные характеристики групп исследования
Table 2
Main characteristics of the research groups

Показатель	Группы пациентов				P
	I, n=16	II, n=18	III, n=12	Контроль-ная, n=10	
Возраст, годы, M±S	68±7,8	67±6,9	69±8,1	67±7,2	0,258
Мужчины, n (%)	11 (68,7)	14 (77,7)	10 (83,3)	8 (80)	0,342
Женщины, n (%)	5 (32,3)	4 (22,3)	2 (16,7)	2 (20)	0,342
Курение более 10 лет, n (%)	12 (75)	15 (83,3)	10 (83,3)	7 (70)	1; 2-к 0,078
Ожирение, n (%)	6 (37,5)	7 (38,9)	4 (33,3)	4 (40)	0,639
ИБС, n (%)	13 (81,2)	15 (83,3)	10 (83,3)	8 (80)	0,823
ХСН, n (%)	4 (25)	4 (22,2)	3 (25)	2 (20)	0,601
ОНМК, n (%)	2 (12,5)	3 (16,6)	3 (25)	1 (10)	2; 3-к 0,078
Индекс коморбидности Charlson, M±S	3,4±1,2	3,4±0,9	3,6±0,8	3±1,2	0,559
Классификация по NASC II (А; В; С; Д) для инфраингвинального сегмента (n=%)					
Тип группы (n=%)	A 10 (62,5) B 5 (31,5) C 1 (6,25)	C 10 (55,5) D 2 (11,1) A 6 (33,3)	Д 8 (66,7) C 2 (16,7) A 2 (16,7)	A 8 (80) B 2 (20)	
Классификация GLASS для инфраингвинального сегмента					
Стадия поражения (I; II; III) (n=%)	I 14 (87,5) II 2 (12,5)	I 3 (16,7) II 11 (61,1) III 4 (22,2)	III 9 (75) II 3 (25)	I 9 (90) II 1 (10)	PII- III-к=0,003
Показатели биохимического анализа крови, Me (25%o; 75%o)					
Холестерин, ммоль/л	5,7 [1,71; 6,12]	5,9 [4,6; 6,8]	6,2 [4,8; 7,7]	5,8 [4,9; 6,7]	0,197
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,12; 3,5]	2,94 [2,29; 3,7]	3,1 [2,6; 4,2]	2,8 [2,3; 3,35]	0,281
Коэффициент атерогенности, усл. ед.	2,74 [2,1; 3,8]	2,78 [2,3; 3,68]	2,8 [2,27; 3,9]	2,71 [2,2; 3,4]	0,153
Мочевина, ммоль/л	5,17 [3,84; 6,8]	7,2 [5,21; 8,8]	8,9 [6,3; 12,3]	6,12 [4,87; 8,8]	III – к<0,001
Креатининфосфокиназа, Е/л	132,7 [90,2; 183,1]	158,6 [89,2; 207,5]	224 [149; 310,1]	120,46 [70,45; 189,1]	II-III – к<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,3; 6]	5,9 [4,1; 7,7]	6 [4,5; 8,2]	5,4 [4,1; 6,2]	0,091
Показатели системы гемостаза, Me (25%o; 75%o)					
АЧТВ, сек.	36,5 [32,1; 41,7]	38,4 [35,7; 51,2]	44,7 [38,2; 50,1]	32,7 [28,9; 35,7]	III – к<0,001
ПТВ, сек.	13,3 [12,1; 14,7]	15,8 [13,8; 16,2]	18,7 [13,6; 20,8]	13,1 [12,4; 14,2]	II-III – к<0,001
Фибриноген, г/л	4,71 [4,19; 5,37]	4,9 [4,4; 5,27]	5,3 [4,2; 6,6]	4,6 [3,7; 5,7]	0,957
Д-димер, нг/мл	291,2 [220,5; 502,3]	668 [489,1; 958,2]	1507 [1015,1; 2108,3]	271,5 [210,25; 187,5]	II-III – к<0,001

более чем в 6 раз пациентов со II стадией, в 22,2% – с III стадией GLASS. У пациентов с III стадией ХАН преобладала III стадия GLASS, которая не встречалась у пациентов в контрольной группе и I группе пациентов с ХАН.

При исследовании показателей биохимического комплекса среди сравниваемых значений у пациентов всех групп содержание холестерина, ЛПНП, коэффициента атерогенности, глюкозы достоверно не отличалось ($p>0,05$), за исключением двух показателей. Так, по сравнению с контрольной группой отмечен рост содержания креатининфосфокиназы у пациентов II и III групп – в 1,4 и 1,86 раза соответственно ($p<0,001$) и мочевины у пациентов III группы – в 1,43 раза превысивший данный показатель в контрольной группе ($p<0,001$) и в 1,23 раза – во II группе пациентов с ХАН ($p<0,05$).

Со стороны показателей системы гемостаза, по сравнению с контрольными значениями, у пациентов III группы отмечено достоверное возрастание уровней АЧТВ и ПТВ – в 1,37 и 1,42 раза соответственно ($p<0,001$). В III группе установлен более существенный рост уровня содержания Д-димера по сравнению с контролем и пациентами I группы – в 5,5 и 5,18 раза соответственно ($p<0,001$). Также отмечены достоверные различия установленного показателя по сравнению со значениями II группы – 2,25 раза ($p<0,001$).

Содержание показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов различных групп приведено в табл. 3.

Согласно полученным данным отмечено достоверное возрастание VEGF-A при развитии критической ишемии (группы II–III) в 1,1 и 1,3 раза по отношению к контролю ($p<0,001$).

Содержание фактора роста фибробластов (FGF-2) имело тенденцию к росту при начальном развитии критической ишемии конечностей (III стадия ХАН), протекающей с появлением болевого синдрома в покое – на 8,2% по отношению к предыдущей

Таблица 3
Основные характеристики эндотелиальной дисфункции групп сравнения (Me (25%; 75%))
Table 3
Main characteristics endothelial dysfunction of the research groups (Me (25%; 75%))

Показатель, ед. изм.	Группы пациентов				P
	I	II	III	Контроль	
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), ПГ/мл	6,23 [4,54;7,07]	7,34 [5,5; 8,6]	8,56 [5,64; 14,66]	6,65 [5,23; 9,48]	PI – $\kappa>0,05$ PIII – $\kappa<0,001$
Фактор роста фибробластов (FGF-2), ПГ/мл	814,60 [740,83; 904,08]	886,6 [741,2; 919,4]	671,3 [490,2; 693,42]	829,60 [695,37; 917,30]	PI – $\kappa>0,05$ PIII – $\kappa<0,001$ PII–III – $\kappa<0,001$
Е-селектин, ПГ/мл	539,25 [489,98; 638,13]	591,6 [493,6; 672,3]	601,2 [563,3; 689,6]	509,55 [484,2; 548,38]	PII–III – $\kappa<0,001$
Фактор, индуцируемый гипоксией, 1- α (HIF-1- α), ПГ/мл	0,28 [0,13; 0,35]	0,33 [0,18; 0,40]	0,51 [0,32; 0,69]	0,26 [0,15; 0,40]	PI – $\kappa>0,05$ PIII – $\kappa<0,001$
Оксид азота (NO), ммоль/л	59,67 [50,69; 74,36]	71,18 [59,45; 83,78]	42,39 [34,1; 69,3]	58,49 [48,61; 74,83]	PI – $\kappa>0,05$ PII – $\kappa<0,001$ PII–III – $\kappa<0,001$



стадии процесса. У пациентов с IV стадией ХАН (III группа) отмечено существенное снижение данного показателя как к значениям II группы (на 24,3%), так и к контрольным значениям.

Прогрессирование ишемических изменений тканей нижних конечностей сопровождалось увеличением Е-селектина по сравнению с контролем для пациентов II и III групп – на 13,9% и 15,2% соответственно ($p < 0,001$).

Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1- α), имел тенденцию к росту, по сравнению с показателями контрольной группы, – на 21,2% и 49,02% для пациентов II и III группы соответственно ($p < 0,001$).

Содержание оксида азота имело тенденцию к резкому возрастанию на 17,9% у пациентов II группы (III стадия ХАН) по сравнению с контрольными значениями. В то же время при IV стадии ХАН (III группа) отмечено уменьшение экспрессии показателя на 40,4% по сравнению с начальной стадией критической ишемии ($p < 0,001$) и на 27,5% по сравнению с контрольными значениями.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), являющегося главным стимулятором ангиогенеза, участвующего в естественных условиях в регенерации сосудистой сети, балансе между потребностями тканей в кислороде и возможностями локального кровоснабжения, а также активации пролиферации эндотелиальных клеток и формировании новых капилляров, резко возрастает в случае появления гипоксии тканей. При начальной стадии критической ишемии (III стадия ХАН) наблюдающееся повышение оказывает компенсаторную функцию и частично способствует восстановлению микроциркуляции тканей. При IV стадии ХАН, протекающей с чрезмерной активацией VEGF-A, наблюдается излишняя проницаемость сосудов для белков плазмы, что характеризуется плотным «деревянистым» отеком тканей нижних конечностей на фоне синтеза каскадных реакций патологического ангиогенеза.

Содержание Е-селектина – молекулы клеточной адгезии, обеспечивающей взаимодействие эндотелиальных клеток с лейкоцитами, мигрирующими в очаг воспаления, имеет тенденцию к росту при нарастании степени ишемии. В результате усиленной экспрессии Е-селектина, сопровождающейся протяженной инфильтрацией сосудистой стенки артерий нейтрофилами и моноцитами, происходит избыточный синтез провоспалительных медиаторов, усугубляющих имеющееся повреждение эндотелиальной выстилки сосудов и способствующих прогрессированию микроциркуляторного тромбообразования.

Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), относится к ключевым, регенерирующим адаптацию клеток к дефициту кислорода. В условиях появления КИНК происходит появление стабильно устойчивой его формы – HIF-1- α , активирующей в свою очередь последующую каскадную экспрессию VEGF, ферментов гликолиза, эритропоэтина, факторов активации тромбоцитов и др.

Экспрессия представленных факторов в совокупности способствует адапционным механизмам тканей с их метаболической перестройкой к ишемии.

В случае нарастания КИНК (III–IV стадия ХАН) наблюдается гиперактивация HIF, приводящая к нарастанию местных провоспалительных механизмов, ремоделированию эндотелия с блоком микроциркуляторного кровообращения.

■ ВЫВОДЫ

1. Для определения варианта сосудистой реваскуляризации при поражениях инфраингвинального сегмента, протекающих с явлениями критической ишемии, необходимо руководствоваться в том числе и положениями общепринятой шкалы GLASS.
 2. Нарастание критической ишемии нижних конечностей приводит к росту экспрессии VEGF-A, E-селектина, стабильной формы HIF-1- α , значения которых значительно превышают показатели для пациентов без КИНК.
 3. Экспрессия оксида азота (NO) на начальных стадиях КИНК имеет отчетливую тенденцию к росту, в то время как при IV стадии ХАН наблюдается снижение выработки, что усиливает имеющуюся вазоконстрикцию, тромбообразование и воспаление в тканях.
 4. Изучение механизмов эндотелиальной дисфункции, обусловленной взаимодействием представленных клеточных продуцентов, открывает перспективы для разработки таргетных методов профилактики и терапии ишемических состояний в кардиоваскулярной хирургии.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2016. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence and years lived, with disability for 328 diseases and for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2017;390(10100):1211–1259.
2. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*, 2013;9901(382):1329–1340. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0
3. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation*, 2016;11(113):463–474. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526
4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for Claudication with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J.*, 2018;39(9):763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx 095
5. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a metaanalysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. *Eur. J. Vasc Endovasc Surg.*, 2016;51(3):395–403. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.10.022
6. Enge I, Edenberg J, Stuland T. Treatment with percutaneous transluminal angioplasty of the popliteal and crural arteries. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2004;124(2):173–175.
7. *National guidelines for the management of patients with lower extremity arterial diseases*. Moscow. 2013; 74 p. (in Russian).
8. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *J Vasc Surg.*, 2019;69(65):3–125. doi: 10.1016/j.jevs.2019.02.016
9. Ferraresi R, Ucci A, Casini A, et al. GLASS (Global Limb Anatomic Staging System) a critical appraisal. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2020. doi: 10.23736/S0021-9509.20.11696-3
10. Tarantul V, Gavrilenko A. Gene Therapy for Critical Limb Ischemia: Per Aspera ad Astra. *Current gene therapy*, 2022;22(3):214–227. doi: 10.2174/1566523221666210712185742
11. Ernst CB, Stanley JC. Current therapy in vascular surgery. St. Louis, Missouri: Mosby – Year Book, 1995; 1040.
12. Kuznetsov MR, Koshkin VM, Kotov KV. Modern aspects of diagnosis, prevention and treatment of the reperfusion syndrome. *Angiology and vascular surgery*, 2006;12(1):133–143. (in Russian).
13. Baines CP. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2011;16(3–4):239–243. doi: 10.1177/1074248411407769
14. Abrahimi P, Liu R, Pober JS. Blood Vessels in Allotransplantation. *Am J Transplant*, 2015; 15: 1748–54. doi: 10.1111/ajt.13242
15. Kalinin RE, Pshennikov AS, Suchkov IA, et al. Oxidative carbonylation of proteins in experimental hind-limb ischaemia-reperfusion injury. *Angiology and vascular surgery*, 2017;23(3):37. (in Russian).
16. Yoshida M, Horimoto H, Mieno S, Nomura Y, et al. Intra-arterial bone marrow cell transplantation induces angiogenesis in rat hindlimb ischemia. *J European surgical research*, 2003;35(2):86–91.
17. Rosova I, Dao M, Capoccia B, Link D, Nolte JA. Hypoxic preconditioning results in increased survival and improved therapeutic potential of human mesenchymal stem cells. *J Stem cells*, 2008;26(8):2173–2182.