

33. Nasr N, Czosnyka M, Pavy-Le Traon A, Custaud MA, Liu X, Varsos GV, Larrue V. Baroreflex and cerebral autoregulation are inversely correlated. *Circ J*. 2014;78(10):2460-7.
34. Reinhard M, Gerds TA, Grabiak D, Zimmermann PR, Roth M, Guschlbauer B, Timmer J, Czosnyka M, Weiller C, Hetzel A. Cerebral dysautoregulation and the risk of ischemic events in occlusive carotid artery disease. *J Neurol*. 2008;255(8):1182-9.
35. Sojkova J, Najjar SS, Beason-Held LL, Metter EJ, Davatzikos C, Kraut MA, Zonderman AB, Resnick SM. Intima-media thickness and regional cerebral blood flow in older adults. *Stroke*. 2010;41(2):273-9.
36. Wang D, Wang J, Jin C, Ji R, Wang A, Li X, Gao X, Wu S, Zhou Y, Zhao X. Asymptomatic extracranial artery stenosis and the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Sci Rep*. 2016;6:33960.
37. De la Torre JC. Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(3):553-67. doi: 10.3233/JAD-2012-120793.
38. Serber SL, Rinsky B, Kumar R, Macey PM, Fonarow GC, Harper RM. Cerebral blood flow velocity and vasomotor reactivity during autonomic challenges in heart failure. *Nurs Res*. 2014;63(3):194-202.
39. Wilson LC, Cotter JD, Fan JL, Lucas RA, Thomas KN, Ainslie PN. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in tetraplegia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(4):1035-42. doi: 10.1152/ajpregu.00815.2009.
40. Leto L, Feola M. Cognitive impairment in heart failure patients. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11(4):316-28.
41. Ono M, Joshi B, Brady K, Easley RB, Zheng Y, Brown C, Baumgartner W, Hogue CW. Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke. *Br J Anaesth*. 2012;109(3):391-8.
42. Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Smith LR, Frasco P, Towner EA, Schell RM, Hurwitz BJ. Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. Association with postoperative cognitive dysfunction. *Circulation*. 1994;90(5 Pt 2):11243-9.
43. Gallacher J, Bayer A, Lowe G, Fish M, Pickering J, Pedro S, Dunstan F, White J, Yarnell J, Ben-Shlomo Y. Is sticky blood bad for the brain? Hemostatic and inflammatory systems and dementia in the Caerphilly Prospective Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(3):599-604.
44. Miralbell J, Lypcz-Cancio E, Lypcz-Oloriz J, Arenillas JF, Barrios M, Soriano-Raya JJ, Galón A, Caceres C, Alzamora M, Pera G, Toran P, Dávalos A, Matary M. Cognitive patterns in relation to biomarkers of cerebrovascular disease and vascular risk factors. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(2):98-105.
45. Iadecola C, Park L, Capone C. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension. *Stroke*. 2009;40(3 Suppl):40-44.

## Уровень окисленных липопротеинов низкой плотности и эндотелиальный статус у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей после реконструктивных операций на аортоподвздошно-бедренном сегменте статинами

В. А. Лазаренко<sup>1</sup>, Е. А. Бобровская<sup>1</sup>, А. Н. Тулупова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет МЗ РФ, Курск,

<sup>2</sup> БМУ «Курская областная клиническая больница», Курск

### Абстракт

**Цель.** Оценка взаимосвязи уровня окисленных липопротеинов низкой плотности (окисленных ЛПНП) и эндотелиального статуса в системном и местном кровотоке у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей до и после реконструктивных операций.

**Материалы и методы.** В исследование включено 68 больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, средний возраст  $57,9 \pm 0,88$  лет, со II Б – III степенью хронической артериальной недостаточности по R. Fontaine – А.В. Покровскому, которые были распределены на три группы в зависимости от объема хирургического вмешательства: 1 группе выполнено бедренно-подколенное шунтирование ( $n = 32$ ), 2 – аорто-бедренное шунтирование ( $n = 20$ ), 3 – рентгенэндоваскулярная ангиопластика и стентирование подвздошных артерий ( $n = 16$ ). Проведен корреляционный анализ между содержанием окисленных ЛПНП и маркерами эндотелиального статуса: молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1), Аннексин V, ингибитор тканевого активатора плазминогена I типа (PAI-1), тканевой активатор плазминогена (t-PA) в системном кровотоке и в пораженной конечности до операции и в раннем послеоперационном периоде.

**Результаты.** Уровень окисленных ЛПНП тесно ассоциировал с нарушением эндотелиального статуса. Обнаружена взаимосвязь между окисленными ЛПНП и sVCAM-1 как на системном уровне, так и в пораженной конечности, эта ассоциация сохранялась и после проведения реконструктивного вмешательства, наиболее значимая у больных после выполнения бедренно-подколенного шунтирования. Выявлена взаимосвязь между окисленными ЛПНП и дисбалансом фибринолитической активности с повышением протромботического потенциала при всех видах реконструкции. Определена значимая положительная корреляция окисленных ЛПНП и Аннексина V, как маркера эндотелиальной дисфункции, у больных после рентгенэндоваскулярной коррекции подвздошного сегмента и слабая отрицательная корреляция окисленных ЛПНП и Аннексина V в системном и местном кровотоке у пациентов после открытых артериальных реконструкций.

**Заключение.** Окисленные ЛПНП вносят вклад в нарушения эндотелиального статуса сосудистого русла у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, с активацией процессов воспаления, апоптоза, повышением молекул адгезии, угнетением фибринолиза, сохраняющиеся и после хирургической коррекции артериальной гемодинамики, как на системном уровне, так и в пораженной конечности.

**Ключевые слова:** облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, окисленные липопротеины низкой плотности, эндотелиальный статус, реконструктивные операции.

## Level of oxidized lipoproteins of low density and endothelial status in patients with objective atherosclerosis of lower limbs after reconstructive operations on aorto-iliac-femoral segment

V. A. Lazarenko<sup>1</sup>, E. A. Bobrovskaya<sup>1</sup>, L. N. Tulupova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kursk State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>2</sup>Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk, Russia

### Abstract

**Aim.** Evaluation of the relationship between the level of oxidized lipoproteins of low density (oxidized LDL) and endothelial status in the systemic and local blood flow in patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities before and after reconstructive operations.

**Materials and methods.** The study included 68 patients with obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities, the average age was  $57.9 \pm 0.88$  years, with II B - III degree of chronic arterial insufficiency according to R. Fontaine – A.V. Pokrovsky, who were divided into three groups depending on the scope of the surgical intervention: 1 group had femoropopliteal shunting ( $n=32$ ), 2 – aorto-femoral bypass ( $n=20$ ), 3 – x-ray endovascular angioplasty and stenting of the iliac arteries ( $n=16$ ). A correlation analysis was made between the content of oxidized LDL and markers of the endothelial status: the vascular endothelial type 1 adhesion molecule (sVCAM-1), Annexin V, the tissue type I plasminogen activator inhibitor (PAI-1), the tissue plasminogen activator (t-PA) in the systemic blood stream in the affected limb prior to surgery and in the early postoperative period.

**Results.** The level of oxidized LDL was closely associated with a violation of endothelial status. A correlation was found between oxidized LDL and sVCAM-1, both at the systemic level and in the affected limb, and this association persisted after reconstructive intervention, the most significant in patients after femoropopliteal bypass surgery. The relation between oxidized LDL and imbalance of fibrinolytic activity with an increase in prothrombotic potential was revealed for all types of reconstruction. Significant positive correlation between oxidized LDL and Annexin V as a marker of endothelial dysfunction was determined in patients after X-ray endovascular correction of the iliac segment and a weak negative correlation between oxidized LDL and Annexin V in the systemic and local blood flow in patients after open arterial reconstructions.

**Conclusion.** Oxidized LDL contribute to the disturbances of the endothelial status of the vascular bed in patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities, with the activation of inflammation, apoptosis, increased adhesion molecules, inhibition of fibrinolysis, and persistent after surgical correction of arterial hemodynamics both at the systemic level and in the affected limb.

**Keywords:** atherosclerosis obliterans, Oxidized low-density lipoprotein (Ox-LDL), endothelial status, reconstructive surgery.

### Введение

Согласно современным представлениям, ведущая роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний принадлежит эндотелиальной дисфункции, характеризующейся изменением функционального состояния эндотелия, приводящего к нарушению сосудистого тонуса, фибринолиза, антиоксидантной активности [1, 2]. В многочисленных исследованиях доказано, что неблагоприятное воздействие многих известных факторов риска атеросклероза реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия [3, 4, 5].

Существенную роль в активации эндотелия играет окислительный стресс, являющийся одним из важных факторов как патогенеза атеросклероза, так и дестабилизации атеросклеротической

бляшки [6, 7]. Окислительный стресс способствует образованию пула окисленных липопротеинов низкой плотности (окисленных ЛПНП), вызывающих индукцию цитокинов и металлопротеиназ, активацию воспалительного процесса [6, 8, 9].

Именно перекисно-модифицированные ЛПНП непосредственно влияют на развитие эндотелиальной дисфункции, обладая прямым цитотоксическим действием на эндотелий. Доказана способность окисленных ЛПНП повреждать эндотелиальные и гладкомышечные клетки, способствовать усилению воспалительной реакции, клеточной пролиферации, стимулируя репликацию моноцитов – макрофагов, увеличивая экспрессию генов для макрофагального колониестимулирующего фактора и моноцитарного хемотактического протеина [10, 11]. В нашей предыдущей работе продемонстрировано достаточно

высокое содержание окисленных ЛПНП у пациентов облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, особенно концентрация последних была высокой в местном кровотоке, превышая системный уровень [12].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке взаимосвязи уровня окисленных липопротеинов низкой плотности и эндотелиального статуса в системном и местном кровотоке у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей до и после реконструктивных операций.

### Материалы и методы

В исследование вошли 68 больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, средний возраст  $57,9 \pm 0,88$  лет, со II Б – III степенью хронической артериальной недостаточности по классификации R. Fontaine – A.V. Покровского. Больные были распределены на три группы в зависимости от объема хирургического вмешательства: 1 группе пациентов выполнено бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) ( $n=32$ ), 2-й группе – аорто-бедренное шунтирование (АБШ) ( $n=20$ ), 3-ей группе – рентгенэндоваскулярная ангиопластика и стентирование подвздошных артерий ( $n=16$ ).

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии.

Критерии включения: пациенты мужского пола с наличием облитерирующего атеросклероза аорты и артерий нижних конечностей, хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей IIБ-III степени.

В исследование не включали пациентов с наличием аутоиммунных заболеваний, острой и хронической патологии в стадии обострения, очагов воспаления любой локализации, заболеваниями печени, системы крови, сахарного диабета, онкологическими заболеваниями на момент обследования либо в анамнезе, декомпенсированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших реконструктивные вмешательства коронарных и периферических артерий в анамнезе.

Метод хирургического вмешательства определялся согласно общепризнанным установкам в сосудистой хирургии [13]. Всем больным была проведена стандартная общепринятая консервативная терапия.

Уровень окисленных ЛПНП определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов Mercodia Oxidized LDD ELISA, Mercodia AB на планшетном фотометре Tecan (Австрия).

Эндотелиальный статус оценивали по количеству определению молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1), Аннексина V, ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа (PAI-1) и тканевого активатора плазминогена (t-PA) в образцах крови пациентов методом

иммуноферментного анализа с помощью наборов реактивов («eBioscience», Австрия, «Technoclone», Австрия).

Кровь для исследования системной концентрации маркеров забирали из локтевой вены после получения письменного информированного согласия каждого пациента утром натощак до операции и на 5 сутки послеоперационного периода. Для диагностики местной концентрации исследуемых показателей определяли содержание последних в плазме крови, взятой из подкожной вены тыла стопы пораженной конечности.

Статистический анализ результатов исследования выполняли с помощью стандартного набора офисных программ. Применялись методы описательной статистики, параметрического корреляционного анализа, включающего определение коэффициентов корреляции с поправкой Р. Фишера z. Значимость показателей р оценивали путем вычисления критериев t и tz и сравнения их значений с контрольными точками tst. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

Уровень окисленных ЛПНП и эндотелиальный статус у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей до и после операции представлены в табл. 1.

У больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей наблюдается высокий уровень окисленных ЛПНП и изменения функционального состояния эндотелия как в системном, так и в местном кровотоке. Выполнение реконструктивных вмешательств сопровождалось значимым повышением системной концентрации sVCAM-1 в 1 группе на 33,76% ( $p < 0,05$ ). Более выраженная динамика отмечалась в местном кровотоке: уровень sVCAM-1 у пациентов 1, 2 и 3 групп увеличился на 52%, 66,07% и 45,87% ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с дооперационным периодом. Установлены изменения активности Аннексина V после оперативных вмешательств по сравнению с исходными данными. Отмечено значимое увеличение показателя в местном кровотоке в 1 и 3 группах (в 3,94 раза,  $p < 0,05$  после бедренно-подколенного шунтирования и в 2,26 раза,  $p < 0,05$  после ангиопластики со стентированием подвздошного сегмента). Результаты дооперационного содержания PAI-1 свидетельствуют об увеличении показателя, как в системном, так и в местном кровотоке у всех пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением аорты и нижних конечностей. Значимое повышение активности PAI-1 в послеоперационном периоде отмечено на уровне системного кровотока в 1 и 3 группах (на 13,72% ( $p < 0,05$ ) и 14,3% ( $p < 0,05$ ) соответственно) и в оперированной конечности (на 13,05% ( $p < 0,05$ ) и 44,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно).

**Таблица 1.** Уровень окисленных ЛПНП и эндотелиальный статус ( $M \pm m$ )

Маркеры	Группы пациентов	До операции		После операции		Референсные значения <sup>1</sup>
		Системный кровотока	Местный кровотока	Системный кровотока	Местный кровотока	
Окисленные ЛПНП, МЕд/л	1	91,56 ± 1,38	92,56 ± 2,05	72,71 ± 1,68*	73,34 ± 1,7 <sup>#</sup>	26–117
	2	96,5 ± 0,48	100,85 ± 0,63	79,65 ± 1,17*	76,4 ± 1,23 <sup>#</sup>	
	3	104,06 ± 1,4	110,25 ± 1,36	95,06 ± 0,98*	85,87 ± 1,29 <sup>#</sup>	
sVCAM-1, нг/мл	1	149,19 ± 17,21	211,72 ± 18,14	199,57 ± 13,21*	321,81 ± 3,043 <sup>#</sup>	131,3–1222,7
	2	155,12 ± 18,68	192,28 ± 29,13	168,2 ± 17,49	319,33 ± 33,35 <sup>#</sup>	
	3	175,79 ± 26,86	205,54 ± 31,83	206,26 ± 28,5	299,83 ± 33,57 <sup>#</sup>	
Аннексин V, нг/мл	1	0,77 ± 0,12	0,69 ± 0,10	1,38 ± 0,12*	2,72 ± 0,66 <sup>#</sup>	<0,8
	2	2,92 ± 1,03	1,64 ± 0,25	2,51 ± 0,38	2,21 ± 0,25	
	3	0,87 ± 0,11	0,56 ± 0,13	1,66 ± 0,39	1,267 ± 0,2 <sup>#</sup>	
PAI-1, нг/мл	1	116,03 ± 4,85	122,94 ± 5,31	131,96 ± 6,05*	138,99 ± 5,76 <sup>#</sup>	4–100
	2	134,84 ± 8,71	126,56 ± 6,82	121,67 ± 4,45	101,66 ± 6,96 <sup>#</sup>	
	3	122,66 ± 5,95	135,51 ± 6,53	140,22 ± 6,37*	196,08 ± 11,22 <sup>#</sup>	
t-PA, нг/мл	1	3,58 ± 0,19	3,43 ± 0,32	4,82 ± 0,39*	4,91 ± 0,36 <sup>#</sup>	2–8
	2	4,15 ± 0,53	4,57 ± 0,78	3,31 ± 0,448	2,66 ± 0,22 <sup>#</sup>	
	3	4,38 ± 0,49	3,66 ± 0,22	5,08 ± 0,739	4,55 ± 0,47	

Примечание: 1 диапазон референсных значений приведен согласно инструкциям к наборам реактивов. \* $p < 0,05$  относительно системной концентрации до операции; <sup>#</sup>  $p < 0,05$  относительно местной концентрации до операции.

У пациентов 2 группы напротив отмечалось снижение первоначально повышенного уровня PAI-1 в местном кровотоке на 19,67% ( $p < 0,05$ ). Несмотря на увеличение PAI-1, послеоперационные значения t-PA в 1 группе сопровождалось увеличением показателя (в системном кровотоке на 34,28%,  $p < 0,05$ , в местном кровотоке на 42,94%,  $p < 0,05$ ). Анализ динамики содержания t-PA у больных 2 группы выявил уменьшение показателя, наиболее значимое в местном кровотоке (на 41,92%,  $p < 0,05$ ).

При корреляционном анализе у больных облитерирующим атеросклерозом с поражением бедренно-подколенного артериального сегмента исходно до операции были отмечены прямые статистически значимые связи между окисленными ЛПНП и активностью sVCAM-1 как в системном ( $r = 0,746$ ,  $p < 0,001$ ), так и в местном кровотоке ( $r = 0,598$ ,  $p < 0,001$ ), между окисленными ЛПНП и PAI-1 в системном кровотоке ( $r = 0,612$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. 2). После проведения реконструктивного вмешательства сохранялась прямая статистически значимая взаимосвязь между окисленными ЛПНП и активностью sVCAM-1 на системном уровне ( $r = 0,478$ ,  $p < 0,01$ ) и в оперированной конечности ( $r = 0,356$ ,  $p < 0,05$ ), однако менее сильная по сравнению с дооперационными значениями. Выявлена также положительная корреляция между окисленными ЛПНП и активностью t-PA в местном кровотоке ( $r = 0,569$ ,  $p < 0,001$ ), возможно данная корреляция свидетельствует о компенсаторном увеличении фибринолитической активности в оперированной конечности в ответ на повреждающее действие эндотелия.

У пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением подвздошного сегмента, которым предполагалось выполнение аорто-бедренного шунтирования, исходно в дооперационном периоде в системном кровотоке была выявлена прямая статистически значимая корреляционная взаимосвязь между окисленными ЛПНП и активностью sVCAM-1 ( $r = 0,447$ ,  $p < 0,05$ ), слабая по степени силы корреляция отмечалась и в пораженной конечности, однако не достигающая уровня статистической значимости ( $r = 0,218$ ,  $p > 0,05$ ). После аорто-бедренного шунтирования зарегистрирована значимая прямая корреляционная взаимосвязь между окисленными ЛПНП и PAI-1 в оперированной конечности ( $r = 0,441$ ,  $p < 0,05$ ), незначимые отрицательные взаимосвязи между окисленными ЛПНП и Аннексином V в системном кровотоке и оперированной конечности ( $r = -0,375$  и  $r = -0,328$ ,  $p > 0,05$ ).

В группе пациентов после выполнения рентгеноваскулярной ангиопластики и стентирования подвздошного сегмента при корреляционном анализе выявлены значимые прямые связи между окисленными ЛПНП и Аннексином V в системном кровотоке ( $r = 0,574$ ,  $p < 0,05$ ). В послеоперационном периоде у больных 3-ей группы наблюдались положительные взаимосвязи между окисленными ЛПНП и PAI-1 в системном кровотоке и оперированной конечности ( $r = 0,365$  и  $r = 0,405$  соответственно,  $p > 0,05$ ) и отрицательные между окисленными ЛПНП и sVCAM-1 ( $r = -0,437$ ,  $p > 0,05$ ), однако последние не достигали уровня статистической значимости, возможно за счет малого объема выборки.

**Таблица 2.** Корреляционные взаимосвязи между окисленными ЛПНП и маркерами эндотелиального статуса

Маркеры Ок.ЛПНП		sVCAM-1	PAI-1	t-PA	Аннексин V
группа 1 (n=32)					
до операции	системный кровотока	$r = 0,746^*$	$r = 0,612^*$	$r = -0,202$	$r = -0,14$
	местный кровотока	$r = 0,598^*$	$r = 0,163$	$r = 0,111$	$r = -0,063$
после операции	системный кровотока	$r = 0,478^{***}$	$r = 0,119$	$r = 0,122$	$r = -0,229$
	местный кровотока	$r = 0,356^{**}$	$r = 0,226$	$r = 0,569^*$	$r = -0,231$
группа 2 (n=20)					
до операции	системный кровотока	$r = 0,447^{**}$	$r = 0,041$	$r = -0,086$	$r = -0,128$
	местный кровотока	$r = 0,218$	$r = 0,217$	$r = 0,002$	$r = -0,206$
после операции	системный кровотока	$r = -0,098$	$r = -0,123$	$r = 0,418$	$r = -0,375$
	местный кровотока	$r = -0,313$	$r = 0,441^{**}$	$r = 0,073$	$r = -0,328$
группа 3 (n=16)					
до операции	системный кровотока	$r = 0,173$	$r = 0,287$	$r = 0,328$	$r = -0,015$
	местный кровотока	$r = -0,032$	$r = 0,012$	$r = -0,233$	$r = 0,075$
после операции	системный кровотока	$r = -0,437$	$r = 0,365$	$r = -0,022$	$r = 0,574^{**}$
	местный кровотока	$r = -0,096$	$r = 0,405$	$r = 0,088$	$r = -0,079$

Примечание: \* -  $p < 0,001$ , \*\* -  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,01$ .

## Обсуждение

Важное значение в активации клеток эндотелия отводится влиянию окисленных ЛПНП. Содержание окисленных ЛПНП свидетельствуют об исходной выраженной эндотелиальной дисфункции у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, направленных на артериальные реконструкции.

Маркерами активированного эндотелия являются адгезивные молекулы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит [14]. Окисленные ЛПНП являются одной из причин активации молекулы адгезии. В нашем исследовании была обнаружена взаимосвязь между окисленными ЛПНП и sVCAM-1 как на системном уровне, так и в пораженной конечности, эта ассоциация сохранялась и после проведения реконструктивных вмешательств.

Активация и повреждение эндотелия приводят к изменениям в системе фибринолиза и нарушению тромбообразования [15, 16]. Значимость фибринолитической системы как фактора риска тромбоза не вызывает сомнений [17–19]. PAI-1, являясь главным ингибитором активации фибринолиза, рассматривается как один из значимых факторов риска в развитии тромботических осложнений в послеоперационном периоде [20, 21]. Специфичность изменения фибринолитической активности крови в проведенных нами исследованиях подчеркивает выявленная положительная корреляция у обследованных пациентов окисленных ЛПНП с концентрацией PAI-1.

Показано, что окисленные ЛПНП снижают крецию тканевого активатора плазминогена и снижают фибринолитическую активность эндотелия [22]. В нашем исследовании выявлены положительные корреляционные взаимосвязи окисленных ЛПНП с t-PA в оперированной конечности после БПШ, в системном кровотоке после АБШ, что позволяет рассматривать данный процесс в контексте компенсаторного механизма, сопряженного с повреждающим воздействием окисленных ЛПНП на эндотелий.

Окисленные ЛПНП обладают цитотоксичностью и вызывают апоптоз клеток с последующим освобождением в субэндотелиальное пространство липидов и лизосомальных ферментов [22, 23, 24]. В ряду сигнальных маркеров, определяющих апоптоз, важную роль играет Аннексин V, как маркер эндотелиальной дисфункции. У больных после выполнения рентгеноваскулярной дилатации и стентирования подвздошного сегмента определена значимая положительная корреляция окисленных ЛПНП и Аннексина V. Однако, обращает на себя внимание наличие слабой отрицательной взаимосвязи между окисленными ЛПНП и Аннексином V в системном и местном кровотоке у пациентов после артериальной реконструкции (после бедренно-подколенного и аорто-бедренного шунтирования), хотя выявлены корреляционные взаимосвязи были статистически незначимы. Поскольку в послеоперационном периоде было выявлено снижение уровня окисленных ЛПНП наряду с увеличением апоптоза, возможно, это не случайно с точки зрения участия окисленных ЛПНП в образовании пенстых клеток,

захват которых происходит моноцитами и макрофагами через скэвенджер-рецепторы. По данным исследований Hegyi et al. одним из причинных факторов апоптоза макрофагов признается влияние окисленных ЛПНП [25].

Таким образом, окисленные ЛПНП вносят вклад в нарушения эндотелиального статуса, поддерживая активированное состояние и в раннем послеоперационном периоде после выполнения реконструктивных сосудистых операций.

## Заключение

В настоящей работе показана роль окисленных ЛПНП в нарушении функции эндотелия сосудистого русла. Окисленные ЛПНП способствуют активации процессов воспаления, апоптоза, экспрессии молекул адгезии, угнетению фибринолиза. После

хирургической коррекции артериальной гемодинамики сохраняются изменения эндотелиального статуса, ассоциированные с содержанием окисленных ЛПНП, что подчеркивает влияние повреждающих факторов на степень секреторной активности эндотелия как на системном уровне, так и пораженной конечности.

## Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке университета, за счет предпринимательской и иной приносящей доход деятельности университета.

## Конфликт интересов

Конфликта интересов нет.

## Список литературы

1. Bebrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002;90(10C):40-8.
2. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:27-32.
3. Vizir VA, Berezin AE. Immunopathology of atherosclerosis. The value of biological markers for cardiovascular risk assessment. *Ukrainian Medical Journal*. 2010;2 (76)III-IV:1-11. Russian (Визир В.А., Березин А.Е. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска. Украинский медицинский журнал. 2010;2(76)III-IV:1-11).
4. John S, Schlaich M, Langenfeld M, Wehprecht H, Schmitz G, Weidinger G, Schmieder RE. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation*. 1998;98:211-6.
5. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999;99(9):1165-72.
6. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2003;91(3A):7A-11A.
7. Kbatli JJ, Johnson C, Magid R, Lessner SM, Laude KM, Dikalov SI, Harrison DG, Sung HJ, Rong Y, Galis ZS. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma. *Circulation*. 2004;109(4):520-5.
8. Menschbikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Cooper IA, Trufakin VA. Oxidative stress. *Pathological States and diseases. Monograph. - Novosibirsk: Art, 2008: 284. Russian (Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Монография. Новосибирск: Арта; 2008: 284).*
9. Pelizzo G, Radi R. Biochemistry of protein nitration in cardiovascular pathology. *Cardiovasc Res* 2007;75(2):291-302.
10. Babintseva YaD, Karagodin VP, Orekhov AN. Modified circulating low-density lipoproteins: pathogenetic significance in angiology. *Angiology and cardiovascular surgery*. 2016;22(4):17-22. Russian (Бабинцева Я.Д., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Модифицированные циркулирующие липопротеиды низкой плотности: патогенетическая значимость в ангиологии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(4):17-22).
11. Leonard EJ, Yoshimura T. Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). *Immunol Today*. 1990;11(3):97-101.
12. Lazarenko VA, Bobrovskaya EA, Putintseva EV, Bondarev GA. Oxidized low-density lipoprotein before and after reconstructive surgery on the main arteries of lower limbs. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2015;10(1):14-7. Russian (Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Путинцева Е.В., Бондарев Г.А. Окисленные липопротеины низкой плотности до и после реконструктивных вмешательств на магистральных артериях нижних конечностей. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2015;10(1):14-7).
13. National guidelines for the management of patients with diseases of the arteries of the lower extremities. *Angiology and vascular surgery*. 2013;19(2):1-75. Russian (Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(2):1-75).
14. Belokopytova IS, Moskalets OV, Paleev FN, Zotova OV. The diagnostic value of adhesive molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in ischemic heart disease. *Journal of atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2013;4(13):62-5. Russian (Белокопытова И.С., Москалец О.В., Палеев Ф.Н., Зотова О.В. Диагностическое значение растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;4(13):62-5).
15. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1197-207.
16. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJ, Brouwer JL, Vogt L, Navis G, van der Meer J. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation*. 2008;117(2):224-30.
17. Reznikova AY, Lozhkina AN, Kuznik BI. Fibrinolysis as heterogeneous catalysis. *Tromboz, gemostaz and Reologia*. 2014; 1 (57): 31-5. Russian (Резникова А.Ю., Ложкина А.Н., Кузник Б.И. Фибринолиз как гетерогенный катализ. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2014;1(57):31-5).
18. Kuznik BI. Cellular and molecular mechanisms of regulation of hemostasis system in norm and pathology. *Chita: Express Publishing House; 2010: 828. Russian (Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-Издательство; 2010: 828).*
19. Koksbeneva IV, Klimovich IG, Arutyunova YaE, Matskeplishvili ST, Samsonova NN, Buziasvili YuI, Skryabin KG. Prognostic value of coagulation factors and gene polymorphism in development of subacute thrombosis at patients with ischemic heart disease after coronary stenting. *Tromboz, gemostaz and Reologia*. 2014;2(58):27-32. Russian (Кокшенева И.В., Климович И.Г., Арутюнова Я.Э., Мацкеплишвили С.Т., Самсонова Н.Н., Бузиашвили Ю.И., Скрябин К.Г. Прогностическая значимость факторов коагуляционного гемостаза и полиморфизма генов в развитии подострого тромбоза у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2014;2(58):27-32).
20. Momot AP. Modern methods of recognition of thrombotic state of readiness. *Monography. Barnaul: Publishing house of Altai state medical University; 2011: 138. Russian (Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Монография. Барнаул: Изд-во АГМУ; 2011: 138).*
21. Kobler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med*. 2000;342(24):1792-801.
22. Vykova AA, Dumikjan AS, Azizova OA, Bjekman JeM, Sergienko VI, Syrkin AL. Lipid peroxidation end products in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2015; 8 (3): 49-52. Russian (Быкова А.А., Думикян А.Ш., Азизова О.А., Бэжман Э.М., Сергиенко В.И., Сыркин А.Л. Окисляемость липидов в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(3):49-52).
23. Larionov EE, Denisenko AD. The influence of modified low density lipoproteins and of high density lipoproteins on macrophage apoptosis. *Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*. 2012;XIX(2):16-9. Russian (Ларионова Е.Е., Денисенко А.Д. Влияние модифицированных липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности на апоптоз макрофагов. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2012;XIX(2):16-9).
24. Terasaka N, Wang N, Yvan-Charvet L, Tall AR. High-density lipoprotein protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by promoting efflux of 7-ketocholesterol via ABCG1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(38):15093-8.
25. Hegyi L, Skepper JN, Cary NR, Mitchinson MJ. Foam cell apoptosis and the development of the lipid core of human atherosclerosis. *J Pathol*. 1996;180(4):423-9.