

Р.Е. КАЛИНИН, А.С. ПШЕННИКОВ, И.А. СУЧКОВ

РЕАЛИЗАЦИЯ ИШЕМИИ И РЕПЕРФУЗИИ В ХИРУРГИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»,
Российская Федерация

Цель. Изучить поведение молекулярных механизмов эндогенных ангиопротекторов стресс-лимитирующей системы NO-стресс-белков HSP70, и систему VEGF, как вариант долгосрочной адаптации к ишемии, в реконструктивно-восстановительной хирургии артерий нижних конечностей.

Материал и методы. По дизайну исследование открытое, проспективное, в параллельных группах, включает в себя 40 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. В зависимости от степени ишемии нижних конечностей и оперативной тактики все пациенты разделены на 4 группы: 1-я группа включила 10 пациентов с IIb-III стадиями, 2-я группа – 10 пациентов с IV стадией заболевания по классификации Fontaine, которым выполнены реконструкции PTFE-графтом. Десяти пациентам 3-й группы выполнены в экстренном порядке тромбэмболектомии на фоне кардиогенной неклапанной эмболии артерий нижних конечностей. В 4-ю группу (контрольную) вошли пациенты со IIb стадией заболевания, которым оперативное лечение не проводили в виду неудовлетворительного периферического русла либо отказа пациента от операции.

Результаты. В реализации ишемии и реперфузии (И/Р) динамика поведения HSP 70 сходна во всех операционных группах, что доказывает однотипную стрессовую реакцию на повреждение в независимости от степени ишемии. Повышение секреции изучаемых метаболитов является своеобразным защитным механизмом в реализации И/Р, а их снижение в послеоперационном периоде во многом объясняется степенью компенсации кровообращения. Интраоперационная травма эндотелия усугубляет течение эндотелиальной дисфункции, инактивируя синтез NO.

Заключение. Стресс-индуцибельные системы оксида азота и белков теплового шока совместно с фактором роста эндотелия сосудов формируют своеобразный «щит», своевременно ограничивая действие повреждающих ишемических и реперфузионных факторов.

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, белки теплового шока, оксид азота, фактор роста эндотелия сосудов, эндотелиальная дисфункция

Objectives. To study the molecular mechanisms of endogenic angioprotectors of stress-limiting system NO-heat shock proteins HSP70 and vascular endothelial growth factor system (VEGF) as a long-term adaptation variant to ischemia in lower limb reconstructive surgery.

Methods. According to the design the study is considered to be an open, prospective, in parallel groups, includes 40 patients with the obliterating lower limb atherosclerosis. The patients were divided into 4 groups according to the degree of the lower limb ischemia and the methods of operation: the 1st group – 10 patients according to Fontaine classification system (IIb-III stages) and the 2nd group – 10 patients (IV stage) who had undergone reconstructive surgery with polytetrafluoroethylene graft (PTFE); the 3rd group – 10 patients with cardiogenic nonvalvular embolism of lower extremity arteries undergone urgent embolectomy; group 4 – 10 patients (IIb stage) without arterial reconstruction due to poor distal runoff or patient's refusal to be operated on.

Results. In ischemia/reperfusion realization HSP70 dynamics was comparable in all patients undergone arterial reconstruction, i.e. stress reaction to damage was similar regardless of the extent of ischemia. Increased secretion of the studied metabolites may be regarded as a protective mechanism to ischemic/reperfusion injury. Increased secretion of the studied metabolites is considered as a kind of defense mechanism in the implementation of ischemia/reperfusion and their reduction in the postoperative period is largely due to the degree of circulatory compensation. Intraoperative endothelial injury deteriorated the course of the endothelial dysfunction by activating NO synthesis.

Conclusion. Stress-inducible NO and HSP70 systems combined with endothelial growth factor form a kind of “shield” which timely limits the impact of the damaging ischemic/reperfusion factors.

Keywords: ischemia, reperfusion, heat shock protein, nitric oxide, vascular endothelial growth factor, endothelial dysfunction

Novosti Khirurgii. 2015 Jan-Feb; Vol 23 (1): 51-56

Realization of Ischemia and Reperfusion in Surgery of Major Arteries of the Lower Limbs

R.E. Kalinin, A.S. Pshennikov, I.A. Suchkov

Введение

Необходимость изучения механизмов адаптации тканей к ишемии у пациентов с

облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) диктует ряд противоречий в сосудистой хирургии, нераскрытых с позиции доказательной медицины,

но часто встречающихся в нашей клинической практике. Ультразвуковая доплерометрия является объективным методом оценки артериальной недостаточности. Основным ориентиром в оценке регионарного кровообращения является такой инструментальный показатель как лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), регистрируемый в покое [1, 2]. Несомненно, данный показатель реально отражает состояние регионарной гемодинамики у конкретного пациента с окклюзионным поражением артерий нижних конечностей. Однако, как показывает практика, достаточно часто пациенты со сходными показателями ЛПИ, уровнем окклюзии и анамнестическими данными значительно отличаются между собой по продолжительности ходьбы, возникшей до появления болевого синдрома. Наши наблюдения и результаты исследования ряда авторов свидетельствуют о том, что данный признак не позволяет судить о толерантности пациента к ишемии [1, 2, 3]. Второй противоречивый момент — это «неудовлетворительный» результат реконструктивной операции, т.е. отсутствие увеличения безболевого ходьбы при условии адекватного восстановления магистрального кровотока. Нерешенным остается вопрос сосудистой хирургии — почему восстановления функционального статуса пациента не происходит, либо эффект от операции существенно не значим при технически правильной реконструкции магистральных артерий.

Реперфузия ткани, находящейся ранее в состоянии ишемии, хотя и является необходимой для предотвращения необратимых повреждений, вызывает ответную реакцию в микрососудах, которая очень сходна с процессом воспаления, то есть она приводит к повышению продукции активных форм кислорода и медиаторов воспаления, усилению адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов и увеличению проницаемости капилляров. Эти ответные реакции сосудов в сочетании с повреждением эндотелиальных клеток приводят к развитию реперфузионного повреждения, которое может вызывать не только функциональную перестройку тканей, но и их гибель [4, 5].

Механизм адаптации тканей к ишемии при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей (ОААНК) сложный, многокомпонентный, включающий клеточный (тканый) путь, формирование коллатерального русла (неоангиогенез), во многом зависит от функционального состояния эндотелия сосудов и выраженности эндотелиальной дисфункции, а так же от степени ише-

мии. Своеобразный механизм «клеточной» защиты к ишемии и реперфузии, возможно, можно представить через молекулярные механизмы эндогенных ангиопротекторов стресс-лимитирующей системы NO-стресс-белки HSP70, а систему VEGF — рассмотреть как вариант долгосрочной адаптации к ишемии [6, 7, 8, 9].

Сопряженное изучение всех этих процессов раскроет новый взгляд на адаптационные резервы при острой и хронической артериальной недостаточности и постоперационной реперфузии.

Цель. Изучить поведение молекулярных механизмов эндогенных ангиопротекторов стресс-лимитирующей системы NO-стресс-белков HSP70, и систему VEGF, как вариант долгосрочной адаптации к ишемии, в реконструктивно-восстановительной хирургии артерий нижних конечностей.

Материал и методы

По дизайну исследование открытое, проспективное, в параллельных группах, в которое вошли 40 пациентов: 36 мужчин и 4 женщины, средний возраст 63,8 лет. В зависимости от степени ишемии нижних конечностей и оперативной тактики все пациенты разделены на 4 группы: 1-я группа включила 10 пациентов с ОААНК IIб-III стадиями, 2-я группа — 10 пациентов с IV стадией ОААНК по классификации Fontaine, которым выполнены реконструкции PTFE-графтом. Десяти пациентам 3-ей группы выполнены в экстренном порядке тромбэмболэктомии на фоне кардиогенной неклапанной эмболии артерий нижних конечностей (таблица 1). В 4-ю группу (контрольную) вошли пациенты со IIб стадией ОААНК, которым оперативное лечение не проводили в виду неудовлетворительного периферического русла либо отказа пациента от операции. Группы были сопоставимы по гендерному составу. Из сопутствующих заболеваний у пациентов наиболее часто выявлены: ИБС (47,5%), гипертоническая болезнь (ГБ) (75%), хронический бронхит (45%), по сопутствующей патологии группы также были сопоставимы.

Абсолютный критерий включения пациентов в исследование — это одномоментная хирургическая коррекция магистрального русла, с компенсацией кровообращения в раннем послеоперационном периоде. Повторных госпитализаций пациентов в течение трех месяцев вследствие тромбоза шунта либо прогрессирования заболевания не зарегистрировано. Все пациенты получали традиционную кон-

Таблица 1

Распределение реконструктивно-восстановительных операций в исследуемых группах					
	БАБШ	БПШ/БПП PTFE-графт*	Аутовенозный шунт in situ*	Тромбэндартерэктомия из ОБА, ПБА	Эмболэктомия**
1-я группа	5	3		2	
2-я группа	4	4	2		
3-я группа					10

БАБШ – бифуркационное аорто-бедренное шунтирование, БПШ/БПП – бедренно-подколенное шунтирование/протезирование, ОБА – общая бедренная артерия, ПБА – поверхностная бедренная артерия; *- реконструкция выше щели коленного сустава, ** - во всех операциях использовался доступ к артериям в в/3 и н/3 бедра по линии Кена.

Таблица 2

Динамика изменений HSP70 в изучаемых группах (M±m)						
	V0 нг/мл	V1 1 сут. нг/мл	V2 2 сут. нг/мл	V3 10 сут. нг/мл	V4 1 мес. нг/мл	V5 3 мес. нг/мл
1-я группа	0,79±0,06*	1,13±0,05*	0,8±0,08*	0,77±0,07*	0,55±0,06*	0,42±0,03*
2-я группа	0,65±0,04*	0,98±0,06*	0,88±0,07*	0,39±0,05*	0,42±0,05*	0,43±0,02*
3-я группа	1,12±0,14*	1,21±0,09*	0,9±0,18*	0,82±0,09*	0,80±0,08*	0,38±0,03*
4-я группа	0,58±0,06	0,61±0,07	0,6±0,05	0,59±0,05	0,67±0,05	0,48±0,06

*Разница с контролем статистически значима. V0, V1, V2 и т.д. – порядковый номер/время визита пациента

сервативную терапию, согласно «Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей» (Москва, 2013), пациенты 3-ей группы – антикоагулянтную терапию по шкале CHA2DS2-VASc.

HSP70, NO оценивали во всех группах до оперативного вмешательства и после: 1, 2, 10 сутки, 1, 3 месяца, в контрольной группе 1, 2, 3 и 10-е сутки, 1 и 3 месяца. VEGF определяли как исходный параметр и через 3 месяца во всех группах. (Биологический материал – кровь, 96-ти луночные планшеты для иммуноферментного анализа – EKS 715 – Hsp70, KNG 0111 – VEGF; реактив Грисса для определения NO [10]).

Статистическая обработка данных проводилась посредством вычисления средней арифметической и ее ошибки (M±m). Наличие связи между явлениями устанавливали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs).

Работа выполнена в рамках работы над грантом президента РФ МК-1878.2014.7.

Результаты

Исходный уровень HSP 70 статистически

достоверно различался во всех операционных группах: 0,79±0,06 нг/мл, 0,65±0,04 нг/мл, 1,12±0,14 нг/мл (M±m, p≤0,05).

Однако динамика изменения показателя после операции сходна во всех группах: прирост к 1-ым суткам – 41%, 50%, 9% и тенденция к равномерному снижению в последующем послеоперационном периоде. К 10 суткам уровень HSP 70 уже ниже исходного уровня во всех группах. В четвертой группе статистически значимых изменений в установленные сроки не выявлено (таблица 2).

Другая тенденция прослеживается в изменении показателей NO в изучаемых группах (таблица 3).

Тенденция снижения изучаемого показателя прослеживается во всех операционных группах и остается стабильной в контрольной группе.

Пилотное изучение VEGF проводили с целью определить основные закономерности в изменениях маркеров неоангиогенеза в течение послеоперационного периода (таблица 4). VEGF избирательно стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, их предшественников и моноцитов, экспрессирующих рецепторы к нему, увеличивает сосудистую проницаемость, способствуя про-

Таблица 3

Динамика изменений NO в изучаемых группах (M±m)						
	V0 мкм/мл	V1 1 сут. мкм/мл	V2 2 сут. мкм/мл	V3 10 сут. мкм/мл	V4 1 мес. мкм/мл	V5 3 мес. мкм/мл
1-я группа	67,0±1,15*	63,1±1,05*	63,8±2,2*	59,3±1,07	62,2±25*	55,2±1,14
2-я группа	61,7±2,34*	67,2±3,01	56,6±1,72*	52,3±1,05	59,1±1,5	57,4±2,2
3-я группа	69,5±1,14*	49,5±2,2*	56,4±2,1*	54,7±1,9	54,7±1,67	55,6±2,03
4-я группа	56,0±2,36	53,9±1,3	52,5±1,5	55,4±2,05	53,8±1,97	59,6±2,01

*Разница с контролем статистически значима. V0, V1, V2 и т.д. – порядковый номер/время визита пациента

Таблица 4
Динамика изменений VEGF
в изучаемых группах (M±m)

	VEGF	
	V0 пк/мл	V5 3 мес. пк/мл
1-я группа	142,4±3,3	129,5±4,4
2-я группа	128,6±3,34*	127,4±2,21*
3-я группа	120,8±4,14*	133,3±3,93*
4-я группа	144,1±3,36	124,6±4,2

*Разница с контролем статистически значима. V0, V5 – номер/время визита пациента

потеванию белков плазмы в околососудистое пространство, которое необходимо для миграции эндотелиальных клеток, индуцирует экспрессию эндотелиальной NO-синтазы и образование NO, что способствует вазодилатации и стимулирует экспрессию протеаз, разрушающих связи между эндотелием и внеклеточным матриксом, что необходимо для направленной миграции клеток [7, 8].

Обсуждение

Анализируя тенденцию изменений HSP 70 надо отметить, что линии тренда изучаемых групп представляют собой параллельные линии с исходного уровня до 1 месяца после операции, а уже к третьему месяцу показатели приближаются к исходным значениям (рис.1): 0,42±0,03 нг/мл, 0,43±0,02 нг/мл, 0,38±0,03 нг/мл (M±m, p<0,05).

Реакция клеточной адаптации на острую ишемию превосходит хроническую, что подтверждается статистически достоверным превосходством гиперпродукции HSP 70 в 3-ей группе уже с момента госпитализации. Сниженная секреция HSP 70 у пациентов с IV стадией заболевания, возможно, предполагает истощенные адаптационные клеточные резервы

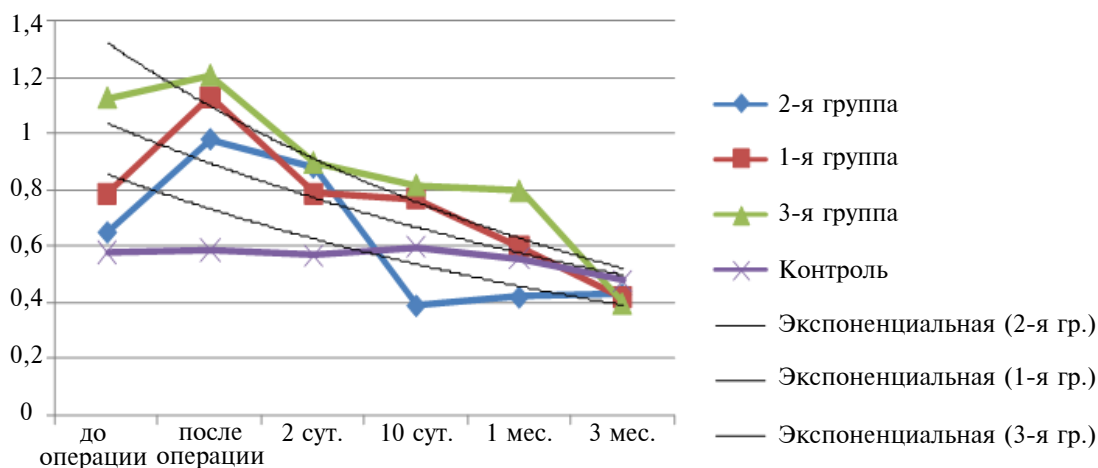
и, как следствие, некротические изменения дистальных отделов конечностей, определяя сильную корреляционную связь между количеством накопленного HSP70 и устойчивостью ткани к повреждению.

Во всех хирургических группах реперфузионный ответ направлен на повышение образования HSP 70 у 80% пациентов, тогда как клиническое подтверждение реперфузионного, постишемического синдромов выявлено только у 30% пациентов и носило только местный характер. Восстановление адаптационных механизмов клеточной адаптации к ишемическому и реперфузионному стрессу происходит только к третьему месяцу после реконструктивно-восстановительных операций на магистральных артериях, приближаясь к равномерному значению во всех операционных группах и группы контроля (0,42±0,03, 0,43±0,02, 0,38±0,03, 0,48±0,06 нг/мл).

Изменения метаболитов оксида азота на фоне оперативного лечения нельзя считать однозначным (рис. 2). Надо отметить, что в группе контроля значимых изменений не зафиксировано. Выявлено заметное снижение метаболитов NO в 1-й и 3-й группе на 4 и 20% соответственно, что связано с интраоперационной травмой эндотелия магистральной артерии вследствие катетерной тромбэмбоlectомии, эндартерэтомии и имплантации PTFE-графта в стенку артерии. Необратимое повреждение эндотелия приводит к нарушению его функции и, как следствие, усугублению эндотелиальной дисфункции, которое прослеживается в течение трехмесячного послеоперационного периода.

Парадоксальный ответ был выявлен у пациентов во 2-й группе. Повышение метаболитов NO отмечено на 12% к первым суткам, хотя объем операционной травмы был сопо-

Рис. 1. Изменения HSP70 в изучаемых группах (M±m)



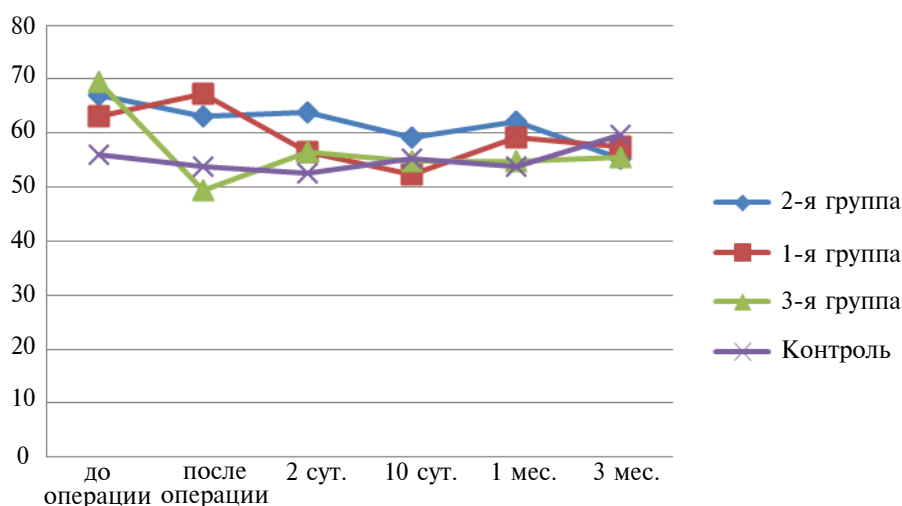


Рис. 2. Изменения NO в изучаемых группах (M±m)

ставим с другими группами. Данная динамика определена пациентами, у которых в качестве метода реконструкции было выполнено аутовенозное шунтирование «in situ». Прирост к первым суткам составил 100,86 мкм/мл до 132,44 мкм/мл, 33,36 мкм/мл до 43,76 мкм/мл, что превышает 30% в двух клинических наблюдениях. Данная реакция, возможно, обусловлена особенностями строения эндотелиоцитов венозной системы и их функционированием в условиях артериального кровотока. Представленные изменения нельзя назвать системными, а динамику внутри группы статистически достоверной. У остальных пациентов в этой группе с PTFE реконструкцией реакция на операционную травму сопоставима с другими группами и определена незначительным снижением NO (57,9 мкм/мл, 57,7 мкм/мл соответственно к первым суткам).

Анализируя изменения VEGF можно увидеть достоверную разницу показателя у пациентов с различными стадиями заболевания. Низкий уровень VEGF определяется у больных с критической ишемией ($128,6 \pm 3,34$, $127,4 \pm 2,21$ пк/мл во 2-й группе ($p \leq 0,05$) пациентов до операции и через 3 месяца) (таблица 4), что характеризует усиление у этих пациентов катаболических процессов на фоне депрессии ангиогенеза [7, 8]. Подобные изменения у этой группы пациентов носят стойкий, часто необратимый характер. Вышеуказанные изменения, свидетельствующие об угнетении функции микроциркуляторного русла, можно объединить под понятием «микроциркуляторная дисфункция». Микроциркуляторная дисфункция, с ее яркими морфофункциональными изменениями при хронической ишемии, вызванной облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, наряду с изменением

концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста, нарушением функционального состояния эндотелия являются важными показателями, указывающим на тяжесть поражения. Это определило тесную корреляционную зависимость у пациентов во 2-й группе между концентрациями VEGF – NO ($rs=0,69$), VEGF – HSP 70 ($rs=0,74$).

В 1, 2 и 4-й группах отмечена тенденция к снижению VEGF к третьему месяцу наблюдения на 9%, 1%, 13,6% соответственно, что может говорить об угнетении гуморальных факторов регуляции неоангиогенеза на фоне компенсации кровообращения (после артериальной реконструкции либо консервативной терапии), как проявление «отрицательной обратной связи».

Наиболее низкая концентрация эндотелиального фактора роста выявлена у пациентов с острой ишемией $120,8 \pm 4,14$ пк/мл ($p \leq 0,05$). Выступая в роли «долгосрочного» механизма адаптации VEGF не успевает реагировать в короткие сроки (время от момента начала заболевания до восстановления кровотока 12-16 часов у всех пациентов). Однако через три месяца наблюдения в данной группе показатель достоверно превосходил исходный уровень и уровень всех пациентов с хронической ишемией, несмотря на удовлетворительный операционный результат и составил $133,3 \pm 3,93$ пк/мл. Используя в своей клинической практике шкалу CHA2DS2-VASc, всем пациентам был присвоен высокий риск повторного тромбоэмболизма (4-6 баллов), что послужило основанием назначения антикоагулянтов, которые являются косвенными ингибиторами ангиогенеза [11]. Гиперпродукция VEGF, возможно, направлена на обратную активацию процессов ангиогенеза у данных пациентов.

Прогресс медицины неразрывно связан с научными достижениями в области молекулярной биологии. Стресс-индуцибельные системы оксида азота и белков теплового шока формирует своеобразный «щит», своевременно ограничивая действие повреждающих факторов (ишемия, реперфузия). Вектор формирования долгосрочной адаптации у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей после реконструктивно-восстановительных вмешательств на магистральных артериях направлен на стимуляцию процессов ангиогенеза, во многом определяемых эндотелиальным фактором роста, и профилактику миоинтимальной гиперплазии в зоне анастомоза.

Проблема изучения регуляции синтеза представленных метаболитов очень быстро из фундаментальной, академической сферы перешла в область теоретической и практической медицины. В целом стратегия на использование препаратов, влияющих на их содержание, является чрезвычайно многообещающей и активно разрабатывается в клиниках.

Выводы

1. В реализации И/Р динамика поведения HSP 70 сходна во всех операционных группах, что доказывает однотипную стрессовую реакцию на повреждение в независимости от степени ишемии.

2. Повышение секреции изучаемых метаболитов является своеобразным защитным механизмом в реализации И/Р, а их снижение в послеоперационном периоде во многом объясняется степенью компенсации кровообращения.

3. Интраоперационная травма эндотелия усугубляет течение эндотелиальной дисфункции, инактивируя синтез NO.

Источник поддержки: Работа выполнена в рамках гранта президента РФ МК-1878.2014.7.

Конфликтов интересов отсутствует

Калинин Р.Е., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Пшениников А.С., к.м.н., ассистент кафедры ангиологии, сосудистой и оперативной хирургии и

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая ангиология : рук. : в 2 т. / под ред. А. В. Покровского. – М. : Медицина, 2004. – Т. 2. – 888 с.
2. Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей // Ангиология и сосуд. хирургия. – 2013. – Т. 19. – Прил. – 67 с.
3. Trans-Atlantic Inter-Society Consensus // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2007. – Vol. 33. – Is. 1. – Suppl. – P. S1– S75.
4. Carden D. L. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury / D. L. Carden, D. N. Granger // J Pathol. – 2000 Feb. – Vol. 190, N 3. – P. 255–66.
5. Granger D. N. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury / D. N. Granger // Am J Physiol. – 1988 Dec. – Vol. 255, N 6. – Pt. 2. – P. H1269– H75.
6. Mutual exclusion of apoptosis and hsp70 in human vein intimal hyperplasia in vitro / F. Alcocer [et al.] // J Surg Res. – 2001 Mar. – Vol. 96, N 1. – P. 75–80.
7. Regulation of angiogenesis by oxygen and metabolism / P. Fraisl [et al.] // Dev Cell. – 2009 Feb. – Vol. 16, N 2. – P. 167–79.
8. The expression of Toll-like receptor 8 and its relationship with VEGF and Bcl-2 in cervical cancer / Y. Zhang [et al.] // Int J Med Sci. – 2014 Apr 16. – Vol. 11, N 6. – P. 608–13.
9. Киричук В. Ф. Дисфункция эндотелия / В. Ф. Киричук, П. В. Глыбочко, А. И. Пономарева. – Саратов : Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2008. – 129 с.
10. Фотоколориметрический метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. И. Звягина [и др.] // Астрах. мед. журн. – 2010. – Т. 5, № 1. – Прил. – С. 188–89.
11. Пальцев М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов, С. Е. Северин. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2003. – 288 с.

Адрес для корреспонденции

390048, Российская Федерация,
г. Рязань, ул. Стройкова, д. 96,
ГБОУ ВПО «Рязанский государственный
медицинский университет и
мени академика И.П. Павлова»,
кафедра ангиологии, сосудистой, оперативной
хирургии и топографической анатомии,
тел. моб: +7 910 900-95-23,
e-mail: Pshennikov1610@rambler.ru,
Пшениников Александр Сергеевич

Сведения об авторах

топографической анатомии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Сучков И.А., д.м.н., доцент кафедры ангиологии, сосудистой и оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Поступила 30.09.2014 г.