

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

А.В. Маркова, Н.А. Роговой

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

Кафедра общей хирургии

Научный руководитель - к.м.н., доцент Н.А. Роговой

**Резюме.** Проведен анализ содержания факторов эндотелиальной дисфункции в периферической крови 46 пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижней конечности, находившихся на стационарном лечении в отделении сосудистой хирургии УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска. Средняя концентрация NO составила 58,49  $\mu$ моль/л, VEGF-A – 6,65 пг/мл (в 7,52 раза ниже нормы), E-selectin – 539,55 пг/мл (в 18 раз превышает норму), FGF-2 – 829,6 пг/мл (в 8,3 раза выше нормального значения), HIF1-A – 0,26 нг/мл (в 1,9 раза ниже нормы). На поздних стадиях ХОЗНК с развитием ХАН по Фонтейну-Покровскому 2б-4 стадиях выявлены значительные изменения концентраций ангиогенных факторов указывающих на ишемию тканей и дисфункцию эндотелия.

**Ключевые слова:** ангиогенные факторы; оксид азота; фактор роста эндотелия сосудов; фактор роста фибробластов; фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа

**DETERMINATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION FACTORS OF PATIENTS WITH CHRONIC LIMB-THREATENING ISCHEMIA**

A.V. Markova, N. A. Rogovoy

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Department of General Surgery

Tutor - Associate Professor, PhD N. A. Rogovoy

**Resume.** The peripheral blood of 46 patients with chronic obliterating diseases of the arteries of the lower extremity who were undergoing inpatient treatment in the vascular surgery department of the 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko in Minsk was conducted an analysis of the content of endothelial dysfunction factors. The average concentration of NO was 58.49  $\mu$ mol/l, VEGF-A – 6.65 pg/ml (7.52 times lower than normal), E-selectin – 539.55 pg/ml (18 times higher than normal), FGF-2 – 829.6 pg/ml (8.3 times higher than normal), HIF1-A – 0.26 ng/ml (1.9 times lower than normal). Significant changes in the concentrations of angiogenic factors In the late stages of chronic arterial insufficiency indicate tissue ischemia and endothelial dysfunction were revealed.

**Keywords:** angiogenic factors; nitric oxide; vascular endothelial growth factor; fibroblast growth factor; hypoxia inducible factor 1-alpha

**Введение.** Более двухсот миллионов человек во всем мире страдают от заболеваний периферических артерий(ЗПА). Эффективное лечение пациентов с этой патологией крайне важно с медицинской, социальной и экономической точек зрения. Практически во всех случаях основной причиной ишемии нижних конечностей(НК) является атеросклероз – заболевание, возникающее в результате воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД) артерий. ЗПА вызывает ограничение притока артериальной крови к тканям конечности из-за стеноза или окклюзии артерий. Возникающий в результате дефицит кислорода и питательных веществ, доставляемых артериальным кровотоком, часто приводит к хронической ишемии, угрожающей потерей конечности [1].

Многолетние исследования, направленные на изучение процесса ангиогенеза и неоваскуляризации в различных тканях, в том числе в условиях ишемии показали, что ключевыми факторами в данных процессах являются VEGF-A (фактора роста эндотелия сосудов), FGF (фактора роста фибробластов), HGF (фактор роста гепатоцитов), ANG (ген ангиогенин), SDF

(фактор, полученный из стромальных клеток организма), HIF-1 $\alpha$  (фактор 1 $\alpha$ , индуцированный гипоксией) [2,3].

Основные гены, которые уже с разной степенью успеха использовались для генной терапии ишемии конечностей, и свойства кодируемых ими белков перечислены в таблице 1[4].

Таблица 1 – Гены, используемые для ангиогенной терапии, и свойства кодируемых ими белков



ЭД возникает при дисбалансе в продукции или биодоступности оксида азота(НО), вырабатываемого эндотелием, что приводит к снижению вазодилататорной реакции, протромботическому и провоспалительному эндотелию. В настоящее время определены различные маркеры ЭД, которые могут выступать показателями как тяжести заболевания, так и эффективности проводимого лечения, а также определены способы их оценки. Поэтому возрастают интерес к поиску новых биомаркеров, которые помогают предотвратить ЭД и снизить риск развития атеросклероза и его осложнений[5].

**Цель исследования:** оценить концентрацию факторов ЭД в плазме периферической венозной крови у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗНК).

**Материалы и методы.** Проведен анализ лечения 46 пациентов с ХОЗНК, находившихся на стационарном лечении в отделении сосудистой хирургии УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска в период с мая 2024 г. по апрель 2025 г. (таблица 2).

Таблица 2 – Данные, характеризующие пол и возраст, в исследуемой группе


Хроническая артериальная недостаточность (ХАН) НК по Фонтейну-Покровскому 26 стадии наблюдалось у 20(43,48%) пациентов (группа 1), 3-ей – у 21(45,65%)(группа 2), 4-ой – у 5(10,87%)(группа 3). Поражение артерий НК справа обнаружено у 22(47,83%) пациентов, слева – у 21 (45,65%), двустороннее – у 1 (6,52%).

При проведении анализа учитывались демографические данные пациентов (пол, возраст), хирургические вмешательства по поводу лечения ХОЗНК, результаты лабораторных исследований

(общеклинические, концентрации NO, VEGF-A, E-селектина, FGF-2, HIF1-A), осложнения, исход заболевания.

Определение концентрации факторов ЭД выполнялось путем исследования плазмы периферической венозной крови. Производился забор периферической венозной крови в день поступления пациентов до начала консервативной терапии. Используемый консервант – ЭДТА (этилендиаминететрауксусная кислота) 3% в объеме 200 мкг/л на 10 мл биологического материала (венозная кровь). Пробирки с биоматериалом доставлялись в лабораторию «Биохимических методов исследования» Белорусского государственного медицинского университета, где кровь центрифугировали и подвергали криоконсервации до -80° С. Концентрации VEGF-A, E-selectin, FGF-2 («Cloud-Clone Corp.», США), HIF1-A («FineTest», КНР), NO («BT Lab», КНР) определяли в плазме периферической крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с и с

п Статистическая обработка данных проводилась с применением программы Microsoft Excel и программного пакета STATISTICA 10.0 StatSoft, Inc. Статистические данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильных размахов 25-й и 75-й процентиляй [Q1;Q3]. Достоверными считали различия при значении  $p < 0,05$  ( $p$  – достигнутый уровень значимости).

з **Результаты и обсуждение.** Средняя концентрация NO составила 58,49  $\mu\text{моль/л}$ , что соответствует нижней границы рефрактерного значения, VEGF-A – 6,65 пг/мл (в 7,52 раза ниже нормы), E-селектин – 539,55 пг/мл (в 18 раз превышает норму), FGF-2 – 829,6 пг/мл (в 8,3 раза выше нормального значения), HIF1-A – 0,26 нг/мл (в 1,9 раза ниже нормы). Сравнительная характеристика содержания факторов ЭД по полу в исследуемой группе представлена в таблице 3. и

е Таблица 3 – Сравнительная характеристика содержания факторов ЭД по полу в исследуемой группе

Показатель	NO, $\mu\text{моль/л}$	VEGF-A, пг/мл	E-селектин, пг/мл	FGF-2, пг/мл	HIF1-A, нг/мл
Общее количество					
Мужчины					
Женщины					
Критерий соответствия,					

т Достоверные различия между мужчинами и женщинами установлены в показателе VEGF-A ( $p=0,023$ ) и HIF1-A ( $p=0,030$ ). Сравнительная характеристика содержания факторов ЭД в зависимости от степени ХАН НК представлена в таблице 4.

с Таблица 4 – Сравнительная характеристика содержания факторов ЭД в зависимости от степени ХАН НК в исследуемой группе

Показатель	NO, $\mu\text{моль/л}$	VEGF-A, пг/мл	E-селектин, пг/мл	FGF-2, пг/мл	HIF1-A, нг/мл
<b>Группа 1 (ХАН 2 Б)</b>					
Общее количество,					

Мужчины,					
Женщины,					
<b>Группа 2 (ХАН 3)</b>					
Общее количество,					
Мужчины,					
Женщины,					
<b>Группа 3 (ХАН 4)</b>					
Общее количество,					
Мужчины,					
<b>Критерий соответствия</b>					
(Группа 1: Группа 2)					
(Группа 1: Группа 3)					
(Группа 2: Группа 3)					

Достоверные отличия между группами в зависимости от степени ХАН НК не установлены. По результатам оценки данных общеклинических лабораторных анализов изменений не наблюдалось (таблицы 5 и 6).

Таблица 5 – Результаты общеклинических лабораторных анализов (общий анализ крови) в исследуемой группе

Показатель	Исследуемая группа
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,67 [4,28;4,96]
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	7,85 [6,47;9,08]
Гемоглобин, г/л	141,5 [128,25;153]
Гематокрит, %	42,5 [39,25;46]
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	250 [211,5;294]
MCV, фл	93,1 [90,53;94,80]
MCH, пг	30,75 [29,58;31,6]
MCHC, г/л	330 [325;336]
RDW, %	13,4 [12,83;14,90]

PDW, %	12 [11,15;13,80]
MPV, фл	10,65 [10;11,1]
P-LCR, %	29,6 [24,75;33,6]
PCT, %	0,28 [0,24;0,31]

Таблица 6 – Результаты общеклинических лабораторных анализов (биохимический анализ крови и коагулограмма) в исследуемой группе

Показатель	Исследуемая группа
Мочевина, ммоль/л	6,12 [4,87;8,5]
Креатинин, мкмоль/л	94,52 [85,27;120,71]
Мочевая кислота, мкмоль/л	367,62 [346,49;381,66]
Креатинфосфаткиназа, Е/л	120,46 [70,45;189,1]
Глюкоза, ммоль/л	5,52 [5,1;6,87]
Холестерин, ммоль/л	4,55 [3,98;5,46]
ЛПНП, ммоль/л	2,81 [2,4;3,82]
Коэффициент атерогенности	2,8 [2;3,35]
Фибриноген, г/л	4,71 [4,19;5,37]
Д-димер, нг/мл	271,5 [210,25;587,5]

Совокупность этих факторов формирует сложный патогенетический каскад. Гипоксия стимулирует активацию HIF, который, в свою очередь, усиливает экспрессию VEGF и способствует ангиогенезу. Одновременно воспалительные механизмы активируют экспрессию Е-селектина, что ведет к инфильтрации сосудистой стенки клетками иммунной системы. Снижение синтеза и биодоступности NO усугубляет вазоспазм и тромбоз, способствуя дальнейшему повреждению эндотелия. Таким образом, ЭД является результатом дисбаланса между компенсаторными и повреждающими процессами, что определяет её ключевую роль в развитии ХОЗНК.

### Выводы

Установлено, повышение уровня Е-селектина выше нормы в 18 раз, FGF-2 – в 8,3 раза, снижение HIF1-A – в 1,9 раза, VEGF-A – в 7,5 раз. При сравнении показателей факторов эндотелиальной дисфункции различия между мужчинами и женщинами установлены в показателе VEGF-A ( $p=0,023$ ) и HIF1-A ( $p=0,030$ ). Значительные изменения концентраций факторов эндотелиальной дисфункции на поздних стадиях ХОЗНК с развитием ХАН по Фонтейну-Покровскому 2б-4 стадиях указывают на дисфункцию эндотелия. Определение концентрации факторов эндотелиальной дисфункции на ранних стадиях заболевания может способствовать ранней коррекции данного патологического процесса. Понимание взаимодействия VEGF, HIF, Е-селектина и NO открывает новые возможности для разработки таргетных методов профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Научные исследования в этой области позволяют рассматривать эндотелиальную дисфункцию как универсальную терапевтическую цель для предупреждения и лечения ишемических состояний.

### Список литературы

1. Shimizu, Yuuki Therapeutic angiogenesis for patients with no-option critical limb ischemia by adipose-derived regenerative cells: TACT-ADRC multicenter trial / Yuuki Shimizu [et al.] // Angiogenesis. – 2022. –Vol. 25, №4. – P. 535-546.
2. Rosova, I. Hypoxic preconditioning results in increased notility and improved therapeutic potential of human mesenchymal stem cells / I. Rosova [et al.] // Stem cells. – 2008. –Vol. 26, №8. – P. 2173-2182.

3. Yoshida, M. Intra-arterial bone marrow cell transplantation induces angiogenesis in rat hindlimb ischemia / M. Yoshida [et al.] // European surgical research. – 2003. –Vol. 35, №2. – P. 86-91.
4. Tarantul, V. Z. Gene Therapy for Critical Limb Ischemia: Per Aspera ad Astra / V. Z. Tarantul [et al.] Current gene therapy. – 2022. –Vol. 22, №3. – P. 214-227.
5. Самолюк, М.О. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / М.О. Самолюк [и др.] // Кардиология. – 2019. – №59. – Стр. 4-9.