



doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-478-487

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИЯ В СИСТЕМНОМ И МЕСТНОМ КРОВОТОКЕ У ПАЦИЕНТОВ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И РАЗВИТИЕ РЕСТЕНОЗА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННОГО ШУНТИРОВАНИЯ

В.А. ЛАЗАРЕНКО¹, Е.А. БОБРОВСКАЯ¹, В.А. ЛИПАТОВ², И.С. ИВАНОВ³

¹ Кафедра хирургических болезней Института непрерывного образования, Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

² Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

³ Кафедра хирургических болезней № 1, Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Цель: анализ роли некоторых маркеров функциональной активности эндотелия сосудов системного и местного кровотока до и после операции бедренно-подколенного шунтирования (БПШ) в развитии рестеноза при облитерирующем поражении бедренно-подколенного артериального сегмента (БПАС).

Материал и методы: проанализированы результаты обследования и лечения 82 пациентов с облитерирующим атеросклерозом, перенёвших операцию БПШ. До и после хирургического вмешательства им был проведён количественный анализ гомоцистеина, окисленных липопротеинов низкой плотности, молекул адгезии сосудистого эндотелия I типа (sVCAM-1), ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1), тканевого активатора плазминогена (t-PA), аннексина V в системном и местном кровотоке. На основании состояния зоны реконструкции через 12 месяцев были выделены две группы: в I группу включены пациенты без рестеноза (n=21), во II группу – пациенты с развитием рестеноза (n=61).

Результаты: у пациентов при развитии рестеноза выявлены значимые отличия в адгезионной (до операции), гемостатической формах эндотелиальной дисфункции и апоптозе в сравнении с группой пациентов без рестеноза. Установлено, что до операции у пациентов II группы значимо выше уровень sVCAM-1 в местном кровотоке (на 37,5%, p=0,014), PAI-1 в системном и местном кровотоке (на 15,6%, p=0,010 и на 16,4%, p=0,008) и аннексина V в системном и местном кровотоке (на 48,9%, p=0,012 и на 60,2%, p=0,002), после операции значимо выше PAI-1 в системном (на 18,9%, p=0,004) и местном (на 11,1%, p=0,049) кровотоке и аннексин V в системном кровотоке (на 28,4%, p=0,011) по сравнению с I группой. Установлена до операции ассоциация sVCAM-1 в местном кровотоке, PAI-1 и аннексина V в системном и местном кровотоке, после операции PAI-1 в системном и местном кровотоке и аннексина V в системном кровотоке с развитием рестеноза.

Заключение: результаты полученных исследований свидетельствуют о нарушении адгезионной, гемостатической функций эндотелия, повышении уровня апоптоза в системном и местном кровотоке в развитии рестеноза, что может быть использовано для разработки персонализированной коррекции отмеченных нарушений для улучшения результатов реваскуляризирующих вмешательств на БПАС.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, бедренно-подколенное шунтирование, функциональная активность эндотелия, рестеноз.

Для цитирования: Лазаренко ВА, Бобровская ЕА, Липатов ВА, Иванов ИС. Роль функциональной активности эндотелия системного и местного кровотока у пациентов облитерирующим атеросклерозом в развитии рестеноза после операции бедренно-подколенного шунтирования. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):478-87. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-478-487>

FUNCTIONAL ACTIVITY OF ENDOTHELIUM IN THE SYSTEMIC AND LOCAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS AND RESTENOSIS AFTER FEMOROPOPLITEAL BYPASS SURGERY

V.A. LAZARENKO¹, E.A. BOBROVSKAYA¹, V.A. LIPATOV², I.S. IVANOV³

¹ Department of Surgical Diseases of the Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

² Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

³ Department of Surgical Diseases № 1, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Objective: To analyze the role of markers of the endothelial dysfunction in the vessels of the systemic and local blood flow before and after femoropopliteal bypass surgery (FPBS) in the development of restenosis at obliterating lesions of the femoropopliteal arterial segment (FPAS).

Methods: The results of the examination and treatment of 82 patients with obliterating atherosclerosis who underwent FPBS were analyzed. Before and after surgery they underwent testing for serum homocysteine, oxidized low-density lipoprotein, soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue-type plasminogen activator (t-PA), and annexin V in the systemic and local blood flow. Based on the condition of the reconstruction zone after 12 months, all patients were divided into two groups. Group 1 included patients without restenosis (n=21), and Group 2 – with restenosis (n=61).

Results: Before surgery Group 2 patients showed significant differences in the severity of adhesive and hemostatic forms of endothelial dysfunction, as well as apoptosis in comparison with Group 1. It was found that before surgery, Group 2 patients had a significantly higher level of sVCAM-1 in the local bloodstream (by 37.5%, p=0.014), PAI-1 in the systemic and local bloodstream (by 15.6%, p=0.010, and by 16.4%, p=0.008 respectively) and annexin

V in the systemic and local bloodstream (by 48.9%, $p=0.012$ and by 60.2%, $p=0.002$ respectively). After surgery Group 2 patients had significantly higher levels of PAI-1 in the systemic (by 18.9%, $p=0.004$) and local (by 11.1%, $p=0.049$) blood flow, and annexin V in the systemic circulation (by 28.4%, $p=0.011$) compared with Group 1. Thus increased levels of sVCAM-1 in the local bloodstream, PAI-1, and annexin V – in the systemic and local bloodstream before surgery were associated with postoperative development of restenosis, while higher values of PAI-1 in the systemic and local bloodstream and annexin V in the systemic circulation after surgery were related to subsequent restenosis development.

Conclusion: The results of the study indicate impairment of the adhesive and hemostatic function of the endothelium, and increased level of apoptosis in the blood vessels of systemic and local blood flow in patients with restenosis, which can be used to develop personalized approach to management of this disorder and improve the results of revascularization interventions on FPAS.

Keywords: *Obliterating atherosclerosis of the lower extremities, femoropopliteal bypass surgery, functional activity of the endothelium, restenosis.*

For citation: : Lazarenko VA, Bobrovskaya EA, Lipatov VA, Ivanov IS. Rol' funktsional'noy aktivnosti endoteliya sistemnogo i mestnogo krovotoka u patsientov obliteriruyushchim aterosklerozom v razviti restenoza posle operatsii bedrenno-podkolennogo shuntirovaniya [Functional activity of endothelium in the systemic and local blood flow in patients with obliterating atherosclerosis and restenosis after femoropopliteal bypass surgery]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):478-87. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-478-487>

ВВЕДЕНИЕ

Реваскуляризация нижних конечностей является основной стратегией лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом [1]. Вместе с тем, рестеноз в зоне сосудистого анастомоза ограничивает клиническую эффективность реконструкции БПАС. Результаты реваскуляризирующих операций ассоциированы с большим количеством предикторов, включающих как общеклинические факторы риска, так и хирургические особенности техники, эластические свойства артерии, выбор пластического материала, характер поражения артериального русла, адекватную медикаментозную терапию [2-5].

В патогенезе и атеросклеротического поражения, и осложнений, ключевым участником является эндотелиальная дисфункция [6-9]. Известно, что эндотелий играет важную роль в различных физиологических функциях, включая тонус сосудов, проницаемость, регуляцию ангиогенеза, пролиферацию гладкомышечных клеток, гемостатический баланс [8, 10]. К типовым формам дисфункции эндотелия принято относить вазомоторную, гемостатическую, адгезионную и ангиогенную [11, 12]. Характер и выраженность дисфункции эндотелия изменяется в зависимости от заболевания, а также под влиянием различных активирующих её факторов. Установлено, что у пациентов с облитерирующим заболеванием периферических артерий имеется гиперкоагуляционный статус с изменением активности фактора свёртывания VIII, тканевого фактора, ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа, уровня растворимых рецепторов к протеину С, фактора фон Виллебранда [12-15]. Известные факторы риска атеросклероза, включающие гиперлипидемию, сахарный диабет, курение, гипертоническую болезнь, увеличивают экспрессию факторов, характеризующихся высоким тромбогенным потенциалом [13]. Выполнение реваскуляризирующих вмешательств сопровождается гиперкоагуляцией и эндотелиальной дисфункцией, ассоциированных с такими осложнениями, как инфаркт миокарда, прогрессирование заболевания, тромбоз шунта и рестеноз [14, 16-18]. Есть данные, указывающие на улучшение функции эндотелия после реконструктивной операции на магистральных артериях нижних конечностей, что подтверждалось снижением уровня эндотелина и фактора Виллебранда через 2 недели после вмешательства [19]. Вместе с тем, изолированная эндотелиальная дисфункция наблюдается далеко не часто [12].

Имеется исследование, где изучена системная и местная концентрация факторов гуморального и клеточного иммунитета в развитии повреждения сосудистой стенки и зоны анастомоза

INTRODUCTION

Revascularization of the lower extremities is the main treatment strategy for patients with obliterating atherosclerosis [1]. At the same time, restenosis in the area of vascular anastomosis limits the clinical effectiveness of FPAS reconstruction. The results of revascularization surgery are associated with a large number of predictors, including both general clinical risk factors and surgical technical features, elastic properties of the artery, choice of plastic material, nature of lesion of the arterial wall, and adequate drug therapy [2-5].

In the pathogenesis of atherosclerotic lesions and their complications, endothelial dysfunction is a key player [6-9]. It is known that the endothelium has an important role in various physiological functions, including vascular tone, permeability, regulation of angiogenesis, proliferation of smooth muscle cells, and hemostatic balance [8, 10]. Typical forms of endothelial dysfunction include vasomotor, hemostatic, adhesive, and angiogenic ones [11, 12]. The nature and severity of endothelial dysfunction varies depending on the disease and under the influence of various activating factors. It has been established that patients with peripheral arterial occlusive disease develop a hypercoagulable status with changes in the activity of coagulation factor VIII, tissue factor, plasminogen activator inhibitor-1, soluble endothelial protein C receptors, and von Willebrand factor [12-15]. Known risk factors for atherosclerosis, including hyperlipidemia, diabetes mellitus, smoking, and hypertension, increase the expression of factors characterized by high thrombogenic potential [13]. Revascularization interventions are accompanied by hypercoagulation and endothelial dysfunction, associated with different complications, including myocardial infarction, disease progression, shunt thrombosis, and restenosis [14, 16-18]. There is evidence indicating an improvement in endothelial function after reconstructive surgery on the main arteries of the lower extremities, which was confirmed by a decrease in the level of endothelin and von Willebrand factor two weeks after the intervention [19]. At the same time, isolated endothelial dysfunction is not common [12].

The systemic and local concentration of humoral and cellular immunity factors in the development of lesions of the vascular wall and zone of anastomosis was studied in the postoperative period [20]. The prognosis of reconstructive vascular surgery is based on the level of these factors in the vessels of the affected limb before surgery and their decrease in the early postoperative

в послеоперационном периоде [20]. Прогноз реконструктивной сосудистой операции ассоциирован с концентрацией этих факторов в местном кровотоке пораженной конечности до операции и снижением их в раннем послеоперационном периоде. С этих позиций представляет интерес комплексное исследование функциональной активности эндотелия сосудов системного и местного кровотока до и после проведения реконструктивных вмешательств.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ роли некоторых маркеров функциональной активности эндотелия сосудов системного и местного кровотока до и после операции БПШ в развитии рестеноза при облитерирующем поражении БПАС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 82 пациента с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Критерии включения: мужской пол, окклюзионно-стенотическое поражение БПАС, хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей IIB-III степеней по классификации Фонтейна-Покровского.

Критерии исключения: аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, острая и хроническая патология в стадии обострения, болезни печени, системы крови, нервной системы, онкологические заболевания, декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, реконструктивные вмешательства на коронарных и периферических артериях в анамнезе, тромбоз шунта в раннем послеоперационном периоде.

Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, ультразвуковое ангиосканирование аорты и артерий нижних конечностей с измерением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) до операции и спустя 5 суток после операции, аортоартериография нижних конечностей и балльная оценка состояния «путей оттока» по Рутерфорду до операции.

Функциональная активность эндотелия оценивалась по количественному определению гомоцистеина, окисленных липопротеинов низкой плотности (окисленных ЛПНП), молекул адгезии сосудистого эндотелия I типа (sVCAM-1), ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1) и тканевого активатора плазминогена (t-PA), аннексина V у всех пациентов до и после хирургического вмешательства в системном и местном кровотоке методом твёрдофазного конкурентного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе IMMULITE 2000 Homocysteine (Siemens, Germany), твёрдофазного иммуноферментного анализа на устройстве Sunrise (Tecan Austria GmbH, Austria) с помощью наборов реактивов «eBioscience» (Thermo Fisher Scientific, USA), «Technoclone» (Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Austria), «Oxidized LDL ELISA» (Merco-dia, Sweden). У каждого пациента забирали кровь для исследования утром натощак за 5 дней до и спустя 5 суток после проведения операции из локтевой вены и подкожной вены тыла стопы поражённой конечности для исследования системной и местной концентрации маркеров функциональной активности эндотелия сосудов соответственно [20].

Хирургическое лечение и проводимая стандартная терапия в послеоперационном периоде определялись согласно национальным рекомендациям [21]. Всем пациентам была выполнена операция БПШ политетрафторэтиленовым протезом «Экофлон» 8

period. From this standpoint, a comprehensive study of the functional activity of the vascular endothelium in the systemic and local bloodstream before and after reconstructive interventions is of interest.

PURPOSE OF THE STUDY

Analysis of the role of some markers of the endothelial function in the vessels of the systemic and local bloodstream before and after FPBS in the development of restenosis in obliterating lesions of FPAS.

METHODS

We examined 82 patients with obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower limbs.

Inclusion criteria were: male gender, occlusive and stenotic lesion of the FPAS, chronic arterial insufficiency of the lower extremities of IIB-III degrees according to the Fontaine-Pokrovsky classification.

Exclusion criteria: autoimmune diseases, diabetes mellitus, acute and chronic pathology in the acute stage, diseases of the liver, blood system, nervous system, cancer, decompensated cardiovascular diseases, history of reconstructive coronary and peripheral arteries interventions, shunt thrombosis in the early postoperative period.

All patients underwent a general clinical examination, ultrasonic angioscanning of the aorta and arteries of the lower extremities with measurement of the ankle-brachial index (ABI) before surgery and 5 days after surgery, aortoarteriography of the lower extremities and a Rutherford score assessment of the "out-flow tract" condition before surgery.

Endothelial functional activity was assessed by testing the serum level of homocysteine, oxidized low-density lipoprotein (oxidized LDL), vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue-type plasminogen activator (t-PA), and annexin V in all patients before and after surgery in the systemic and local bloodstream by the method of solid-phase competitive chemiluminescent enzyme-linked immunosorbent assay using the IMMULITE 2000 Homocysteine automatic analyzer (Siemens, Germany), solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay using Sunrise (Tecan Austria GmbH, Austria) and eBioscience reagent kits (Thermo Fisher Scientific, USA), "Technoclone" (Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Austria), "Oxidized LDL ELISA" (Merco-dia, Sweden). Five days before and five day after surgery, blood was sampled in the morning after fast from the median cubital vein and the subcutaneous vein of the dorsum of the foot of the affected limb to study the systemic and local concentration of endothelial dysfunction markers respectively [20].

Surgical treatment and standard therapy in the postoperative period were determined according to national recommendations [21]. All patients underwent FPBS with a polytetrafluoroethylene prosthesis "Ecoflon" 8 mm above the knee joint gap; prolene threads were used as suture material. The patients were observed for 12 months with instrumental assessment of the development of restenosis in the area of arterial reconstruction. Depending on the outcome in the area of arterial reconstruction, all patients were divided into two groups: Group 1 – without restenosis 12 months after FBS, and Group 2 – with restenosis.

мм выше щели коленного сустава, в качестве шовного материала использованы проленовые нити. За пациентами наблюдали в течение 12 месяцев с инструментальной оценкой возникновения рестеноза в зоне артериальной реконструкции. Через 12 месяцев после операции всем пациентам проводилось ультразвуковое ангиосканирование аорты, артерий нижних конечностей и зоны артериальной реконструкции. В зависимости от исхода в зоне артериальной реконструкции в течение 12 месяцев наблюдения все пациенты были разделены на две группы: I группа – без развития рестеноза и II группа – с развитием рестеноза. Всем пациентам с рестенозом выполняли повторную операцию и брали образцы ткани сосуда для морфологического исследования.

Исследование одобрено Региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете (протокол № 1 от 21.01.2012 г.).

Статистический анализ результатов исследования проведён с помощью стандартного набора офисных программ Statistica 10.0, Microsoft Office, Microsoft Excel. Характер распределения анализируемых параметров оценивался с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для попарного сравнения двух групп нормально распределённых данных использовался парный или непарный критерий Стьюдента, при ненормальном распределении – критерий Манна-Уитни или Вилкоксона. Количественные данные, имеющие нормальное распределение представлены в формате $M \pm m$ и $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего и σ – стандартное отклонение признака. Для сравнения долей использовался критерий хи-квадрат. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Данные клинического исследования пациентов не выявили значимых различий между группами по возрасту ($p=0,063$), длительности заболевания ($p=0,311$), состоянию «путей оттока» по Рутерфорду ($p=0,922$), наличию сопутствующих ишемической болезни сердца ($p=0,149$), гипертонической болезни ($p=0,208$) и хронической обструктивной болезни лёгких ($p=0,894$), ЛПИ до операции ($p=0,189$). У пациентов имелись значимые отличия по степени хронической артериальной недостаточности. Так, в I группе на момент операции IIБ степень хронической артериальной недостаточности диагностирована в 67%, во II группе – в 41% ($p=0,056$), а III степень – в 33% и 59% ($p=0,043$) в I и II группах соответственно. После операции у пациентов I группы ЛПИ был выше по сравнению со II группой (на 13,8%, $p=0,015$).

Функциональная активность эндотелия в системном и местном кровотоке у пациентов исследуемых групп до и после операции БПШ приведена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, уровень гомоцистеина у всех пациентов превышал диапазон референсных значений, особенно в поражённой конечности, однако без значимых различий между группами. Следует отметить, что в исследованиях подчёркивается важная роль гомоцистеина у пациентов с облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей, как непосредственно, так и взаимодействуя с факторами гемостаза, в усилении миграции и пролиферации гладкомышечных клеток [5, 22]. Несмотря на отсутствие гомоцистеина как значимого в прогнозировании риска развития рестенозов и тромбозов фактора в отдалённом послеоперационном периоде после БПШ биологическим протезом, ав-

It should be noted that the cause of restenosis was intimal hyperplasia, confirmed by histological examination of the samples obtained during re-intervention.

The study was approved by the Regional Ethics Committee at Kursk State Medical University (protocol № 1 of January 21, 2012).

Statistical analysis was carried out using Statistica 10.0, Microsoft Office, and Microsoft Excel software. The normality of the distribution of the analyzed parameters was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. For the paired comparison of two groups of normally distributed values, the paired or unpaired Student's test was used; for non-normal distribution, the Mann-Whitney and Wilcoxon test was used. Quantitative data with a normal distribution are presented in the format $M \pm m$ and $M \pm \sigma$, where M is the mean, m – standard error of the mean, and σ – standard deviation. The chi-square test was used to compare proportions. Differences between groups were considered statistically significant if $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The clinical characteristics of the patients are presented in Table 1.

Data from a clinical study of patients did not reveal significant differences between groups in age ($p=0.063$), duration of the disease ($p=0.311$), status of the “outflow tract” according to Rutherford ($p=0.922$), presence of concomitant coronary artery disease ($p=0.149$), hypertension ($p=0.208$) and chronic obstructive pulmonary disease ($p=0.894$), ABI before surgery ($p=0.189$). There were significant differences among patients in the degree of chronic arterial insufficiency. Thus, in Group 1 by the time of operation IIБ degree of chronic arterial insufficiency was diagnosed in 67% of patients, while in Group 2 – in 41% ($p=0.056$); III degree – in 33% and 59% of patients ($p=0.043$) in Groups 1 and 2 respectively. After surgery, Group 1 patients had a higher ABI compared to Group 2 (by 13.8%, $p=0.015$).

The level of the functional activity of the endothelium in the systemic and local blood flow in patients of the two groups is shown in Table. 2.

As can be seen from Table 2, homocysteine levels in all patients exceeded the reference range, especially in the affected limb, but without significant differences between groups. It should be noted that studies emphasize the important role of homocysteine in patients with occlusive disease of the arteries of the lower extremities, both directly and through interaction with hemostasis factors, in enhancing the migration and proliferation of smooth muscle cells [5, 22]. Though homocysteine may not be considered a predicting factor for developing restenosis and thrombosis in the long-term postoperative period after BPS with a biological prosthesis, the authors observed increased levels of homocysteine in patients with restenosis and thrombosis [5].

There were no significant differences in the level of oxidized LDL in both systemic and local blood flow between the groups.

The level of sVCAM-1 before surgery in the affected limb in patients of Group 2 exceeded the values of Group 1 by 37.5% ($p=0.014$). At the same time, in the systemic blood flow before and after surgery, as well as in the local blood flow after surgery, sVCAM-1 values had a statistically insignificant tendency to in-

Таблица 1 Клиническая характеристика пациентов**Table 1** Clinical characteristics of patients

Показатели/Indicators	I группа/Group 1 (n=21)	II группа/Group 2 (n=61)
Возраст, лет/Age, years	60.14±6.87	56.75±7.16
Длительность заболевания, мес./Duration of the disease, months	17.90±4.96	26.51±4.63
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%) /Coronary artery disease, abs. (%)	10 (48%)	40 (66%)
Гипертоническая болезнь, абс. (%) /Hypertension, abs. (%)	12 (57%)	44 (72%)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких, абс. (%) /Chronic obstructive pulmonary disease, abs. (%)	3 (14%)	8 (13%)
Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей II Б степени, абс. (%) /Chronic arterial insufficiency of the lower extremities, II B degree, abs. (%)	14 (67%)	25 (41%)
Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей III степени, абс. (%) /Chronic arterial insufficiency of the lower extremities, III degree, abs. (%)	7 (33%)	36 (59%)*
ЛПИ до операции/ ABI before surgery	0.32±0.04	0.28±0.014
ЛПИ через 5 суток после операции /ABI 5 days after surgery	0.81±0.04	0.70±0.022*
Средний балл «путей оттока» по Рутерфорду /Average score of "outflow pathways" according to Rutherford	4.00±0.45	4.05±0.25

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с показателями I группы

Note: * – p<0.05 when compared with the indicators of Group 1

Таблица 2 Функциональная активность эндотелия в системном и местном кровотоке у пациентов исследуемых групп до и после операции (M±m)**Table 2** Functional activity of the endothelium in the systemic and local blood flow in patients of the study groups before and after surgery (M±m)

Показатели/Indicators	Диапазон РЗ Reference values	ДО/ПО Before/After	СК/МК S/L	I группа Group 1 (n=21)	II группа Group 2 (n=61)	p
Гомоцистеин, мкмоль/л /Homocysteine, μmol/l	5-12	ДО	СК/S	16.65±1.73	20.97±1.37	0.094
		Before	МК/L	25.90±4.99	32.25±2.89	0.272
		ПО	СК/S	16.04±1.87	19.84±1.74	0.233
Оксисленные ЛПНП, МЕ/л /Oxidized LDL, IU/l	26-117	After	МК/L	17.83±2.87	24.08±2.12	0.122
		ДО	СК/S	92.71±1.54	93.75±0.94	0.572
		Before	МК/L	94.38±2.47	95.49±1.42	0.694
sVCAM-1, нг/мл /sVCAM-1, ng/ml	131.3-1222.7	ПО	СК/S	73.52±1.51	74.77±1.14	0.561
		After	МК/L	73.05±1.52	76.02±1.17	0.178
		ДО	СК/S	141.44±18.58	178.57±13.97	0.161
PAI-1, нг/мл /PAI-1, ng/ml	4-100	Before	МК/L	186.16±17.05	256.04±15.12	0.014
		ПО	СК/S	205.63±16.18	223.45±10.55	0.384
		After	МК/L	347.28±44.18	375.57±22.73	0.545
t-PA, нг/мл /t-PA, ng/ml	2-8	ДО	СК/S	112.77±5.41	130.39±3.46	0.010
		Before	МК/L	118.14±5.55	137.57±3.74	0.008
		ПО	СК/S	126.79±6.60	150.81±4.24	0.004
Аннексин V, нг/мл /Annexin V, ng/ml	<0.8	After	МК/L	137.58±7.81	152.89±3.62	0.049
		ДО	СК/S	3.48±0.19	3.28±0.14	0.455
		Before	МК/L	3.25±0.22	2.88±0.20	0.315
Аннексин V, нг/мл /Annexin V, ng/ml	<0.8	ПО	СК/S	4.55±0.46	4.22±0.27	0.538
		After	МК/L	5.08±0.43	4.19±0.26	0.088
		ДО	СК/S	0.66±0.11	0.99±0.06	0.012
Аннексин V, нг/мл /Annexin V, ng/ml	<0.8	Before	МК/L	0.58±0.09	0.92±0.06	0.002
		ПО	СК/S	1.22±0.14	1.57±0.06	0.011
		After	МК/L	2.64±0.38	3.33±0.33	0.268

Примечания: РЗ – референсные значения; ДО – до операции; ПО – после операции; СК – системный кровоток; МК – местный кровоток

Notes: Before – before surgery; After – after surgery; S – systemic blood flow; L – local blood flow

торы наблюдали превышение референсных значений гомоцистеина у пациентов с рестенозами и тромбозами [5].

Не установлено значимых различий по уровню окисленных ЛПНП как в системном, так и местном кровотоке между группами до и после операции.

Содержание sVCAM-1 исходно до операции в поражённой конечности у пациентов II группы превышало значения I группы на 37,5% (p=0,014). Вместе с тем, в системном кровотоке до и после операции, а также в местном кровотоке после операции

значения sVCAM-1 имели статистически незначимую тенденцию к увеличению во II группе в сравнении с I группой исследования. Данные литературы указывают на участие молекул клеточной адгезии в воспалении и прогрессировании атеросклероза, а также их иницирующую роль в раннем воспалительном ответе на повреждение и развитии рестеноза [23], а высокий уровень VCAM-1 и ICAM-1 ассоциирован с повышенной частотой неблагоприятных сердечных событий [24]. Функциональная активность эндотелия в норме способствует поддержанию гемостаза, иницируя фибринолиз эндотелиальными клетками [25].

В проведённом исследовании значимые различия установлены по уровню PAI-1 между группами, как до, так и после операции в системном и местном кровотоке. Так, значения PAI-1 во II группе исходно до операции в системном кровотоке превышали I группу на 15,6% ($p=0,010$), в поражённой конечности – на 16,4% ($p=0,008$), а в послеоперационном периоде на 18,9% ($p=0,004$) в системном кровотоке и на 11,1% ($p=0,049$) в местном кровотоке реваскуляризованной конечности.

Статистически значимых различий t-PA как в системном, так и местном кровотоке между группами не выявлено до и после операции. Наши данные согласуются с результатами Kotschy D et al (2015), которые не выявили значимых различий в уровне t-PA между пациентами без рестеноза и при развитии рестеноза после эндоваскулярной реваскуляризации. По данным авторов, определяемые эндотелиальные факторы гемостаза, существенно не отличались, за исключением уровня тканевого фактора, который при развитии рестеноза был выше [26].

У пациентов II группы установлены высокие значения маркера апоптоза аннексина V. Так уровень аннексина V у пациентов II группы был выше в системном кровотоке до и после операции (48,9%, $p=0,012$ и 28,4%, $p=0,011$ соответственно) и местном кровотоке до операции (60,2%, $p=0,002$) со статистически незначимой тенденцией к увеличению в послеоперационном периоде (25,9%, $p=0,268$) по сравнению с I группой.

Проведённые исследования продемонстрировали различные аспекты состояния эндотелиальной дисфункции. Важность всестороннего подхода к данному вопросу отмечают Chia PY et al (2020), акцентируя внимание на том, что патология может влиять более чем на один аспект функции эндотелия, а имеющиеся в настоящее время обзоры по количественной оценке эндотелиальной дисфункции обычно сосредоточены на одном аспекте функции эндотелия [8].

Следует отметить, что причиной рестеноза была гиперплазия интимы, подтверждённая при анализе морфологических препаратов, полученных во время повторного вмешательства, формирование гиперплазии неоинтимы во всех препаратах оказывалось однотипным.

Корреляции маркёров функциональной активности эндотелия в системном и местном кровотоке до и после операции БПШ с развитием рестеноза представлены в табл. 3.

Установлены положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем sVCAM-1 до операции в местном кровотоке ($r=0,27$; $p<0,05$), уровнем PAI-1 в системном и местном кровотоке до операции ($r=0,28$; $p<0,001$ и $r=0,29$; $p<0,001$ соответственно) и после операции ($r=0,31$; $p<0,001$ и $r=0,22$; $p<0,05$ соответственно) и уровнем аннексина V до операции в системном и местном кровотоке ($r=0,28$; $p<0,05$ и $r=0,33$; $p<0,01$ соответственно) и после операции в системном кровотоке ($r=0,28$; $p<0,05$) и развитием рестеноза.

Ограничения исследования. Оперативные вмешательства были выполнены хирургами без учёта их категории (первой или

increase in Group 2 compared with Group 1. Literature data indicate the involvement of cell adhesion molecules in inflammation and the progression of atherosclerosis, as well as their initiating role in the early inflammatory response to injury and the development of restenosis [23], and high levels of VCAM-1 and ICAM-1 are associated with an increased incidence of adverse cardiac events [24]. The functional activity of the endothelium normally contributes to the maintenance of hemostasis by initiating fibrinolysis by endothelial cells [25].

In the study, significant differences were established in the level of PAI-1 between groups, both before and after surgery in the systemic and local bloodstream. Thus, the values of PAI-1 in Group 2 before surgery in the systemic circulation exceeded the ones in Group 1 by 15.6% ($p=0.010$), in the affected limb – by 16.4% ($p=0.008$), and in the postoperative period by 18.9% ($p=0.004$) in the systemic circulation and by 11.1% ($p=0.049$) in the local blood flow of the revascularized limb.

There were no statistically significant differences in t-PA in both systemic and local blood flow between groups before and after surgery. Our data are consistent with the results of Kotschy D et al (2015), who did not find significant differences in t-PA levels between patients without and without restenosis after endovascular surgery. According to the authors, the determined endothelial factors of hemostasis did not differ significantly, with the exception of the level of tissue factor, which was higher in patients with restenosis [26].

In patients of Group 2, increased values of the apoptosis marker annexin V were found; when compared with Group 1 they were higher in the systemic circulation before and after surgery (48.9%, $p=0.012$ and 28.4%, $p=0.011$, respectively) and in the local blood flow before surgery (60.2%, $p=0.002$) with a statistically insignificant tendency to increase in the after surgery (25.9%, $p=0.268$).

Studies have demonstrated various aspects of endothelial dysfunction in the patients enrolled. The importance of a comprehensive approach to this issue is noted by Chia PY et al (2020), emphasizing that more than one aspect of endothelial function may develop, while current research commonly focuses on only one of its aspects [8].

It should be noted that the cause of restenosis was intimal hyperplasia, confirmed by analysis of morphological preparations obtained during re-intervention; the formation of neo-intimal hyperplasia in all preparations turned out to be the same type.

Correlations between the level of markers of functional activity of the endothelium in the systemic and local bloodstream before and after FPBS and the development of restenosis are presented in Table 3.

Positive correlations were established between the level of sVCAM-1 before surgery in the local bloodstream ($r=0.27$; $p<0.05$), the level of PAI-1 in the systemic and local bloodstream before surgery ($r=0.28$; $p<0.001$ and $r=0.29$; $p<0.001$, respectively) and after surgery ($r=0.31$; $p<0.001$ and $r=0.22$; $p<0.05$, respectively) and the level of annexin V before surgery in the systemic and local bloodstream ($r=0.28$; $p<0.05$ and $r=0.33$; $p<0.01$, respectively) and after surgery in the systemic circulation ($r=0.28$; $p<0.05$) on one side and the development of restenosis on the other side.

Limitations of the study. Qualification of the surgeons (first or higher category) was not considered when assessing the out-

Таблица 3 Корреляции маркёров функциональной активности эндотелия в системном и местном кровотоке до и после операции БПШ с развитием рестеноза

Table 3 Correlations of markers of functional activity of the endothelium in the systemic and local bloodstream before and after FPBS with the development of restenosis

Показатели / Indicators	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient			
	ДО / Before		ПО / After	
	СК / S	МК / L	СК / S	МК / L
Уровень гомоцистеина и развитие рестеноза Homocysteine level and the development of restenosis	0.19	0.12	0.13	0.17
Уровень окисленных ЛПНП и развитие рестеноза Level of oxidized LDL and development of restenosis	0.06	0.04	0.06	0.15
Уровень sVCAM-1 и развитие рестеноза sVCAM-1 level and development of restenosis	0.16	0.27*	0.09	0.07
Уровень PAI-1 и развитие рестеноза PAI-1 level and development of restenosis	0.28***	0.29***	0.31***	0.22*
Уровень t-PA и развитие рестеноза t-PA level and development of restenosis	-0.08	-0.11	-0.07	-0.19
Уровень аннексина V и развитие рестеноза Annexin V level and the development of restenosis	0.28*	0.33**	0.28*	0.12

Примечания: уровень значимости * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; ДО – до операции; ПО – после операции; СК – системный кровоток; МК – местный кровоток

Notes: significance level * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$; Before – before surgery; After – after surgery; S – systemic blood flow; L – local blood flow

высшей). Показатели апоптоза в кровотоке отражают его уровень не только в эндотелии, но и в клетках собственно крови.

comes of the operations. Indicators of apoptosis in the blood flow reflect its level not only in the endothelium of the blood vessels, but also in the blood cells.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ состояния функциональной активности эндотелия свидетельствует о том, что у пациентов при окклюзионно-стенотическом поражении БПАС при развитии рестеноза в зоне реконструкции после БПШ исходно имелись выраженные нарушения адгезионной формы эндотелиальной дисфункции в поражённой конечности, гемостатической формы эндотелиальной дисфункции с увеличением прокоагулянтного потенциала в виде увеличения PAI-1 как до, так и после операции в системном и местном кровотоке, а также увеличение апоптоза в системном кровотоке до и после операции и местном кровотоке до операции, по сравнению с пациентами без рестеноза. Установлена ассоциация маркёров функциональной активности эндотелия системного и местного кровотока с развитием рестеноза, что предполагает вклад адгезионной, гемостатической форм эндотелиальной дисфункции и нарушения апоптоза в развитие рестеноза в области анастомоза. Результаты полученных исследований расширяют представления об эндотелиальных нарушениях на системном уровне и в поражённой конечности, ассоциированных с развитием рестеноза зоны артериальных вмешательств и могут быть использованы для разработки персонализированной коррекции нарушений функциональной активности эндотелия для улучшения результатов реваскуляризирующих вмешательств на БПАС.

CONCLUSION

Thus, an analysis of the functional activity of the endothelium indicates that the patients with occlusive stenotic lesions of the FPAS who developed restenosis in the reconstruction zone after FPBS initially had more pronounced endothelial dysfunction in the affected limb, including its hemostatic form with an increased procoagulant potential (significant increase of PAI-1 before and after surgery in the systemic and local circulation), and increased level of apoptosis in the systemic circulation before and after surgery and in the local bloodstream before surgery, compared with patients without restenosis. Increased level of markers of endothelial dysfunction in the systemic and local blood flow was associated with the development of restenosis, which suggests the contribution of adhesive, hemostatic forms of endothelial dysfunction, and apoptosis to the development of restenosis in the anastomotic area. The results of the obtained studies expand the understanding of endothelial lesions at the systemic level and in the affected limb, associated with the development of restenosis and can be used to develop a personalized approach to control the functional activity of the endothelium and improve the results of revascularization interventions on FPAS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский АВ, Головюк АЛ. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 г. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(2):2-46.
2. Vassalli G, Klersy C, De Servi S, Galatius S, Erne P, Eberli F, et al; BASKET-PROVE Investigators. Can the optimal type of stent be predicted based on clinical risk factors? A subgroup analysis of the randomized BASKET-PROVE trial. *Am Heart J*. 2016;173:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.11.007>

REFERENCES

1. Pokrovskiy AV, Golovyuk AL. Sostoyanie sosudistoy khirurgii v Rossiyskoy Federatsii v 2018 g [The state of vascular surgery in the Russian Federation in 2018]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2019;25(2):2-46.
2. Vassalli G, Klersy C, De Servi S, Galatius S, Erne P, Eberli F, et al; BASKET-PROVE Investigators. Can the optimal type of stent be predicted based on clinical risk factors? A subgroup analysis of the randomized BASKET-PROVE trial. *Am Heart J*. 2016;173:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.11.007>

3. Сажинов АП, Лукинский АВ, Чупин АВ. Пути улучшения проходимости бедренно-подколенно-берцовых шунтов. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014;20(1):141-5.
4. Светликов АВ, Ишпулаева ЛЭ. Современная стратегия улучшения отдалённых результатов хирургического лечения заболеваний периферических артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(4):23-30.
5. Бурков НН, Журавлёва ИЮ, Барбараш ЛС. Прогнозирование риска развития тромбозов и стенозов биопротезов «Кемангиопротез» путём построения математической модели. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;4:5-11. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-5-11>
6. Wanschel ACBA, Guizoni DM, Lorza-Gil E, Salerno AG, Paiva AA, Dorighello GG, et al. The presence of cholesteryl ester transfer protein (CETP) in endothelial cells generates vascular oxidative stress and endothelial dysfunction. *Biomolecules*. 2021;11(1):69. <https://doi.org/10.3390/biom11010069>
7. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11):e002270. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002270>
8. Chia PY, Teo A, Yeo TW. Overview of the assessment of endothelial function in humans. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:542567. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.542567>
9. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
10. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;3:291-308. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.43>
11. Васина ЛВ, Петрищев НН, Власов ТД. Эндотелиальная дисфункция и её основные маркёры. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017;16(1):4-15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>
12. Власов ТД, Нестерович И.И., Шиманьски ДА. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2019;18(2):19-27. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27>
13. Tatsumi K, Mackman N. Tissue factor and atherothrombosis. *J Atheroscler-Thromb*. 2015;22(6):543-9. <https://doi.org/10.5551/jat.30940>
14. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Zhurina ON, Klimentova EA, Povarov VO. Coagulation factor activity and hemostatic markers of endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Specialist Int*. 2021;37:26. <https://doi.org/10.5758/vsi.210010>
15. Small AM, Huffman JE, Klarin D, Sabater-Lleal M, Lynch JA, Assimes TL, et al; Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Hemostasis Working Group and the VA Million Veteran Program. Mendelian randomization analysis of hemostatic factors and their contribution to peripheral artery disease – brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):380-6. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313847>
16. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Klimentova EA, Zhurina ON, Isakov SA. Intrinsic coagulation cascade factors and hemostatic markers of endothelial dysfunction in patients with peripheral artery disease. *Novosti khirurgii*. 2018;26(5):547-54. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.5.547>
17. Hiatt WR, Armstrong EJ, Larson CJ, Brass EP. Pathogenesis of the limb manifestations and exercise limitations in peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1527-39. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303566>
18. Крюков ЕВ, Шахнович ПГ, Тагирова ГК, Казаков СП, Шибина ЛВ. Поиск современных лабораторно-диагностических предикторов эффективности чрескожного коронарного вмешательства у больных с ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2020;5:55-6.
19. Паршаков АА, Зубарева НА, Мизева ИА, Подтаев СЮ. Состояние микроциркуляции и биохимические маркёры эндотелиальной дисфункции после медикаментозного лечения и хирургической коррекции кровотока у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(1):35-46. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-35-46>
3. Sazhinov AP, Lukinskiy AV, Chupin AV. Puti uluchsheniya prokhdimosti bedrenno-podkollenno-bertsovykh shuntov [Ways to improve patency of femoral-popliteal-tibial shunts]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2014;20(1):141-5.
4. Svetlikov AV, Ishpulaeva LE. Sovremennaya strategiya uluchsheniya otdalennykh rezul'tatov khirurgicheskogo lecheniya zabolevaniy perifericheskikh arteriy [A modern strategy for improving long-term results of surgical treatment of peripheral artery diseases]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2020;26(4):23-30.
5. Burkov NN, Zhuravlyova IY, Barbarash LS. Prognozirovanie riska razvitiya trombozov i stenozov bioprotezov «Kemangioprotez» putyom postroeniya matematicheskoy modeli [Prediction of thrombotic and stenotic complications after «Kemangioprotez» biological prosthesis implantation by means of mathematical model]. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2013;4:5-11. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-5-11>
6. Wanschel ACBA, Guizoni DM, Lorza-Gil E, Salerno AG, Paiva AA, Dorighello GG, et al. The presence of cholesteryl ester transfer protein (CETP) in endothelial cells generates vascular oxidative stress and endothelial dysfunction. *Biomolecules*. 2021;11(1):69. <https://doi.org/10.3390/biom11010069>
7. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11):e002270. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002270>
8. Chia PY, Teo A, Yeo TW. Overview of the assessment of endothelial function in humans. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:542567. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.542567>
9. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
10. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;3:291-308. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.43>
11. Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endotelial'naya disfunktsiya i eyo osnovnyye markyory [Markers of endothelial dysfunction]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2017;16(1):4-15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>
12. Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanskiy DA. Endotelial'naya disfunktsiya: ot chastnogo k obshchemu. Vozvrat k «staroy paradigme»? [Endothelial dysfunction: From the particular to the general. Return to the «old paradigm»?] *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2019;18(2):19-27. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27>
13. Tatsumi K, Mackman N. Tissue factor and atherothrombosis. *J Atheroscler-Thromb*. 2015;22(6):543-9. <https://doi.org/10.5551/jat.30940>
14. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Zhurina ON, Klimentova EA, Povarov VO. Coagulation factor activity and hemostatic markers of endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Specialist Int*. 2021;37:26. <https://doi.org/10.5758/vsi.210010>
15. Small AM, Huffman JE, Klarin D, Sabater-Lleal M, Lynch JA, Assimes TL, et al; Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Hemostasis Working Group and the VA Million Veteran Program. Mendelian randomization analysis of hemostatic factors and their contribution to peripheral artery disease – brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):380-6. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313847>
16. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Klimentova EA, Zhurina ON, Isakov SA. Intrinsic coagulation cascade factors and hemostatic markers of endothelial dysfunction in patients with peripheral artery disease. *Novosti khirurgii*. 2018;26(5):547-54. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.5.547>
17. Hiatt WR, Armstrong EJ, Larson CJ, Brass EP. Pathogenesis of the limb manifestations and exercise limitations in peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1527-39. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303566>
18. Kryukov EV, Shakhnovich PG, Tagirova GK, Kazakov SP, Shibina LV. Poisk sovremennykh laboratorno-diagnosticheskikh prediktorov effektivnosti chreskozhnogo koronarnogo vmeshatel'stva u bol'nykh s ishemichekoy bolezn'yu serdtsa [Search for modern laboratory diagnostic predictors of the effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease]. *Kardiologicheskii vestnik*. 2020;5:55-6.
19. Parshakov AA, Zubareva NA, Mizeva IA, Podtaev SYu. Sostoyaniye mikrotsirkulyatsii i biokhimicheskie markyory endotelial'noy disfunktsii posle medikamentoznogo lecheniya i khirurgicheskoy korrektsii krovotoka u bol'nykh s aterosklerozom sosudov nizhnikh konechnostey [Microcirculation and biochemical markers of endothelial dysfunction after medical and surgical treatment in patients with peripheral arterial disease]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2020;19(1):35-46. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-35-46>

20. Кузнецов МР, Хайтов МР, Туркин ПЮ, Москаленко ЕП, Пинегин БВ. Роль нарушений гуморального и клеточного иммунитета в генезе стеноза сосудистых анастомозов после реконструктивных вмешательств на артериях таза и нижних конечностей. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2005;2:29-33.
21. *Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей*. Москва: 2019. 89 с.
22. Лазаренко ВА, Бобровская ЕА. Гипергомоцистеинемия и функциональное состояние эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей при артериальных реконструкциях. *Новости хирургии*. 2018;26(2):188-94. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.2.188>
23. Тишко ВВ, Шперлинг МИ, Фёдоров АС, Проскунов ДИ, Аболмасов ДВ, Лутык КМ, и др. Роль молекул клеточной адгезии и антипролиферативного покрытия в развитии рестеноза коронарного стента. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;1:30-41. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0003>
24. Yu J, Liu Y, Peng W, Xu Z. Serum VCAM-1 and ICAM-1 measurement assists for MACE risk estimation in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(10):e24685. <https://doi.org/10.1002/jcla.24685>
25. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:130. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>
26. Kotschy D, Kotschy M, Socha P, Masłowski L, Kwapisz J, Żuk N, et al. Selected endothelial hemostatic markers in patients with peripheral arterial disease after endovascular revascularization and restenosis formation. *Polish Postępy Hig Med Dosw*. 2015;69:905-12. <https://doi.org/10.5604/17322693.1164409>
20. Kuznetsov MR, Khaitov MR, Turkin PYU, Moskalenko EP, Pinegin BV. Rol' narusheniy gumoral'nogo i kletochnogo immuniteta v geneze stenoza sosit'ykh anastomozov posle rekonstruktivnykh vmeshatel'stv na arteriyakh taza i nizhnikh konechnostey [The role of disorders of humoral and cellular immunity in the genesis of vascular anastomosis stenosis after reconstructive interventions on the arteries of the pelvis and lower extremities]. *Grudnaya i serdечно-sosudistaya khirurgiya*. 2005;2:29-33.
21. *Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zabolevaniy arteriy nizhnikh konechnostey* [National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities]. Moscow, RF: 2019. 89 p.
22. Lazarenko VA, Bobrovskaya EA. Gipergomotsisteinemiya i funktsional'noe sostoyanie endoteliya u patsientov s obliteriruyushchim aterosklerozom nizhnikh konechnostey pri arterial'nykh rekonstruktsiyakh [Hyperhomocysteinemia and functional state of endothelium in patients with peripheral artery disease with arterial reconstructions]. *Novosti khirurgii*. 2018;26(2):188-94. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.2.188>
23. Tishko VV, Shperling MI, Fyodorov AS, Proskunov DI, Abolmasov DV, Lutsyk KM, et al. Rol' molekul kletochnoy adgezii i antiproliferativnogo pokrytiya v razvitii restenoza koronarnogo stenta [The role of cell adhesion molecules and anti-proliferative coating in the coronary stent restenosis]. *Ateroskleroz i dislipid-emii*. 2021;1:30-41. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0003>
24. Yu J, Liu Y, Peng W, Xu Z. Serum VCAM-1 and ICAM-1 measurement assists for MACE risk estimation in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(10):e24685. <https://doi.org/10.1002/jcla.24685>
25. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:130. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>
26. Kotschy D, Kotschy M, Socha P, Masłowski L, Kwapisz J, Żuk N, et al. Selected endothelial hemostatic markers in patients with peripheral arterial disease after endovascular revascularization and restenosis formation. *Polish Postępy Hig Med Dosw*. 2015;69:905-12. <https://doi.org/10.5604/17322693.1164409>

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лазаренко Виктор Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней Института непрерывного образования, ректор, Курский государственный медицинский университет

Researcher ID: G-8460-2013
Scopus ID: 7003836715
ORCID ID: 0000-0002-2069-7701
SPIN-код: 9751-0688
Author ID: 364370
E-mail: azaroks@mail.ru

Бобровская Елена Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней Института непрерывного образования, Курский государственный медицинский университет

Researcher ID: HSG-1347-2023
Scopus ID: 57201668227
ORCID ID: 0000-0003-3898-5522
SPIN-код: 9497-7358
Author ID: 276102
E-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru

Липатов Вячеслав Александрович, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и инновационному развитию, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии НИИ экспериментальной медицины, Курский государственный медицинский университет

Researcher ID: D-8788-2013
Scopus ID: 6603948707
ORCID ID: 0000-0001-6121-7412
SPIN-код: 1170-1189
Author ID: 197586
E-mail: drli@yandex.ru

И AUTHORS' INFORMATION

Lazarenko Viktor Anatolyevich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of the Institute of Continuing Education, Rector of Kursk State Medical University

Researcher ID: G-8460-2013
Scopus ID: 7003836715
ORCID ID: 0000-0002-2069-7701
SPIN: 9751-0688
Author ID: 364370
E-mail: azaroks@mail.ru

Bobrovskaya Elena Anatolyevna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases of the Institute of Continuing Education of Kursk State Medical University

Researcher ID: HSG-1347-2023
Scopus ID: 57201668227
ORCID ID: 0000-0003-3898-5522
SPIN: 9497-7358
Author ID: 276102
E-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru

Lipatov Vyacheslav Aleksandrovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Vice-Rector for Research and Innovative Development, Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Head of the Laboratory of Experimental Surgery and Oncology of the Research Institute of Experimental Medicine of Kursk State Medical University

Researcher ID: D-8788-2013
Scopus ID: 6603948707
ORCID ID: 0000-0001-6121-7412
SPIN: 1170-1189
Author ID: 197586
E-mail: drli@yandex.ru

Иванов Илья Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1, Курский государственный медицинский университет
 Researcher ID: Y-6224-2019
 Scopus ID: 12770405200
 ORCID ID: 0000-0003-4408-961X
 SPIN-код: 3122-8015
 Author ID: 217585
 E-mail: ivanov.is@mail.ru

Ivanov Ilya Sergeevich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Surgical Diseases № 1, Kursk State Medical University

Researcher ID: Y-6224-2019
 Scopus ID: 12770405200
 ORCID ID: 0000-0003-4408-961X
 SPIN: 3122-8015
 Author ID: 217585
 E-mail: ivanov.is@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Конфликт интересов: отсутствует

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Бобровская Елена Анатольевна

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней Института непрерывного образования, Курский государственный медицинский университет

305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3
 Тел.: +7 (910) 3194810
 E-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Bobrovskaya Elena Anatolyevna

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases of the Institute of Continuing Education of Kursk State Medical University

305041, Russian Federation, Kursk, Karl Marx street, 3
 Tel.: +7 (910) 3194810
 E-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЛаВА, ЛиВА
 Сбор материала: БЕА, ЛиВА
 Статистическая обработка данных: БЕА, ИИС
 Анализ полученных данных: ЛаВА, БЕА, ЛиВА, ИИС
 Подготовка текста: БЕА, ИИС
 Редактирование: ЛаВА, ЛиВА, ИИС
 Общая ответственность: ЛаВА

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: LaVA, LiVA
 Data collection: BEA, LiVA
 Statistical analysis: BEA, IIS
 Analysis and interpretation: LaVA, BEA, LiVA, IIS
 Writing the article: BEA, IIS
 Critical revision of the article: LaVA, LiVA, IIS
 Overall responsibility: LaVA

Поступила 31.03.23
Принята в печать 23.11.23

Submitted 31.03.23
Accepted 23.11.23