

doi: 10.18484/2305-0047.2021.4.420

Р.Е. КАЛИНИН, И.А. СУЧКОВ, А.В. ЩУЛЬКИН,  
Э.А. КЛИМЕНТОВА, А.А. ЕГОРОВ



## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПОКАЗАТЕЛИ АПОПТОЗА СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Рязанский государственный медицинский университет, г. Рязань,  
Российская Федерация

**Цель.** Оценка уровня белков апоптоза Bcl-2 и Bax до и после открытых сосудистых реконструкций и рентгенэндоваскулярных интервенций у пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

**Материал и методы.** В исследование было включено 40 пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей с III-IV стадией заболевания, которым были проведены открытые операции – группа А, и 40 пациентов, которым проводились эндоваскулярные интервенции – группа В. В сыворотке крови были подвергнуты анализу два белка апоптоза: Bax и Bcl-2 – исходно до оперативного лечения, на 1-е сутки и через 1 месяц. Референтные значения исследуемых показателей определялись у 40 здоровых добровольцев.

**Результаты.** Исходные значения белка Bax – 27,1 нг/мл ( $p < 0,001$ ) были повышены у пациентов группы А при сниженных значениях белка Bcl-2 – 4,4 нг/мл ( $p = 0,00008$ ) у пациентов группы В по сравнению со значениями здоровых добровольцев (16,5 нг/мл, 5,3 нг/мл соответственно). На 1-е сутки после вмешательств у пациентов оперативных групп наблюдалась тенденция к повышению показателя Bax до значений 35,6 нг/мл ( $p < 0,001$ ) в группе А, 25,6 нг/мл ( $p < 0,001$ ) – в группе В. К концу 1-го месяца у пациентов группы А был повышен Bax ( $p < 0,001$ ) до 28 нг/мл и снижен Bcl-2 ( $p = 0,039$ ) до 3,0 нг/мл по сравнению с исходными значениями, у пациентов группы В повышено значение только белка Bax – 23,9 нг/мл ( $p < 0,001$ ).

**Заключения.** Открытое и эндоваскулярное вмешательство на артериях нижних конечностей приводит к активации проапоптотического белка Bax на 1-е сутки после операции. Открытая реконструкция приводит к большему повышению проапоптотического потенциала в послеоперационном периоде в сравнении с эндоваскулярным вмешательством в виде повышенных значений белка Bax и сниженных значений Bcl-2 к концу первого месяца.

*Ключевые слова:* апоптоз, атеросклероз периферических артерий, белки апоптоза, Bcl-2, Bax

**Objective.** Assessment of apoptosis proteins Bcl-2 and Bax indices before and after the open vascular reconstructions and X-ray endovascular interventions in patients with the peripheral atherosclerosis of the arteries of the lower extremities.

**Methods.** The study included patients ( $n=40$ ) with the peripheral atherosclerosis of the lower extremities arteries (stage III-IV) disease who underwent open surgery – group A, and patients ( $n=40$ ) who underwent endovascular interventions – group B. Two apoptosis proteins were analyzed in blood serum: Bax and Bcl-2 initially before surgery, on the 1<sup>st</sup> day and after 1 month. The reference values of the studied parameters were determined in 40 healthy volunteers.

**Results.** Initial Bax protein index – 27.1 ng / ml ( $p < 0,001$ ) were elevated in patients of group A and reduced Bax protein – 4.4 ng / ml ( $p = 0.00008$ ) in patients of group B compared with indices of healthy volunteers (16.5 ng / ml, 5.3 ng / ml, respectively). On the 1<sup>st</sup> day after the interventions in the patients of the operative groups there was an increasing tendency for Bax index to 35.6 ng / ml ( $p < 0.001$ ) – group A, to 25.6 ng/ml ( $p < 0.001$ ) – group B. By the end of 1<sup>st</sup> month, Bax was increased to 28 ng/ml ( $p < 0.001$ ) in patients of group A and Bcl-2 was reduced to 3.0 ng / ml ( $p = 0.039$ ) compared to the initial indices; in patients of group B, only protein Bax – 23.9 ng / ml ( $p < 0.001$ ) was increased.

**Conclusion.** Open and endovascular intervention on the arteries of the lower extremities leads to the activation of the pro-apoptotic protein Bax on the 1<sup>st</sup> day after surgery. In the postoperative period the open reconstruction leads to an evaluation of the pro-apoptotic potential in comparison with endovascular intervention in the form of increasing Bax protein and reducing Bcl-2 by the end of the first month.

*Keywords:* apoptosis, peripheral arterial atherosclerosis, apoptosis proteins, Bc-12, Bax

Novosti Khirurgii. 2021 Aug-Sep; Vol 29 (4): 420-425

The articles published under CC BY NC-ND license

Influence of Various Surgical Interventions on Vascular Wall Apoptosis  
Indices in Patients with Atherosclerosis of Peripheral Arteries

R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.V. Schulkin, E.A. Klimentova, A.A. Egorov



### Научная новизна статьи

Впервые у пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей со III-IV стадией заболевания была изучена динамика изменений маркеров апоптоза Bcl-2 и Bax в различные сроки после

оперативных вмешательств. Было установлено, что открытое оперативное вмешательство приводит к большему повышению проапоптотического потенциала в виде повышения белка Вах на 1-е сутки и через 1 месяц при сниженных значениях Bcl-2 к концу 1-го месяца по сравнению с эндоваскулярными операциями.

#### What this paper adds

The dynamics of changes markers Bcl-2 and Вах in apoptosis at different periods after surgery has been firstly studied in patients with atherosclerosis of peripheral arteries (stage III-IV) of the lower extremities. It has been found that the open surgery leads to a sufficient evaluation of the proapoptotic potential, i.e. the increasing Вах protein index on the 1<sup>st</sup> day and by the end of 1<sup>st</sup> month with reducing Bcl-2 index by the end of 1<sup>st</sup> month compared with the endovascular intervention.

#### Введение

В настоящее время в Российской Федерации прослеживается тенденция роста оперативных вмешательств, выполняемых на магистральных артериях нижних конечностей [1]. Результаты оперативных вмешательств, как открытых, так и эндоваскулярных, поразительны, но проблемы послеоперационных осложнений остаются весьма злободневны. Рестеноз зоны реконструкции является одним из главных послеоперационных осложнений, в основе которого лежит развитие гиперплазии неоинтимы в зоне сосудистого имплантата [2, 3].

Апоптоз клеток лежит в основе процесса ремоделирования сосудистой стенки, происходящего во время развития и прогрессирования атеросклеротического поражения [4]. Согласно современным представлениям, апоптоз протекает во всех клетках атеросклеротической бляшки. Чаще всего апоптоз происходит в макрофагах, что позволяет думать об участии этих клеток в его запуске. Значение апоптоза в патогенезе атеросклероза двойственно. С одной стороны, апоптотическая гибель клеток внутри атеросклеротической бляшки ослабляет ее фиброзную покрывку, что приводит в последующем к ее разрыву. С другой стороны, из-за гибели клеток, участвующих в воспалительном ответе, уменьшается синтез металлопротеиназ, что способствует стабилизации бляшки [5].

Белки семейства Bcl-2 могут выступать как в качестве ингибитора, так и индуктора апоптоза в клетках сосудистой стенки и локализуются в митохондриальной мембране. Выделяют две подгруппы белков семейства Bcl-2. Первая подгруппа включает противоапоптотические белки, такие как Bcl-2, Bcl-x, Mcl-1 и др.; белки второй подгруппы запускают апоптоз: Вах, Вак, Vad и др. [6, 7].

В многочисленных проведенных исследованиях на животных изучали содержание Bcl-2 и Вах в артериальной стенке при различных стадиях атеросклеротического поражения. На моделях с кроликами была описана повышенная экспрессия проапоптотических маркеров в нестабильных атеросклеротических бляшках

[8, 9, 10]. Полученные результаты проведенных исследований противоречивы, а у пациентов с периферическим атеросклерозом изучены недостаточно. На сегодняшний день в мировой литературе все еще недостаточно изучен вопрос, как апоптоз клеток влияет на развитие и прогрессирование атеросклероза, развитие рестеноза области оперативного вмешательства и как различные варианты операций на сосудах влияют на уровень белков апоптоза.

**Цель.** Оценить уровень белков апоптоза Bcl-2 и Вах у пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей с III-IV стадией заболевания до и после различных видов хирургического лечения.

#### Материал и методы

В исследование было включено 40 пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей с III-IV стадией заболевания по классификации А.В. Покровского-Фонтейна, которым были проведены открытые операции – группа А, и 40 пациентов, которым проводились эндоваскулярные интервенции на артериях аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов – группа В. Средний возраст пациентов группы А составил 65,3 [57,2; 73,4], количество мужчин – 35 (87,5%), средний возраст группы В 67,1 [61; 73,2] года ( $p=0,9$ ), количество мужчин 34 (85%) ( $p=0,75$ ). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Для определения референтных значений исследуемых показателей в исследование были включены 40 здоровых добровольцев. Средний возраст составил  $65,4 \pm 7,3$  года, количество мужчин – 30 (75%). Оперативные группы А и В были сопоставимы по полу ( $p=0,42$ ,  $p=0,59$  соответственно), и возрасту ( $p=0,24$ ,  $p=0,39$  соответственно) с контрольной группой.

В сыворотке крови были проанализированы два показателя апоптоза: белки Вах и Bcl-2. Образцы венозной крови у пациентов оперативных групп были взяты до, на 1-е сутки и через 1 месяц после хирургического лечения.

Через 1 и 3 месяца все пациенты прошли дуплексное сканирование (УЗДС) артерий нижних конечностей.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов групп А и В			
Стадия хронической ишемии нижних конечностей			р
Показатель, единицы измерения	Группа А	Группа В	
III ст., n (%)	18 (45%)	17 (42,5%)	0,8
IV ст., n (%)	22 (55%)	23 (57,5%)	
Исходная ангиографическая характеристика			
Аорто-подвздошный сегмент, n (%)	20 (50%)	12 (30%)	0,73
Бедренно-подколенный сегмент, n (%)	20 (50%)	28 (70%)	
Сопутствующая патология			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	12 (30%)	16 (40%)	0,81
Артериальная гипертензия, n (%)	26 (65%)	28 (70%)	
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	12 (30%)	16 (40%)	

р – статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ )

В сыворотке крови количество белков Bcl2 (Human Bcl-2 ELISA Kit, «Thermo Fisher Scientific», Китай) и Вах (Enzyme – Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit For Bcl-2 Associated X Protein (Вах) «Cloud – Clone Corp», Китай) определяли методом ИФА коммерческими наборами.

### Статистика

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0. В связи с отклонением от нормального распределения данных (использовался критерий Шапиро-Уилка,  $p < 0,01$ ) для дальнейшего анализа применялись непараметрические тесты. При множественных сравнениях связанных совокупностей применялся критерий Фридмана и апостериорные тесты с использованием критерия Уилкоксона, несвязанных – критерий Краскелла-Уоллиса и апостериорные тесты с использованием критерия Манна-Уитни, в качестве корреляционного использовался тест Спирмена. Во всех случаях применялась поправка Бонферрони. Критический уровень значимости –  $p < 0,05$ .

### Результаты

Через 3 месяца первичная проходимость для групп А и В составила 95% (38 пациентов) и 97,5% (39 пациентов) соответственно. По данным УЗДС артерий зоны реконструкций проходимы, гемодинамически значимых стенозов не обнаружено.

Исходные значения белка Вах ( $p < 0,001$ ) у пациентов группы А были повышены, а значения Bcl-2 снижены ( $p = 0,056$ ), но достоверно незначимо по сравнению со значениями здоровых добровольцев. На 1-е сутки произошло значимое увеличение количества Вах ( $p < 0,001$ )

на фоне неизменённых значений белка Bcl-2 ( $p = 0,874$ ) по сравнению с исходными значениями. К концу 1-го месяца после вмешательства наблюдалось снижение значений показателей Bcl-2 ( $p = 0,003$ ) и Вах ( $p < 0,001$ ) по сравнению со значениями на 1-е сутки, при этом количество Вах ( $p < 0,001$ ) оставалось повышенным, а значения Bcl-2 ( $p = 0,039$ ) сниженными по сравнению с исходными значениями (таблица 2).

У пациентов группы В исходные значения белка Bcl-2 ( $p = 0,00008$ ) были снижены, а Вах ( $p = 0,261$ ) повышен, но достоверно незначимо по сравнению со значениями здоровых добровольцев. На 1-е сутки после операции произошло повышение двух показателей апоптоза, но достоверно значимо только для Вах ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными значениями. К концу 1-го месяца значения после значений Bcl-2 не отличались от исходных ( $p > 0,05$ ), а уровень Вах, несмотря на незначительное снижение ( $p = 0,521$ ), остался выше исходных значений ( $p < 0,001$ ) (таблица 2).

Проведенный статистический анализ выявил обратную корреляционную связь между значениями Bcl-2 и Вах через 1 месяц после хирургического лечения у пациентов группы А ( $r = -0,540$ ,  $p < 0,0001$ ) и исходными показателями у пациентов группы В ( $r = -0,554$ ,  $p < 0,0001$ ).

У пациентов группы А уровень Вах был выше такового у пациентов группы В на 1-е сутки после операции ( $p < 0,001$ ) и через 1 месяц ( $p = 0,0001$ ) при сниженном значении Bcl-2 ( $p = 0,002$ ) к концу первого месяца.

### Обсуждение

Повышение исходного уровня проапоптотического белка Вах при сниженном уровне антиапоптотического белка Bcl-2 у пациентов оперативных групп свидетельствует об активации системы апоптоза у пациентов с III и IV

**Динамика изменения белков Vcl-2 и Вах у пациентов групп А и В**

Показатель	Vcl-2	Вах
	Me [ Q1-Q4 ]	
	Значения группы здоровых добровольцев	
Исходные значения	5,3 [ 5,0; 5,8 ]	16,5 [ 15,3; 17,1 ]
	Значения пациентов группы А	
Исходные значения	4,9 [ 1,25; 7,08 ]	27,1 [ 22,2; 30,4 ]
Значения на 1-е сутки	5,1 [ 0,9; 9,2 ]	35,6 [ 26,7; 41,4 ]
Значения к концу 1-го месяца	3,0 [ 1,1; 5,4 ]	28 [ 23,2; 40,8 ]
	Значения пациентов группы В	
Исходные значения	4,4 [ 3,4; 4,6 ]	18,3 [12,8; 20,4 ]
Значения на 1-е сутки	5,2 [ 1,3; 6,3 ]	25,6 [ 19,6; 29,9 ]
Значения к концу 1-го месяца	4,4 [ 1,8; 8,2 ]	23,9 [ 15,5; 32,2 ]

стадией заболевания. Повышение количества маркеров митохондриального пути апоптоза на более поздней стадии поражения связано с сильной воспалительной реакцией в атеросклеротической бляшке, неэффективным удалением гибнущих клеток развитием последующего вторичного некроза [11, 12].

Повышение белка Вах на 1-е сутки после операции у пациентов групп А и В связано с тем, что повреждение сосудистой стенки вызывает как пролиферацию и миграцию ГМК, так и активацию белков апоптоза. Это согласуется с результатами исследований на животных моделях. L. Wan et al. [13] показали, что максимальное повышение количества маркеров апоптоза было обнаружено на 1-3-й день послеоперационного периода, тогда как маркеры пролиферации и миграции клеток достигли своих пиковых значений к концу первой недели. К концу первого месяца, несмотря на то, что произошло восстановление магистрального кровотока и наблюдалось снижение проапоптотического маркера Вах, он все равно сохранил свои повышенные значения по сравнению с исходными. На наш взгляд, необходимо дальнейшее более длительное наблюдение за данными пациентами для выявления взаимосвязей между исследуемыми маркерами и развитием рестеноза зоны вмешательства, прогрессированием атеросклероза в послеоперационном периоде.

Выявленную обратную корреляционную связь между Вах и Vcl-2 можно объяснить следующим образом: белок Vcl-2 является ингибитором апоптоза, а Вах — индуктором, который после получения соответствующего сигнала подвергается конформационным изменениям и перемещается в мембрану митохондрии и вызывает образование апоптотических телец [14].

Более высокие значения показателей белка Вах как на 1-е сутки, так и через 1 месяц на фоне сниженного количества антиапоптотического белка Vcl-2 к концу 1-го месяца доказы-

вают, что открытое вмешательство на артериях нижних конечностей наносит большую травму сосудистой стенке, чем эндоваскулярные реконструкции.

### Заключение

Открытое и эндоваскулярное вмешательство на артериях нижних конечностей приводят к активации проапоптотического белка Вах на 1-е сутки после операции. Открытая реконструкция приводит к большему повышению проапоптотического потенциала в послеоперационном периоде в сравнении с эндоваскулярным вмешательством в виде повышенных значений белка Вах и сниженных значения Vcl-2 к концу первого месяца.

### Финансирование

Работа выполнена за счет внебюджетных средств Рязанского медицинского университета.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Этические аспекты

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (выписка №7 от 03.03.2020).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алекян БГ, Покровский АВ, Карапетян НГ, Ревишвили АШ. Современные тенденции развития хирургического и эндоваскулярного лечения больных с артериальной патологией. *Ангиология и Сосудистая Хирургия*. 2019;25(4):55-63. <http://www.angiolsurgery.org/magazine/2019/4/5.htm>
2. Батыралиев ТА, Фетцер ДВ, Сидоренко БА,

Бодурогля Я, Докумачи Б, Беленков ЮН. Влияние дизайна стандартных металлических стентов на гиперплазию неоинтимы и рестеноз. *Кардиология*. 2014;54(2):75-78.

3. Стрельникова ЕА, Трушкина ПЮ, Сувор ИЮ, Короткова НВ, Мжаванадзе НД, Деев РВ. Эндотелий in vivo и in vitro. Часть I: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры. *Наука Молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):450-65. doi:10.23888/HMJ201973450-465

4. Егорова ИЭ, Бахтаирова ВИ, Сулова АИ. Молекулярные механизмы апоптоза, вовлеченные в развитие различных патологических процессов. *Инновационные Технологии в Фармации*. 2019;(6):108-14. <https://elibrary.ru/item.asp?id=38363905>

5. Clarke MC, Littlewood TD, Figg N, Maguire JJ, Davenport AP, Goddard M, Bennett MR. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration. *Circ Res*. 2008 Jun 20;102(12):1529-38. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.175976

6. Kutuk O, Basaga H. Bcl-2 protein family: implications in vascular apoptosis and atherosclerosis. *Apoptosis*. 2006 Oct;11(10):1661-75. doi: 10.1007/s10495-006-9402-7

7. Hockings C, Alsop AE, Fennell SC, Lee EF, Fairlie WD, Dewson G, Kluck RM. Mcl-1 and Bcl-xL sequestration of Bak confers differential resistance to BH3-only proteins. *Cell Death Differ*. 2018 Mar;25(4):721-34. doi: 10.1038/s41418-017-0010-6

8. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1998 Jun 16;97(23):2307-15. doi: 10.1161/01.cir.97.23.2307

9. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation*. 1995 Jun 1;91(11):2703-11. doi: 10.1161/01.cir.91.11.2703.

10. Spiguel LR, Chandiwala A, Vosicky JE, Weichselbaum RR, Skelly CL. Concomitant proliferation and caspase-3 mediated apoptosis in response to low shear stress and balloon injury. *J Surg Res*. 2010 Jun 1;161(1):146-55. doi: 10.1016/j.jss.2008.11.001

11. Walsh K, Smith RC, Kim HS. Vascular cell apoptosis in remodeling, restenosis, and plaque rupture. *Circ Res*. 2000 Aug 4;87(3):184-88. doi: 10.1161/01.res.87.3.184

12. Владимирская ТЭ, Швед ИА, Демидчик ЮЕ. Соотношение экспрессии белков BCL-2 и BAX в стенке коронарных артерий, пораженных атеросклерозом. *Изв НАН Беларуси. Сер Мед Наук*. 2015;(4):51-55. [https://vestimed.belnauka.by/jour/article/view/213?locale=ru\\_RU](https://vestimed.belnauka.by/jour/article/view/213?locale=ru_RU)

13. Wan L, Dai SH, Lai SQ, Liu LQ, Wang Q, Xu H, Wang WJ, Liu JC. Apoptosis, proliferation, and morphology during vein graft remodeling in rabbits. *Genet Mol Res*. 2016 Oct 5;15(4). doi: 10.4238/gmr.15048701

14. Калинин РЕ, Сучков ИА, Климентова ЭА, Егоров АА, Поваров ВО. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Рос Мед-Биол Вестн им Акад ИП Павлова*. 2020;28(1):79-87. doi:10.23888/PAVLOVJ202028179-87

## REFERENCES

1. Alekian BG, Pokrovskii AV, Karapetian NG, Rezhivilii ASH. Sovremennye tendentsii razvitiia khirurgicheskogo i endovaskuliarnogo lecheniia bol'nykh s arterial'noi patologiei. *Angiologiya i Sosudistaiia Khirurgiia*. 2019;25(4):55-63. <http://www.angiologiya.org/magazine/2019/4/5.htm> (In Russ.)

2. Batyraliev TA, Fettser DV, Sidorenko BA, Boduroglu Y, Dokumaci B. Effect of design of standard metallic stents on neointimal hyperplasia and restenosis. *Kardiologiya*. 2014;54(2):75-78. (n Russ.)

3. Strel'nikova EA, Trushkina PIu, Surov Iiu, Korotkova NV, Mzhavanadze ND, Deev RV. Endothelium in vivo and in vitro. Part I: histogenesis, structure, cytophysiology and key markers. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):450-65. doi:10.23888/HMJ201973450-465 (n Russ.)

4. Egorova IE, Bakhtairova VI, Suslova AI. Molecular mechanisms of apoptosis involved in the development of different pathological processes *Innovatsionnye Tenokhlogii v Farmatsii*. 2019;(6):108-14. <https://elibrary.ru/item.asp?id=38363905> (n Russ.)

5. Clarke MC, Littlewood TD, Figg N, Maguire JJ, Davenport AP, Goddard M, Bennett MR. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration. *Circ Res*. 2008 Jun 20;102(12):1529-38. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.175976

6. Kutuk O, Basaga H. Bcl-2 protein family: implications in vascular apoptosis and atherosclerosis. *Apoptosis*. 2006 Oct;11(10):1661-75. doi: 10.1007/s10495-006-9402-7

7. Hockings C, Alsop AE, Fennell SC, Lee EF, Fairlie WD, Dewson G, Kluck RM. Mcl-1 and Bcl-xL sequestration of Bak confers differential resistance to BH3-only proteins. *Cell Death Differ*. 2018 Mar;25(4):721-34. doi: 10.1038/s41418-017-0010-6

8. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1998 Jun 16;97(23):2307-15. doi: 10.1161/01.cir.97.23.2307

9. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation*. 1995 Jun 1;91(11):2703-11. doi: 10.1161/01.cir.91.11.2703.

10. Spiguel LR, Chandiwala A, Vosicky JE, Weichselbaum RR, Skelly CL. Concomitant proliferation and caspase-3 mediated apoptosis in response to low shear stress and balloon injury. *J Surg Res*. 2010 Jun 1;161(1):146-55. doi: 10.1016/j.jss.2008.11.001

11. Walsh K, Smith RC, Kim HS. Vascular cell apoptosis in remodeling, restenosis, and plaque rupture. *Circ Res*. 2000 Aug 4;87(3):184-88. doi: 10.1161/01.res.87.3.184

12. Vladimirskaya TE, Shved IA, Demidchik YuE. Ratio of expression of the Bcl-2 and Bax proteins in the atherosclerotic coronary artery wall. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical Series*. 2015;(4):51-55. [https://vestimed.belnauka.by/jour/article/view/213?locale=ru\\_RU](https://vestimed.belnauka.by/jour/article/view/213?locale=ru_RU) (In Russ.)

13. Wan L, Dai SH, Lai SQ, Liu LQ, Wang Q, Xu H, Wang WJ, Liu JC. Apoptosis, proliferation, and morphology during vein graft remodeling in rabbits. *Genet Mol Res*. 2016 Oct 5;15(4). doi: 10.4238/gmr.15048701

14. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A., et al. Apoptosis in vascular pathology: present and future. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(1):79-87. doi: 10.23888/PAVLOVJ202028179-87 (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции**

390026, Российская Федерация,  
г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9,  
Рязанский государственный медицинский  
университет, кафедра сердечно-сосудистой,  
рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии  
и топографической анатомии,  
тел.: +7 903836-24-17,  
e-mail: Suchkov\_med@mail.ru,  
Сучков Игорь Александрович

**Сведения об авторах**

Калинин Роман Евгеньевич, д.м.н., профессор,  
ректор, заведующий кафедрой сердечно-сосуди-  
стой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хи-  
рургии и топографической анатомии, Рязанский  
государственный медицинский университет имени  
академика И.П. Павлова, г. Рязань, Российская  
Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Сучков Игорь Александрович, д.м.н., доцент, про-  
ректор по научной работе и инновационному раз-  
витию, профессор кафедры сердечно-сосудистой,  
рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии  
и топографической анатомии, Рязанский госу-  
дарственный медицинский университет имени  
академика И.П. Павлова, г. Рязань, Российская  
Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Шулькин Алексей Владимирович, д.м.н., профес-  
сор кафедры фармакологии с курсом фармации  
факультета дополнительного профессионального  
образования, Рязанский государственный медицин-  
ский университет имени академика И. П. Павлова,  
г. Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Климентова Эмма Анатольевна, соискатель кафе-  
дры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскуля-  
рной, оперативной хирургии и топографической  
анатомии, Рязанский государственный медицин-  
ский университет имени академика И.П. Павлова,  
г. Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-4855-9068>

Егоров Андрей Александрович д.м.н., доцент ка-  
федры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскуля-  
рной, оперативной хирургии и топографической  
анатомии, Рязанский государственный медицин-  
ский университет имени академика И.П. Павлова, г.  
Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-0768-7602>

**Информация о статье**

*Поступила 23 июля 2020 г.*

*Принята в печать 9 августа 2021 г.*

*Доступна на сайте 1 сентября 2021 г.*

**Address for correspondence**

390026, Russian Federation,  
Ryazan, Vysokovolttnaya Str., 9,  
Ryazan State Medical University,  
the Department of Cardiovascular,  
X-ray Endovascular,  
Operative Surgery and Topographic Anatomy,  
tel.: +7 903836-24-17,  
e-mail: Suchkov\_med@mail.ru,  
Suchkov Igor A.

**Information about the authors**

Kalinin Roman E., MD, Professor, Rector, Head of  
the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular,  
Operative Surgery and Topographic Anatomy, I.P.  
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan,  
Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Suchkov Igor A., MD, Professor, Vice-Rector for  
Research and Innovative Development, Professor of  
the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular,  
Operative Surgery and Topographic Anatomy, I.P.  
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan,  
Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Shchul'kin Aleksey V., MD, Associate Professor of  
the Department of Pharmacology with the Course  
of Pharmacy of Continuing Professional Education  
Faculty, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University,  
Ryazan, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Klimentova Emma A., PhD, Post-Graduate Student of  
the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular,  
Operative Surgery and Topographic Anatomy, I.P.  
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan,  
Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-4855-9068>

Egorov Andrey A., MD, Associate Professor of the  
Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular,  
Operative Surgery and Topographic Anatomy, I.P.  
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan,  
Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-0768-7602>

**Article history**

*Arrived: 23 July 2020*

*Accepted for publication: 9 August 2021*

*Available online: 1 September 2021*