

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



## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО И ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРОВ РОСТА НА РАЗВИТИЕ РЕСТЕНОЗА ЗОНЫ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань,  
Российская Федерация

**Цель.** Комплексная оценка влияния показателей васкулоэндотелиального фактора роста А 165 и тромбоцитарного фактора роста на риск развития рестеноза зоны реконструкции в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с заболеванием периферических артерий.

**Материал и методы.** В исследование было включено 47 пациентов с заболеванием периферических артерий со IIБ-III стадией заболевания, которые подвергались открытым вмешательствам. В сроки непосредственно до операции, в первые часы, 1, 7 и 30-е сутки после операции производилось определение количества васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF А 165) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF) в сыворотке крови. В случае развития рестеноза зоны вмешательства интраоперационно забирался участок сосудистой стенки с рестенозом для последующей оценки значений исследуемых биомаркеров методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** В первые часы и на первые сутки после операции количество VEGF А 165 у пациентов с рестенозом было в 2,2 и 1,8 раза соответственно снижено в сравнении с его значениями у пациентов без данного осложнения ( $p < 0,01$ ). К концу первой недели значения PDGF были в 1,4 раза больше у пациентов с рестенозом зоны вмешательства, чем у пациентов без рестеноза ( $p < 0,01$ ). Разница между сравниваемыми группами в указанный промежуток времени по показателю VEGF А 165 составляла 85% ( $p < 0,01$ ). К концу первого месяца у пациентов с рестенозом сохранился повышенный уровень маркера PDGF ( $p < 0,01$ ) на фоне сниженных значений VEGF А 165 ( $p = 0,02$ ) по сравнению с пациентами без данного осложнения.

**Выводы.** Значения VEGF А 165 на первые часы можно использовать в качестве прогностического маркера развития рестеноза зоны реконструкции после выполненных открытых вмешательств на артериях нижних конечностей.

*Ключевые слова:* реэндотелизация, атеросклероз, VEGF А 165, PDGF, гомогенат сосудистой стенки

**Objective.** Comprehensive assessment of the influence of vasculoendothelial growth factor А 165 and platelet-derived growth factor (PDGF) on the risk of development of reconstruction zone restenosis being one of the main postoperative complications in the remote postoperative period in patients with peripheral arterial disease.

**Methods.** The study included patients ( $n=47$ ) with peripheral arterial disease (stage IIБ-III) underwent the open interventions. In the period immediately prior the operation, in the first hours, and then on the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> days after the operation, the amount of vasculoendothelial growth factor (VEGF А 165) and platelet-derived growth factor (PDGF) in the blood serum has been determined. In cases of the restenosis development of the intervention zone, a vascular wall sample with restenosis was taken intraoperatively for the subsequent examination of the studied biomarkers by enzyme immunoassay.

**Results.** In the first hours and on the first day after surgery, the amount of VEGF А 165 in patients with restenosis was 2.2 fold and 1.8 fold, respectively, reduced in comparison with its values in patients without this complication ( $p < 0.01$ ). By the end of the first week, the PDGF values ( $p < 0.01$ ) were 1.4 fold higher in patients with restenosis of the intervention zone than in patients without restenosis. The difference between the compared groups in the indicated period of time in terms of VEGF А 165 was 85% ( $p < 0.01$ ). By the end of the first month, in patients with restenosis an increased level of the PDGF marker ( $p < 0.01$ ) retained against the background of decreased VEGF А 165 values ( $p = 0.02$ ) compared with patients without this complication.

**Conclusion.** VEGF А 165 values for the first hours is considered to be used as a prognostic marker for the restenosis development of the reconstruction zone after open lower extremity vascular interventions.

*Keywords:* re-endothelialization, atherosclerosis, VEGF А 165, PDGF, vascular wall homogenate

Novosti Khirurgii. 2022 Jul-Aug; Vol 30 (4): 331-339

The articles published under CC BY NC-ND license

Comprehensive Assessment of Endothelial and Platelet-Derived Growth Factors on Restenosis  
Development of the Reconstruction Zone in Patients with Peripheral Arterial Disease

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



Научная новизна статьи

Впервые у пациентов с заболеванием периферических артерий были проанализированы значения маркеров

пролиферации клеток васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) A 165 и тромбоцитарного фактора роста (PDGF) в сосудистой стенке в зоне рестеноза после выполнения открытых артериальных реконструкций. Установлено, что сниженное количество VEGF A 165 на фоне повышенных значений PDGF в сосудистой стенке лежит в основе формирования рестеноза зоны оперативного вмешательства. В свою очередь, сниженные значения маркера VEGF A 165 в первые часы в сыворотке крови можно использовать в качестве прогностического маркера развития рестеноза зоны реконструкции после выполнения открытых вмешательств.

#### **What this paper adds**

For the first time in patients with peripheral arterial disease, the level of vasculoendothelial growth factor (VEGF A 165) and platelet-derived growth factor (PDGF) cell proliferation markers were analyzed directly into the vascular walls in the restenosis zone after open arterial reconstructions. A reduced amount of VEGF A 165 against the background of increased PDGF values in the vascular walls underlies the formation of restenosis of the surgical site. It was found that the reduced values of the VEGF A 165 marker in the first hours in the blood serum can be used as a prognostic marker for the development of restenosis of the reconstruction zone after open lower extremity vascular interventions.

#### **Введение**

Открытые оперативные вмешательства, которые включают различные виды шунтирующих операций с использованием разнообразных кондуитов, остаются одними из самых распространенных подходов в современном лечении пациентов с заболеванием периферических артерий (ЗПА). При этом они обеспечивают безусловную клиническую эффективность и сохранение конечности в краткосрочной перспективе [1, 2]. Однако развитие рестеноза зоны реконструкции в отдаленном послеоперационном периоде ограничивает успех проведенных операций, и в большинстве случаев возникает необходимость в выполнении повторных артериальных вмешательств. В основе формирования рестеноза лежит повреждение эндотелия сосудистой стенки с последующей адгезией и агрегацией тромбоцитов, синтезом провоспалительных цитокинов и нарушением процессов реэндотелизации зоны вмешательства [3]. В ряде исследований было показано, что большинство сосудистых кондуитов (как венозных, так и артериальных) теряют эндотелиальные клетки интимы вскоре после их транспозиции в артериальный кровоток [4]. В последующие дни послеоперационного периода эндотелий подвергается восстановлению за счет воздействия циркулирующих тканевых факторов роста, одним из которых является васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) [5].

VEGF представляет собой ангиогенный гепарин-связывающий пептид, который является специфичным для эндотелиальных клеток митогеном. Этот пептид играет важную роль в васкулогенезе, атерогенезе и ремоделировании сосудистой стенки в послеоперационном периоде. Наиболее активной и биологически значимой изоформой является VEGF-A 165 [6]. Одна из его функций непосредственно взаимосвязана с системой апоптоза, а именно с защитой эндотелиальных клеток от гибели за счет повышения выработки эндотелием анти-

апоптотического маркера Bcl-2 и метаболитов оксида азота [7]. Он действует как индуктор повторной эндотелиализации, способствуя восстановлению поврежденного эндотелия [8]. Однако VEGF-A также увеличивает проницаемость клеток эндотелия, экспрессию молекул адгезии, способствуя трансэндотелиальной миграции и активации провоспалительных цитокинов. В период атерогенеза VEGF может усиливать патофизиологический механизм образования и дестабилизации бляшек, увеличивая риск их разрыва за счет его участия в ангиогенезе [9]. Роль VEGF в развитии рестеноза зоны реконструкции в литературе оценивается неоднозначно. Считается, что VEGF ускоряет эндотелизацию зоны вмешательства, тем самым ингибируя образование неоинтимы, что подтверждено исследованием ученого Asahara T. et al. [10]. В то же время Bhardwaj S. et al. показали, что VEGF увеличивает образование неоинтимы за счет стимулирования пролиферации и миграции гладкомышечных клеток через увеличенный синтез металлопротеиназ и других факторов роста [11].

Другим представителем, играющим важную роль в пролиферации и миграции, но уже гладкомышечных клеток сосудистой стенки, является тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [12]. Следует отметить, что PDGF является одним из регуляторов, влияющим на образование неоинтимы в послеоперационном периоде. Несмотря на его прямое участие в митогенезе клеток сосудистой стенки, далеко не во всех работах, посвященных изучению проходимости стентов с покрытием, в состав которого входил ингибитор PDGF-рецептора, можно было наблюдать удовлетворительную первичную проходимость в послеоперационном периоде. Уменьшение синтеза PDGF может привести к ухудшению результатов формирования коллатерального русла, что препятствует компенсации кровообращения [13]. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на изучение динамики изменения значений мар-

кера VEGF A 165 и его взаимосвязей с другими факторами роста, которые позволят выявить конкретные точки приложения для применения различных форм лекарственных препаратов.

Таким образом, **целью** исследования явилась оценка силы влияния изменений показателей васкулоэндотелиального фактора роста A165 и тромбоцитарного фактора роста на риск развития рестеноза зоны реконструкции в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с заболеванием периферических артерий.

### Материал и методы

В проспективное исследование, которое проводится на кафедре сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики Рязанского государственного медицинского университета с 2019 года и продолжается по сегодняшний день было включено 47 пациентов с заболеванием периферических артерий (ЗПА) со II-III стадией заболевания по классификации А.В. Покровского-Фонтейна. Данное исследование было зарегистрировано на платформе Clinicaltrials.gov (идентификатор NCT04502849) и одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова (выписка № 7 от 03.03.2020).

Критерии исключения: хроническая ишемия нижних конечностей другой этиологии, активный рак или период ремиссии менее 5 лет; наличие сахарного диабета. Средний возраст пациентов составил 65 [61; 69] лет. Количество мужчин составило 42 (89%). Количество пациентов со II В стадией заболевания составило 21 (45%), с III – 26 (55%). Из сопутствующих патологий у пациентов наиболее часто преобладали следующие: ишемическая болезнь сердца (25%), гипертоническая болезнь (44%), постинфарктный кардиосклероз (22%), обструктивная болезнь легких (29%), нарушение ритма по типу фибрилляции предсердий (6,7%).

Все исследуемые пациенты подвергались

открытому оперативному лечению на артериях аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов. Виды хирургических вмешательств перечислены в таблице 1.

После подписания информированного согласия пациентам с ЗПА в сроки непосредственно до операции, в первые часы, 1, 7 и 30-е сутки после операции производился забор периферической крови для определения количества биомаркеров VEGF A 165 и PDGF с помощью иммуноферментного анализа коммерческими наборами. Количество PDGF BB определяли с помощью набора «Invitrogen Thermo Fisher» (США), VEGF A 165 – набора «Invitrogen Thermo Fisher» (США).

Общий период наблюдения составил 2 года, при этом на контрольных визитах через 1, 6, 12, 18, 24 месяца пациенты подвергались дуплексному сканированию (ДС) артерий нижних конечностей с целью оценки проходимости зоны реконструкции, измерения толщины неоинтимы в кондуитах, а также выявления рестеноза зоны вмешательства. За рестеноз принимался гемодинамически значимый стеноз  $\geq 50\%$  непосредственно в зоне ранее проведенного вмешательства. Ультразвуковое исследование сосудистой системы проводилось на аппарате Esaote MyLab Alpha.

В случаях развития рестеноза зоны вмешательства и возврата ишемии конечности в отдаленном послеоперационном периоде, в результате выполнения повторных вмешательств, интраоперационно забирался участок сосудистой стенки непосредственно с рестенозом зоны реконструкции для последующей оценки значений показателей VEGF A 165 и PDGF. Для определения референтных значений исследуемых биомаркеров производился забор образцов артериальной стенки во время эксплантации органов от посмертных доноров без атеросклеротического поражения (по данным ДС артерий нижних конечностей). Количество образцов – 8. Участок их забора – подколенная артерия. Все доноры были мужского пола, средний возраст составил  $61 \pm 4,4$  года ( $p=0,233$ ).

Таблица 1

#### Виды хирургического вмешательства у пациентов с заболеванием периферических артерий

Виды хирургического вмешательства	Количество пациентов, n (%)
Бифуркационное аорто-бедренное шунтирование	10 (21,3 %)
Бедренно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава с использованием синтетического протеза	14 (29,8 %)
Бедренно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава с использованием аутовены	8 (17 %)
Бедренно-подколенное шунтирование ниже щели коленного сустава с помощью аутовены	8 (17 %)
Бедренно-подколенное шунтирование ниже щели коленного сустава с использованием синтетического протеза	6 (12,7 %)
Перекрестное бедренно-бедренное шунтирование	1 (2,2 %)

Образцы измельчали и готовили гомогенат с помощью лизирующего буфера «Thermo Fisher Scientific» (США) и роторного высокоскоростного гомогенизатора DIAX 900 («Heidolph», Германия) (насадка 6G), со скоростью 24000 об/мин в течение 60 сек при температуре +2°C. Полученный гомогенат центрифугировали при 1000 g в течение 10 минут (t+2°C). В полученном супернатанте определяли количество протеина VEGF A 165 и PDGF. В полученном супернатанте определяли количество протеина VEGF A 165 с помощью коммерческого набора «Invitrogen Thermo Fisher» (США), PDGF – «Invitrogen Thermo Fisher» (США). Полученные показатели пересчитывали на содержание белка, которое оценивали по методу Бредфорда с помощью Coomassie Plus (Bradford) AssayKit («Thermo Fisher Scientific», США).

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ SPSS Statistics 26.0 (IBM company, США). В связи с отклонением от нормального распределения данных (использовался критерий Колмогорова-Смирнова,  $p < 0,05$ ) для дальнейшего анализа были использованы непараметрические методы. В случае сравнения связанных выборок использовался многофакторный непараметрический дисперсионный анализ Фридмана для подтверждения оснований принятия гипотезы о наличии различий между всеми временными точками. Post-hoc тестом для парных сравнений выступил критерий Уилкоксона для связанных выборок с поправкой на множественные сравнения по Бонферрони. Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна-Уитни. Для определения силы связей между переменными использовался t-критерий ранговой корреляции Спирмена. Факторный анализ проведен с помощью одного из методов бинарной классификации.

## Результаты

В первые часы после проведения операций как ответ на операционную травму наблюдалось снижение значения биомаркера VEGF A 165 ( $p < 0,01$ ) на фоне неизменных значений показате-

ля PDGF. На первые сутки происходил рост количества двух исследуемых показателей, однако достоверно значимое различие было получено только для PDGF ( $p < 0,01$ ) относительно его значений в первые часы. На 7-е сутки произошло повышение количества маркеров VEGF A 165 и PDGF BB до максимальных значений за весь период исследования. Наблюдалось статистически значимое различие,  $p < 0,01$ . Корреляционный анализ между PDGF и VEGF A 165 на 7-е сутки подтвердил наличие связи между данными маркерами ( $r = -0.6$ , 95% CI:  $-0,8; -0,3$ ,  $p < 0,01$ ). К концу первого месяца наблюдалась тенденция к снижению значений VEGF A 165 и PDGF по сравнению с 7-ми сутками ( $p < 0,01$ ) (таблица 2).

Первичная проходимость после проведенной артериальной реконструкции через 2 года составила 83%. У восьми пациентов (17%) через 10-14 месяцев произошло развитие рестеноза зоны реконструкции с развитием критической ишемии конечности. По исходному ангиологическому статусу ( $p = 0,533$ ) и виду проводимого оперативного вмешательства ( $p = 0,711$ ), сопутствующей патологии ( $p = 0,62$ ) данные пациенты были сопоставимы с пациентами без рестеноза зоны реконструкции. У пациентов с рестенозом, по данным ДС артерий нижних конечностей, была выявлена посттромботическая окклюзия бедренно-подколенных шунтов на фоне критического стеноза в зоне дистального анастомоза. После дообследования данным пациентам было выполнено повторное бедренно-подколенное рещунтирование с использованием свежеприготовленных артериальных аллографтов с компенсацией кровообращения. Выбор в качестве кондуита артериальных аллографтов был обусловлен отсутствием либо малым диаметром большой подкожной вены (менее 3 мм), а также наличием критической ишемии конечности.

Сравнение значений биомаркерами, наблюдающихся у пациентов с рестенозом зоны реконструкции и у пациентов без данного осложнения, позволило нам сделать ряд заключений. Так, в первые часы и на первые сутки после операции количество VEGF A 165 у пациентов с рестенозом было в 2,2 и 1,8 раза

Таблица 2

### Динамика показателей PDGF и VEGF A 165 у пациентов с заболеванием периферических артерий в послеоперационном периоде

Показатели, Ме [Q1; Q3]	Исходные значения	Первые часы	1-е сутки	7-е сутки	1 месяц
Количество VEGF A 165 (пг/мл)	367 [305;402]	189* [145;214]	231 [170;251]	510* [397;605]	365* [306;410]
Количество PDGF (нг/мл)	13,4 [12,9;14,2]	14,3 [13,1;15,3]	17,7* [14,7;21,2]	34,3* [27,3;39,7]	14,6* [12,6;19,1]

Примечание: \* – статистически значимые различия.

соответственно снижено в сравнении с его значениями у пациентов без данного осложнения ( $p < 0,01$ ). К концу первой недели значения PDGF были в 1,4 раза больше у пациентов с рестенозом зоны вмешательства, чем у пациентов без рестеноза ( $p < 0,01$ ). Разница между сравниваемыми группами в указанный промежуток времени по показателю VEGF A 165 составляла 85% ( $p < 0,01$ ). В результате проведенного корреляционного анализа была выявлена обратная зависимость VEGF A 165 от PDGF ( $r = -0,8$ , 95% CI:  $-1,0$ ;  $-0,3$ ,  $p < 0,01$ ) на 7-е сутки после операции. В итоге к концу первого месяца у пациентов с рестенозом сохранился повышенный уровень маркера PDGF ( $p < 0,01$ ) на фоне сниженных значений VEGF A 165 ( $p = 0,02$ ) по сравнению с остальными пациентами данной группы (рис. 1).

В результате однофакторного анализа можно выделить следующие потенциальные факторы риска развития рестеноза зоны реконструкции: VEGF A 165 ( $F1 = 0,88 \pm 0,1$ ;  $RR = 8,64$ , 95% CI:  $1,35-54,9$ ,  $p = 0,03$ ) на первые часы после операции; VEGF A 165 ( $F1 = 0,93 \pm 0,12$ ,  $RR = 9$ , 95% CI:  $1,41-57,1$ ,  $p < 0,01$ ) на 7-е сутки; PDGF ( $F1 = 0,88 \pm 0,1$ ,  $RR = 8,65$ , 95% CI:  $1,35-55$ ,  $p < 0,02$ ) на 7-е сутки.

Использование статистической модели позволило провести оценку относительной значимости каждого фактора в прогнозировании развития рестеноза зоны реконструкции в отдаленном послеоперационном периоде, отраженной на рисунке 2. Наиболее эффективным прогностическим маркером при сравнении вышеуказанных является прогностическая модель

на основе значений VEGF A 165 в первые часы после операции.

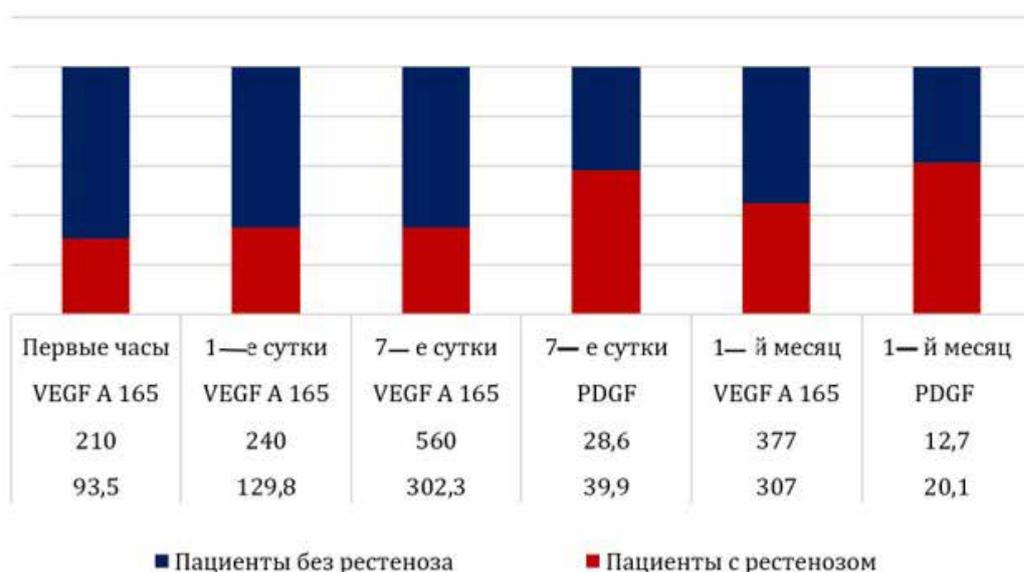
При изучении исследуемых биомаркеров в образцах артериальной стенки с зоной рестеноза были получены следующие результаты. Так, количество белка VEGF A 165 составило 3,4 пг/мг в образцах с рестенозом, что было в 3,8 раза ниже его значений в нормальной артериальной стенке (12,9 пг/мг белка) ( $p < 0,01$ ). При этом значение PDGF (0,34 нг/мг белка) в образцах с рестенозом превышало в 4,9 раза его количество в контрольных образцах (0,07 нг/мг белка) ( $p = 0,02$ ). При проведении корреляционного анализа был получен отрицательный коэффициент корреляции между значениями показателей PDGF и VEGF A 165 ( $r = -0,882$ ,  $p = 0,001$ ) в образцах с рестенозом.

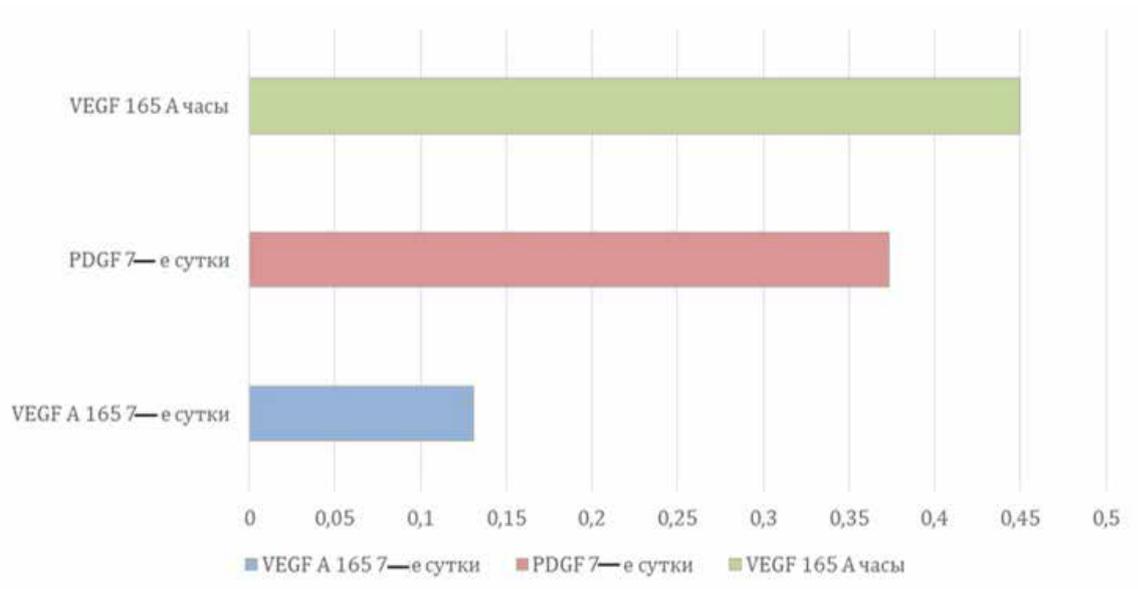
### Обсуждение

В ходе нашего исследования было показано, что хирургическая травма сосудистой стенки приводит к повреждению целостности эндотелия с последующим снижением выработки VEGF данными клетками в первые часы после операции. В наших предыдущих работах было доказано, что различные виды хирургических вмешательств (открытые, эндоваскулярные) приводят к потере клеток сосудистой стенки путем активации системы апоптоза через проапоптотические маркеры, что может быть причиной снижения уровня VEGF A 165 в первые часы после операции [14].

На первые сутки наблюдались ответная пролиферация и миграция клеток сосудистой

Рис. 1. Сравнение значений исследуемых показателей у пациентов с рестенозом и без рестеноза зоны реконструкции в послеоперационном периоде





**Рис. 2.** Значимость маркеров VEGF A 165 и PDGF как факторов риска развития рестеноза зоны реконструкции после проведения открытых оперативных вмешательств

стенки, направленные на компенсацию их потерь, вызванных операционной травмой. Следует отметить, что после выполнения открытых операций происходят выработка различных провоспалительных цитокинов, инфильтрация имплантированных кондуитов полиморфно-ядерными клетками и макрофагами, а также развитие реперфузионного синдрома. Данные процессы являются прямыми индукторами выработки VEGF A 165 и PDGF соседними клетками сосудистой стенки. В качестве дополнительного источника их синтеза могут выступать активированные тромбоциты, которые сразу после вмешательства начинают свою адгезию и агрегацию к травмированной артериальной стенке.

Результаты данной работы показали, что два исследуемых биомаркера достигают своих максимальных значений к концу первой недели. Развитие пролиферативного ответа связано с физиологическим процессом заживления сосудистой стенки, которое приводит к ее утолщению и формированию неоинтимы. Восстановление ламинарного кровотока после операции является стимулом к синтезу VEGF A 165, который необходим для начала реэндотелизации имплантированных кондуитов. Реэндотелизация представляет собой естественный путь, ведущий к ограничению роста толщины неоинтимы. С нашей точки зрения, активация биомаркера VEGF в этот период времени направлена не только на восстановление функционального состояния эндотелия, но и на сдерживание пролиферативного ответа, что подтверждено данными корреляционного

анализа. В нормальных условиях эндотелий подавляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток за счет способности VEGF стимулировать синтез оксида азота, который обладает антипролиферативными и антиадгезивными свойствами. После выполнения основных своих функций в ремоделировании сосудистой стенки значения двух исследуемых показателей вернулись к исходным. Наши данные согласуются с исследованием Kosuke Mukaihara, в котором максимальное значение биомаркера VEGF A 165 наблюдалось на 7-е сутки после выполнения аорто-коронарного шунтирования [15].

В свою очередь, у пациентов с рестенозом зоны реконструкции значения VEGF A 165 были более снижены в первые часы и первые сутки после операции, что свидетельствует о более выраженной гибели клеток эндотелия. На 7-е сутки также сохранялись более низкие значения VEGF A 165 у пациентов с рестенозом зоны реконструкции в сравнении с пациентами без данного осложнения, несмотря на восстановление кровотока. На наш взгляд, ярко выраженная гибель клеток сосудистой стенки и недостаточная реэндотелизация зоны реконструкции в течение первой недели после операции не смогли ограничить усиленный пролиферативный ответ, что выразилось в повышенных значениях маркера PDGF как на 7-е сутки, так и к концу 1-го месяца.

Непосредственно в сосудистой стенке зоны рестеноза было обнаружено повышенное количество биомаркера PDGF по сравнению с его значениями в нормальной артериальной

стенке, что говорит о высокой пролиферативной активности клеток в ходе развития данного осложнения. Пролiferация клеток сосудистой стенки и ремоделирование внеклеточного матрикса являются общепринятыми механизмами образования рестеноза. Но все звенья патогенеза, которые лежат в основе данного явления, до конца не определены. В рамках исследования нами было обнаружено, что пониженное количество VEGF A 165 в сочетании с повышенным уровнем PDGF приводит к усиленной пролиферации клеток с последующим развитием рестеноза зоны реконструкции. О корректности данного предположения свидетельствует отрицательный коэффициент корреляции между исследуемыми маркерами.

Ограничениями нашего исследования являются малый объем выборки, небольшой диапазон исследуемых показателей, а также ограниченный временной интервал анализа биомаркеров. В перспективе мы рассматриваем возможность проведения исследования в более позднем послеоперационном периоде, а также непосредственно во время развития рестеноза зоны реконструкции. На наш взгляд, изучение этих маркеров у пациентов после открытых хирургических вмешательств является актуальной темой исследований, а также перспективным направлением в поиске возможных путей их коррекции.

Выводы: значения васкулоэндотелиального фактора роста A165 на первые часы можно использовать в качестве прогностического маркера развития рестеноза зоны реконструкции после выполненных открытых вмешательств на артериях нижних конечностей.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации. Номер гранта МК -1214.2022.3.

### Конфликт интересов

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. Тищенко ИС, Золкин ВН, Тарабрин АС, Максимов НВ, Коротков ИН, Барзаева МА. Отдаленные результаты инфраингвинальных шунтирований

при критической ишемии нижних конечностей. *Ангиология и Сосудистая Хирургия*. 2021;27(1):121-27. doi: 10.33529/ANGIO2021125

2. Кательницкий ИИ, Кательницкий ИИ, Ливадная ЕС. Преимущества современных методов профилактики тромботических осложнений у больных с критической ишемией нижних конечностей после выполнения реконструктивных операций. *Рос Мед-Биол Вестн им Акад ИП Павлова*. 2019;27(4):487-94. doi:10.23888/PAVLOVJ2019274487-494

3. Riascos-Bernal DF. Perking Up Strategies to Control Restenosis. *JACC Basic Transl Sci*. 2020 Mar;5(3):264-66. Published online 2020 Mar 23. doi: 10.1016/j.jacpts.2020.01.013

4. Dashwood MR, Loesch A. Inducible nitric oxide synthase and vein graft performance in patients undergoing coronary artery bypass surgery: physiological or pathophysiological role? *Curr Vasc Pharmacol*. 2014 Jan;12(1):144-51. doi: 10.2174/157016111201140327164409

5. Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol Rev*. 2004 Jul;84(3):767-801. doi: 10.1152/physrev.00041.2003

6. Pauli N, Kuligowska A, Krzystolik A, Dziedziejko V, Safranow K, Ra M, Chlubek D, Ra ME. The circulating vascular endothelial growth factor is only marginally associated with an increased risk for atherosclerosis. *Minerva Cardioangiol*. 2020 Aug;68(4):332-38. doi: 10.23736/S0026-4725.20.04995-6

7. Стрельникова ЕА, Трушкина ПЮ, Суров 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

8. Blann AD, Belgore FM, McCollum CN, Silverman S, Lip PL, Lip GY. Vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Feb;102(2):187-94.

9. Camaré C, Pucelle M, Nigre-Salvayre A, Salvayre R. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biol*. 2017 Aug;12:18-34. doi: 10.1016/j.redox.2017.01.007

10. Asahara T, Bauters C, Pastore C, Kearney M, Rossow S, Bunting S, Ferrara N, Symes JF, Isner JM. Local delivery of vascular endothelial growth factor accelerates reendothelialization and attenuates intimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid artery. *Circulation*. 1995 Jun 1;91(11):2793-801. doi: 10.1161/01.cir.91.11.2793

11. Bhardwaj S, Roy H, Heikura T, Ylä-Herttuala S. VEGF-A, VEGF-D and VEGF-D(DeltaNDeltaC) induced intimal hyperplasia in carotid arteries. *Eur J Clin Invest*. 2005 Nov;35(11):669-76. doi: 10.1111/j.1365-2362.2005.01555.x

12. Kazlauskas A. PDGFs and their receptors. *Gene*. 2017 May 30;614:1-7. doi: 10.1016/j.gene.2017.03.003

13. Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH, Motani AS, Reidy MA, Ross R. Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science*. 1991 Sep 6;253(5024):1129-32. doi: 10.1126/science.1653454

14. Калинин РЕ, Сучков ИА, Шулькин АВ, Климентова ЭА, Егоров АА. Влияние различных оперативных вмешательств на показатели апоптоза сосудистой стенки у пациентов с ате-

росклерозом периферических артерий. *Новости Хирургии*. 2021;29(4):420-25. doi: 10.18484/2305-0047.2021.4.4420

15. Mukaihara K, Yamakuchi M, Kanda H, Shigehisa Y, Arata K, Matsumoto K, Takenouchi K, Oyama Y, Koriyama T, Hashiguchi T, Imoto Y. Evaluation of VEGF-A in platelet and microRNA-126 in serum after coronary artery bypass grafting. *Heart Vessels*. 2021 Nov;36(11):1635-45. doi: 10.1007/s00380-021-01855-6

#### REFERENCES

1. Tishchenko IS, Zolkin VN, Tarabrin AS, Maksimov NV, Korotkov IN, Barzaeva MA. Remote results of infrainguinal bypass graft procedures for critical lower limb ischaemia *Angiologiya i Sosudistaia Khirurgiya*. 2021;27(1):121-127. doi: 10.33529/ANGIO2021125 (In Russ.)
2. Katelnitskiy II, Katelnitskiy II, Livadnaya TS. Advantages of modern methods of prevention of thrombotic complications in patients with critical ischemia of lower limbs after reconstruction operations. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2019;27(4):487-494. doi:10.23888/PAVLOVJ2019274487-494 (in Russ.)
3. Riascos-Bernal DF. Perking Up Strategies to Control Restenosis. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(3):264-66. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.01.013.
4. Dashwood MR, Loesch A. Inducible nitric oxide synthase and vein graft performance in patients undergoing coronary artery bypass surgery: physiological or pathophysiological role? *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):144-51. doi: 10.2174/157016111201140327164409.
5. Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol Rev*. 2004;84:767-801.
6. Pauli N, Kuligowska A, Krzystolik A, Dziedziejko V, Safranow K, Ra M, Chlubek D, Ra ME. The circulating vascular endothelial growth factor is only marginally associated with an increased risk for atherosclerosis. *Minerva Cardioangiol*. 2020;68(4):332-38. doi: 10.23736/S0026-4725.20.04995-6.
7. Strelnikova EA, Trushkina PYu, Surov IYu, Korotkova NV, Mzhavanadze ND, Deev RV.

Endothelium in vivo and in vitro. Part 1: histogenesis, structure, cytophysiology and key markers endothelium in vivo and in vitro. part 1: histogenesis, structure, cytophysiology and key markers *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):450-465. doi:10.23888/HMJ201973450-465 (In Russ.)

8. Blann AD, Belgore FM, McCollum CN, Silverman S, Lip PL, Lip GY. Vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2002;102(2):187-94.

9. Camaré C, Pucelle M, Nègre-Salvayre A, Salvayre R. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biol*. 2017;12:18-34. doi: 10.1016/j.redox.2017.01.007.

10. Asahara T, Bauters C, Pastore C, Kearney M, Rossow S, Bunting S, Ferrara N, Symes JF, Isner JM. Local delivery of vascular endothelial growth factor accelerates reendothelialization and attenuates intimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid artery. *Circulation*. 1995;91(11):2793-801. doi: 10.1161/01.cir.91.11.2793.

11. Bhardwaj S, Roy H, Heikura T, Ylä-Herttuala S. VEGF-A, VEGF-D and VEGF-D(DeltaNDeltaC) induced intimal hyperplasia in carotid arteries. *Eur J Clin Invest*. 2005;35(11):669-76. doi: 10.1111/j.1365-2362.2005.01555.x.

12. Kazlauskas A. PDGFs and their receptors. *Gene*. 2017;614:1-7. doi: 10.1016/j.gene.2017.03.003.

13. Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH, Motani AS, Reidy MA, Ross R. Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science*. 1991;253(5024):1129-32. doi: 10.1126/science.1653454.

14. Kalinin RE, Suchkov IA, Schulkin AV, Klimentova EA, Egorov AA. Influence of various surgical interventions on vascular wall apoptosis indices in patients with atherosclerosis of peripheral arteries *Novosti Khirurgii*. 2021 Aug-Sep; Vol 29 (4):420-25 (In Russ.)

15. Mukaihara K, Yamakuchi M, Kanda H, Shigehisa Y, Arata K, Matsumoto K, Takenouchi K, Oyama Y, Koriyama T, Hashiguchi T, Imoto Y. Evaluation of VEGF-A in platelet and microRNA-126 in serum after coronary artery bypass grafting. *Heart Vessels*. 2021;36(11):1635-45. doi: 10.1007/s00380-021-01855-6.

#### Адрес для корреспонденции

390026, Российская Федерация,  
г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9,  
Рязанский государственный  
медицинский университет,  
кафедра сердечно-сосудистой,  
рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой  
диагностики,  
тел.: +7-4912-97-18-03,  
e-mail: Suchkov\_med@mail.ru,  
Сучков Игорь Александрович

#### Сведения об авторах

Калинин Р.Е., д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет

#### Address for correspondence

390026, Russian Federation,  
Ryazan, st. Vysokovoltynaya, 9,  
Ryazan State Medical University,  
Department of Cardiovascular,  
X-ray Endovascular Surgery  
and Radiation Diagnostics,  
Tel. +7-4912-97-18-03  
E-mail: Suchkov\_med@mail.ru  
Suchkov Igor A.

#### Information about the authors

Kalinin R.E., MD, Professor, Rector of the Ryazan State Medical University, Head of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry

имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.  
<https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>.

Сучков И.А., д.м.н., профессор, проректор по научной работе и инновационному развитию, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

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

Климентова Э.А., младший научный сотрудник научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России.

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

Пшеничников А.С., д.м.н., доцент, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

<https://orcid.org/0000-0002-1687-332X>.

#### **Информация о статье**

*Поступила 21 января 2022 г.*

*Принята в печать 11 февраля 2022 г.*

*Доступна на сайте 28 августа 2022 г.*

of Health of Russia.

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

Suchkov I.A., MD, Professor, Vice-Rector for Research and Innovative Development, Professor of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of Russia.

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

Klimentova E.A., Junior Researcher, Scientific and Educational Center, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of Russia.

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

Pshennikov A.S., MD, Associate Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics of Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-1687-332X>.

#### **Article history**

*Arrived: 21 January 2022*

*Accepted for publication: 11 February 2022*

*Available online: 28 August 2022*