

ПАТОМОРФОЗ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОГЕННОМ ВОСПАЛЕНИИ. РОЛЬ АДВЕНТИЦИАЛЬНО-ИНТИМАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2017.9.3.20

УДК 616.137/.147:615.275.2:577.152.3

Поступила 28.11.2016 г.



А.К. Кириченко, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии;
Н.Н. Патлатая, к.м.н., ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии;
А.Ф. Шаркова, студент кафедры патологической анатомии;
А.А. Певнев, студент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии;
К.В. Конторев, студент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии;
О.В. Шаповалова, студент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии;
М.Е. Горбань, студент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии;
И.Н. Большаков, д.м.н., профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии

Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого,
 Красноярск, 660022, ул. Партизана Железняка, 1

Рассматриваются вопросы патологической деструкции сосудистой стенки при ранних признаках атерогенного воспаления магистральных артерий в состоянии гиперлипидемии с позиций современных технологий локальной реконструкции сосуда. Показана роль молекулярных маркеров в развитии и прогрессировании атерогенного воспаления в интимной оболочке и подинтимном пространстве. Акцент ставится на современные генно-инженерные и биополимерные технологии реконструкции стенки сосудов, на значение адвентициального и параадвентициального слоев артерий в развитии атерогенного воспаления, формирование эффекта терапевтического ангиогенеза при использовании современных методов биоинженерии адвентиции.

Ключевые слова: атерогенное воспаление; маркеры ангиогенеза; сосудистая стенка; терапевтический ангиогенез; морфологическая реконструкция сосуда; генно-инженерные препараты; биodeградируемые полисахаридные конструкции; инженерия сосудистой адвентиции.

Как цитировать: Kirichenko A.K., Patlataya N.N., Sharkova A.F., Pevnev A.A., Kontorev K.V., Shapovalova O.V., Gorban M.E., Bolshakov I.N. Pathomorphism of limb major vessels in experimental atherogenic inflammation. The role of adventitial intimal relations (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(3): 162–176, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.3.20>

English

Pathomorphism of Limb Major Vessels in Experimental Atherogenic Inflammation. The Role of Adventitial Intimal Relations (Review)

A.K. Kirichenko, MD, DSc, Professor, Pathological Anatomy Department;
N.N. Patlataya, PhD, MD, Teaching Assistant, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy;
A.F. Sharkova, Student, Pathological Anatomy Department;
A.A. Pevnev, Student, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy;
K.V. Kontorev, Student, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy;
O.V. Shapovalova, Student, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy;
M.E. Gorban, Student, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy;
I.N. Bolshakov, MD, DSc, Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka St.,
 Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Для контактов: Большаков Игорь Николаевич, e-mail: bol.bol@mail.ru

The review considers the problems of pathological destruction of a vascular wall at early signs of atherogenic inflammation of major arteries in hyperlipidemia in relation to modern technologies of local angioplasty. It has shown the role of molecular markers in atherogenic inflammation development and progression in intima and subintimal space. The emphasis is laid on modern genetically engineered and biopolymer technologies for vascular wall repair, the significance of adventitial and para-adventitial arterial layers in atherogenic inflammation, the formation of a therapeutic angiogenesis effect when using modern methods of adventitia bioengineering.

Key words: atherogenic inflammation; atherogenesis markers; vascular wall; therapeutic angiogenesis; morphological angioplasty; genetically engineered drugs; biodegradable polysaccharide structures; vascular adventitia engineering.

От решения задач диагностики, лечения и профилактики атеросклероза во многом зависит успех борьбы с такими заболеваниями, как инфаркт, инсульт, хроническая ишемия нижних конечностей. Важно указать, что эффективное лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей и обратное развитие воспалительного процесса в артериях возможно при условии раннего выявления и лечения заболевания [1–3]. Оклюзионная болезнь периферических артерий нижних конечностей является важным и очень распространенным выражением системного атеросклероза, приводящим к существенному ограничению способности больных к передвижению, снижению качества их жизни, и ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4, 5]. Распространенность ее неуклонно растет [6, 7]. При этом развитие критической ишемии нижних конечностей, свидетельствующей о практически полной декомпенсации кровообращения, встречается с частотой 400–1000 на 1 млн. населения в год, или у 15–20% больных с окклюзионной болезнью периферических артерий нижних конечностей [8, 9]. Ожидаемая смертность пациентов с критической ишемией увеличивается от 25% в течение первого года развития синдрома до 60–70% в течение ближайших 3–5 лет. Показания к высокой, т.е. выше уровня коленного сустава, ампутации достигают уровня 52–95% в течение 3 лет, общая смертность за это время вырастает с 10–40 до 71% [10]. Из экспериментальной практики известно [11], что хроническая холестериновая диета у экспериментальных крыс и кроликов является адекватной моделью формирования ранних признаков атерогенного воспаления в стенках магистральных сосудов конечностей. Использование чистого холестерина в составе диеты для беспородных крыс в течение 60 сут приводит к высокому уровню гиперлипидемии, увеличивая уровень фракций общих липидов в 2,5 раза, триглицеридов — в 2 раза, незатерифицированных жирных кислот — в 26 раз. Использование холестериновой диеты у кроликов породы шиншилла в течение 80–110 дней обеспечивает увеличение в плазме крови в 1,5–2,5 раза уровня триглицеридов, в 30–90 раз — уровня холестерина, в 29–56 раз и выше — уровня фракции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в 2,5–5,0 раза — уровня фракции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), формирует очень высокий коэффициент атерогенности.

Высокий уровень гиперлипидемии у животных соответствует высокому уровню липидных фракций в тканях сосудистой стенки магистральных артерий и превышает в бедренных артериях уровень общих липидов в 3 раза, триглицеридов — в 2,5 раза, формируя в интиме скопления ксантомных клеток. Атерогенное воспаление у экспериментальных животных вызывает выраженный отек интимы в виде разобщения волокнистого компонента внутренней эластической мембраны, появление ксантомных клеток, пролиферацию гладких миоцитов субинтимально и в медию с неравномерным ее утолщением и формированием типичной липидной («мягкой») бляшки, покрытой фиброзной оболочкой, что приводит к уменьшению диаметра просвета сосуда [12, 13].

Закономерным результатом кормления животных, в частности кроликов, холестерином является кроме гиперхолестеринемии отложение холестерина в тканях, и в первую очередь в наибольшей степени — во внутренней оболочке крупных артерий. Так развивается липоидоз сосудов, который отмечается обычно на 3–4-м месяце опыта. Выраженной степени процесс атерогенеза достигает в среднем к 90–100-му дню кормления, но может быть значительным и в более короткие сроки. Патоморфоз сосудов при развитии атерогенного воспаления заключается в том, что на интиме крупных сосудов формируются беловатые либо слегка желтоватые пятна или полосы, обычно чуть возвышающиеся над поверхностью. При окраске Суданом III они хорошо прокрашиваются в красный цвет, что создает яркую картину липидных включений на белом фоне интимы. Располагаются липоидные скопления прежде всего в восходящем отделе аорты над клапанами, а также в дуге и в области устьев крупных отходящих от аорты сосудов [14–17].

Дисфункция эндотелия проявляется повышением проницаемости и адгезии, а также увеличением секреции прокоагулянтных и сосудосуживающих факторов. В качестве наиболее важного повреждающего фактора выступает повышение уровня ЛПНП [18–20]. Первые стадии развития патоморфоза атерогенного воспаления характеризуются постепенным накоплением липидов: сначала внутри-, затем внеклеточно с формированием липидного пятна/полоски и далее — молодой атеросклеротической бляшки [21, 22]. Такая микроскопическая картина в сосудах сопровождается сигнальной молекулярной трансдукцией

маркеров, начиная с окисления ЛПНП и ЛПОНП, а также появлением слабых антигенных структур, способных детерминировать слабый иммунный ответ. Электростатические взаимодействия окисленных ЛПНП в составе апопротеина класса В формируют антигенные детерминанты для взаимодействия с клетками иммунной системы.

Инициация в интимной оболочке магистрального сосуда презентации антигенных эпитопов А- и Т-иммунным клеткам, циркуляция в сосудах окисленных ЛПНП является важным пусковым механизмом в развитии атерогенного воспаления [23, 24]. Уровень специфических антител к окисленным ЛПНП указывает прежде всего на активность развития атерогенного воспаления [25]. Однако не исключается, что этот маркер сигнализирует и о степени атеросклеротического поражения [26]. Таким образом, окисленные ЛПНП выполняют роль неоантигенов, иницирующих воспалительные реакции, которые ведут к прогрессированию атеросклероза, при этом антитела к таким ЛПНП могут считаться независимым предиктором прогрессирования атеросклеротического поражения и маркером окисления ЛПНП [27].

Активация оксидантной системы в присутствии гиперлипидемии формирует накопление моноциклических эндоперекисей с метаболизированием в альдегидные соединения и основания Шиффа. Важно, что этот процесс активируется в подинтимном пространстве артериальной стенки, где происходит окисление ЛПНП. Кислородные метаболиты активированных макрофагов, захвативших большую массу ЛПНП, Т-лимфоцитов, концентрируются в интимной оболочке, запускают процесс окисления липидов внутри и вне клеток, активное поглощение окисленных форм с образованием большого числа пенистых (вакуолизированных) клеток [28, 29]. Перегрузка клеток окисленными формами липидов формирует каскад апоптоза с разрушением макрофагов. Большая масса кристаллов холестерина в подинтимном пространстве вне клеток ярко раскрывает картину атерогенного воспаления, наблюдаемую морфологами.

Пролиферация гладкомышечных клеток в среднем слое сосуда с дестабилизацией их ориентировки, направленная миграция в пространство интимы из среднего слоя добавляют к процессу воспаления стабильность будущей атерогенной конструкции в виде секреции во внеклеточное пространство стационарных белков соединительной ткани (коллагенов, протеогликанов, эластинов). Это будущий фиброзный каркас атерогенного продукта. Он будет отделять липидное ядро от просвета кровотока. Стимуляция эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) клетками интимы обеспечит пролиферацию сосудистого эндотелия, его миграцию в дислокацию атероматозной бляшки. Новообразование микрососудов в интимах увеличит объем атерогенного продукта, усилит приток пенистых клеток и их деструкцию. Накопление массы окисленных форм ЛПНП в субэндотелиальном про-

странстве усиливает дисфункцию сосудистого эндотелия, повышая адгезивность клеток эндотелия, формируя липидные и клеточные течи.

Активное покидание сосудистого русла моноцитами и активация их рецепторного фенотипа под эндотелием многократно увеличивает захват липидной массы [30]. Нарушение баланса экспрессии проатерогенных (провоспалительных) и антиатерогенных (противовоспалительных) клеточных маркеров при сохранении условий гиперлипидемии стабилизирует деструкцию в подэндотелиальном пространстве. Экспрессия рецепторов резидуальных клеток крови под сосудистым эндотелием и собственно сосудистого эндотелия, а именно: эндотелин-1 [31–35], кавеолы-1, -2, -3 [36, 37], селектины Р (CD62P), Е (CD62E), L (CD62L) и антитела к ним на сосудистом эндотелии, лимфоцитах и тромбоцитах [38–40], маркер межклеточной адгезии (ICAM-1) [41–43], маркер сосудистой адгезии (VCAM-1) [44–47], белок хемотаксиса моноцитов (MCP-1) [48–50], колониестимулирующий фактор моноцитов (MCSF) [51–57], плейотропный цитокин (TNF- α) [58–64], С-реактивный белок (CRP) [65–70], тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [71–77], семейство интерлейкинов при атеросклерозе [78–81] — создает картину мультиклеточной деструкции, затрагивающую все слои магистрального сосуда, включая адвентициальное пространство [82].

Уровень провоспалительных цитокинов, циркулирующих в плазме крови, коррелирует с уровнем цитокинов в атерогенной бляшке [83]. При этом многофункциональный интерферон, активирующий макрофаги (IFN- γ), а также IL-6, IL-12 и IL-15, фактор некроза опухоли (TNF- α) высоко экспрессируются NK-клетками и Т-клетками в мягкой бляшке по сравнению с непораженной артерией, превышая уровни активности противовоспалительных цитокинов, таких как IL-4, IL-10 [84–86]. Среди цитокинов IFN- γ является важнейшим фактором в патогенезе атеросклероза, поскольку этот маркер играет полифункциональную роль при развитии как ранних (факторы VCAM-1, ICAM-1, цитокины, хемокины, антигены индукции экспрессии класса I и II главного комплекса гистосовместимости (MHCs) на макрофагах, Т-лимфоцитах, NK-клетках), так и поздних стадий атерогенного воспаления, включая формирование пула макрофагов, насыщенных окисленными фракциями ЛПНП, аккумуляцию холестерина в атероматозной бляшке с активацией цитокинов, NO-синтазы моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1), увеличение синтеза белков класса металлопротеиназ (MMPs) [87, 88].

Дефицит гена, контролирующего синтез IFN- γ при экспериментальном атерогенезе, приводит к редукции патоморфологических нарушений в стенке сосуда и к рестенозу [89]. Массовый захват макрофагами окисленных форм ЛПНП обеспечивается главным образом экспрессией сквенджер-рецепторов класса А (SR-A) и В (SR-B1, CD36) [90–92]. Любое искусственное внешнее вмешательство в этот патологический моле-

кулярно-клеточный каскад с целью терапии рассчитано на разрыв взаимосвязанных процессов прогрессирования атерогенного воспаления. Такие внешние вмешательства известны как методы лечения, больше направленные на следствия процесса: хирургические реконструктивные сосудистые операции [93–99], физиотерапевтические воздействия [1, 100, 101]. Введение в ишемизированные ткани генно-инженерных конструкций [102], имплантация полимерных полисахаридных конструкций в паравазальные футляры магистральных артерий [103–107] ставят целью локальную перестройку сосудистой стенки. Необходимо отметить, что использование только генно-инженерных конструкций, введенных непосредственно в ишемизированные ткани конечностей, — синтетических аналогов простагландинов: илопроста [108–110], простаноидов, зарегистрированных в России Алпростана, Вазапростана (ПГЕ-1-аллпростадил) [102, 111], гена *VEGF165* [112, 113], Неоваскулгена [114–122] — рассчитано на перестройку подэндотелиального, среднего и адвентициального слоев крупных и мелких артериальных сосудов конечностей. Такая перестройка затрагивает активность пролиферации сосудистого эндотелия, его транслокацию в межклеточные ткани с образованием дополнительного большого числа новых микрососудов (терапевтический ангиогенез), что само по себе является целью усилий исследователей.

Современное направление в регуляции атерогенного воспаления включает методы управления степенью прогрессирования атеросклероза, которые ставят своей целью использование технологий, нейтрализующих действие проатерогенных молекул как на уровне образования комплексов антиген–антитело, так и на уровне генно-инженерных конструкций, блокирующих работу генов, ответственных за синтез проатерогенных белков, таких как VCAM-1, ICAM-1, TNF- α , GM-CSF, M-CSF, G-CSF, либо введение в организм антагонистов цитокинов или их рецепторов, например к IL-1 или к IL-1R (IL-1Ra) [78, 123]. Управление степенью атерогенного воспаления с помощью регуляции экспрессии проатерогенных маркеров приводит к разработке новых методов профилактики и лечения атеросклероза [124].

Конструкции на основе жидких полисахаридов (сульфатированной формы хитозана, аскорбата хитозана, хлоргидрата хитозана, натриевой соли альгиновой кислоты) при введении их в фасциальные футляры сосудисто-нервных пучков [12, 13] создают эффект терапевтического ангиогенеза. Локальное введение хитозанового сополимера, содержащего эндотелиальные клетки пупочной вены, мышам с экспериментальной ишемией задних конечностей в течение 2 нед убедительно формировало новую сосудистую сеть в бассейне артериального ствола [125]. Эндотелиальные клетки, перепрограммированные из эмбриональных стволовых клеток, инкапсулированные в хитозановом гидрогеле, в комбинации с VEGF при локальном введении в ткань животных с моделью

ишемии задних конечностей приводили к неоваскуляризации через механизмы васкулогенеза и ангиогенеза с эффективным восстановлением кровотока в ишемизированных тканях [126]. Кроме эффекта терапевтического ангиогенеза, хитозановые сополимеры создают непосредственный контакт с атерогенной конструкцией в субэндотелиальном пространстве магистральных артерий в силу электростатических, концентрационных и аффинных взаимодействий, а точнее, с холестеринсодержащими молекулами не только липидного ядра мягких бляшек, но и пенистых клеток интимного слоя.

Необходимо указать на особую роль адвентиции в тканевой инженерии магистральных сосудов [127, 128]. Убедительно показано [129], что гиперхолестеринемия ремоделирует интимальный слой сосуда и индуцирует эндотелиальную дисфункцию. Гипероксидация в адвентициальном слое сосуда с помощью NADPH-оксидазы индуцирует воспалительную сосудистую реакцию с экспрессией проатерогенных маркеров (MCP-1, IL-6) в среднем и эндотелиальном слоях магистральной артерии, стимулирует трансляцию миофибробластов в интимальный слой артерии [130, 131]. Использование апоцинина — ингибитора NADPH-оксидазы — на миофибробластах, а возможно, и на макрофагах приводит к блокированию неоинтимального роста и эндотелиальной дисфункции [132]. Таким образом, адвентиция является не менее важным слоем сосудистой стенки, активно включенным в атерогенное воспаление, сопряженным функционально со средним и интимным слоями магистральных сосудов.

Подобные изменения напоминают морфологическую картину при неспецифическом аортоартериите или болезни Такаясу. Однако характерно, что при болезни Такаясу гранулематозный воспалительный процесс начинается первично в адвентиции и наружных слоях меди, при микроскопическом исследовании гранулем в адвентиции обнаруживаются скопления лимфоцитов, плазматических, ретикулярных клеток. В дальнейшем наблюдаются фиброз гранулем, склерозирование и надрывы меди, пролиферация эндотелия. Иммуногенетическая основа такого воспаления представлена маркерами-антигенами HLA-A₁₀, HLA-B₅, HLA-Bw52, HLA-DR2. Сужение просвета, или окклюзия, аорты, ее крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей не связано с атеросклерозом и картиной гиперхолестеринемии.

Предлагаемая авторами концепция морфологической перестройки качественной и количественной характеристик внутренних слоев стенки пораженного атерогенным воспалением сосуда заключается в искусственном размещении в периваскулярном пространстве таких ингредиентов, которые способны повлиять на интимный и средний слои, приводящие к нормализации не только клеточной и межклеточной структуры, липидного спектра стенки сосуда, но и макроскопических характеристик сосуда, таких как

толщина интимы, меди, диаметра магистральных артерий. Очень важно [82], чтобы адвентициальный и параадвентициальный слои заняли основное место при терапевтическом вмешательстве и доставке лекарственных средств с целью решения вопросов управления воспалительным процессом, включая атерогенез. Следовательно, попытки управлять клеточно-тканевым компарментом в адвентициальном слое при атерогенезе не лишены смысла, если ставится цель «развернуть» основные события атерогенного воспаления и его редукции в адвентициальной и параадвентициальной зонах, а не в зоне внутренних слоев магистрального сосуда, особенно на ранних сроках воспалительного процесса. Убедительно доказано [133], что около 20% клеток адвентициальной популяции корня аорты мыши составляют предшественники гладкомышечных клеток, которые способны формировать атеросклеротическое повреждение среднего слоя сосуда в условиях гиперлипидемии. Нанесение на децеллюлированную стенку вены этих клеток-предшественников приводит к их миграции через стенку сосуда с частичным образованием неоинтимального слоя. В последние годы адвентия сосуда рассматривается как ключевой компонент сосудистой реакции на повреждение, инженерия которой способна регулировать пролиферацию гладкомышечных клеток среднего и эндотелиального слоев сосуда, что важно при развитии атерогенного воспаления [134]. Экспериментальные данные свидетельствуют о наличии связи между *vasa vasorum* и образованием неоинтимы после экспериментального повреждения [129]. Такая связь подтверждается в ряде работ по моделированию сосудистого повреждения и малоинвазивного размещения непосредственно вблизи магистрального сосуда биополимерных частиц, содержащих аллогенные эндотелиальные клетки [135]. Тканевая инженерия в зоне адвентии при открытом или закрытом хирургическом вмешательстве в экспериментальных моделях ингибирует утолщение интимы, формирует рестеноз, отрицательное ремоделирование [136–138].

Технологии получения эффекта терапевтического ангиогенеза служат одними из перспективных методов лечения хронической (критической) ишемии нижних конечностей у больных, не являющихся кандидатами на хирургическую или эндоваскулярную реваскуляризацию. Концепция терапевтического ангиогенеза предполагает создание в ишемизированных тканях такой концентрации ангиогенных факторов роста, которая позволит добиться эффективной стимуляции естественного ангиогенеза. С этой целью в клинической практике могут применяться препараты рекомбинантных ангиогенных факторов роста или их генов, а также стволовые и прогениторные клетки [139, 140]. Ангиогенез представляет собой сложный процесс, включающий серию событий в строгой последовательности. В эти процессы вовлечены эндотелиальные клетки и перициты [141], которые находятся в артериолах, капиллярах и посткапиллярных венулах.

Под влиянием ангиогенных стимулов, к которым относятся гипоксия, ишемия, механическое растяжение и воспаление, эндотелиальные клетки и перициты активируются и начинают продуцировать протеазы (коллагеназы и активаторы пламиногена), способствующие разрушению базальной мембраны, откреплению этих клеток.

Интересы ангиологии сосредоточены на терапевтическом ангиогенезе — процессе, который направлен на лечение нарушений при недостаточной перфузии ткани путем стимуляции роста и арборизации кровеносных сосудов или модуляции функции эндотелия. Образование и рост новых сосудов в постнатальном периоде развития организма включают появление новых капилляров и артериол. Неоангиогенез представляет собой активацию эндотелиальных клеток, синтез в них ферментов протеаз, деградацию межклеточного матрикса, пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов и образование первичных высокопроницаемых сосудистых структур. В последующем происходит стабилизация и «взросление» первичных сосудистых структур за счет привлечения клеток перицитов и гладкомышечных клеток, в результате чего организуется трехмерная сосудистая сеть.

Основным стимулом к ангиогенезу при патологических состояниях являются гипоксия или ишемия, которые индуцируют образование многих ангиогенных факторов и прежде всего основного регулятора ангиогенеза как в эмбриональном, так и в постнатальном периоде развития организма — VEGF и его рецепторов. VEGF избирательно стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, их предшественников и моноцитов, синтезирующих рецепторы к нему. Он увеличивает сосудистую проницаемость, способствуя протеканию белков плазмы в околососудистое пространство, которое должно быть подготовлено для миграции эндотелиальных клеток. VEGF вызывает синтез эндотелиальной NO-синтазы и образование NO. Это способствует вазодилатации и стимулирует образование ферментов протеаз, разрушающих связи между эндотелиальными клетками и внеклеточным матриксом, что необходимо для направленной миграции клеток. В процессе стабилизации и «взросления» вновь образованной незрелой сосудистой сети важно длительное локальное наличие фактора роста эндотелия сосудов. Генетические конструкции работают в ткани-мишени от одной до нескольких недель и обеспечивают более длительное присутствие ангиогенных факторов.

Выделено большое количество стимуляторов неоангиогенеза: VEGF, фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), ангиогенин, ангиопоэтины. Также выделены неспецифические стимуляторы роста сосудов, такие как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), трансформирующий фактор роста, TNF- α , оксид азота, IL-8, матриксные металлопротеиназы (MMPs). Однако активное применение ангиогенных факторов, например FGF, в итоге может

привести к усилению атерогенеза и активному формированию васкуляризованных атероматозных очагов. [142]. Индуцированная пролиферация сосудистого эндотелия, его трансляция в интимное пространство с новообразованием микрососудов под действием стимуляторов ангиогенеза, по всей вероятности, — процесс нежелательный. Смещение центра воспаления и ангиогенеза из субинтимального в околоадвентициальное пространство требует самого пристального внимания исследователей.

Важным и наиболее изученным является VEGF. Синергетическим действием с ним обладает FGF, который может самостоятельно стимулировать неоангиогенез. VEGF представляет собой ангиогенный гликопротеин, увеличивающий сосудистую проницаемость. Он продуцируется различными типами клеток [143], при этом эндотелиальные клетки обладают рецепторами для этого фактора, активно продуцируют его в состоянии гипоксии или аноксии [144–146]. В экспериментальных работах по терапевтическому ангиогенезу использовались как рекомбинантные ангиогенные факторы роста (FGF-1 и FGF-2, VEGF165), так и их гены (VEGF165, VEGF121, VEGF189 и FGF-5). Их эффект изучался на моделях ишемии задней конечности у крысы и кролика и моделях острой и хронической ишемии миокарда у собак и мини-свиней [147–151]. В научных исследованиях ставились задачи, подтверждающие или отрицающие действительное митогенное действие VEGF на сосудистый эндотелий [152]. Не останавливаясь детально на результатах этих многочисленных работ, необходимо отметить главное: практически во всех случаях введение факторов роста или их генов стимулировало развитие коллатералей и новых капилляров, которые, что очень важно, не регрессировали после прекращения введения факторов роста; однократное введение гена заменяло многократные инъекции или инфузии рекомбинантных факторов роста. Важно, что при введении генов практически не отмечалось побочных эффектов, например гипотензии, наблюдавшейся при введении факторов роста. И, наконец, эффективно стимулировать ангио- и артериогенез в ишемизированных задних конечностях удавалось просто при внутримышечном введении плазмидной ДНК, без применения аденовирусного вектора.

В мире лаборатории, занимающиеся генно-терапевтическими препаратами, находятся на разных стадиях работ. Так, в Китае на рынке уже есть два генно-терапевтических препарата: это гендицин и H101, предназначенные для лечения запущенных форм рака кожи шеи и головы. В Европе и США некоторые генно-терапевтические препараты находятся в 3-й фазе клинических испытаний. Разработанный в Японии препарат Collatogene, который предназначен для лечения состояний, связанных с критической ишемией конечностей, находится в масштабной 3-й фазе клинических испытаний в Соединенных Штатах, Европе, Японии и других странах. Предварительные протоколы

исследований согласованы с FDA. Известно, что FDA предоставило на Collatogene так называемую быструю программу развития (Fast track designation). Эта программа предусматривает ускоренную процедуру рассмотрения препаратов, продемонстрировавших высокий потенциал для решения неудовлетворенных медицинских потребностей по серьезным заболеваниям.

В начале 2000-х гг. в РФ были проведены первые исследования и пилотные клинические испытания генно-терапевтических конструкций, созданных на основе гена, кодирующего VEGF. В 2012 г. на рынок вышел отечественный препарат Неоваскулген с геном VEGF165, предназначенный для лечения хронической ишемии нижних конечностей. Неоваскулген является инновационным продуктом и не имеет аналогов на мировом рынке. Механизм действия препарата основан на принципе управляемого терапевтического ангиогенеза. Неоваскулген представляет собой кольцевую молекулу ДНК, которая содержит участок, отвечающий за синтез VEGF. Местное многофокусное введение препарата в мышцы нижних конечностей обеспечивает управляемый ангиогенез, стимулирующий рост и развитие новых сосудов [153–157].

Имплантиция у крыс в паравазальное фасциальное ложе протонированных гелевых форм хлоргидрата и аскорбата хитозана, а также сульфатированной его формы приводит к существенному локальному извлечению из стенки бедренной артерии фракций общих липидов, ЛПНП и триглицеридов, понижая их уровень соответственно в 2,2; 2,5 и 1,9 раза [12, 13]. Имплантиция жидких форм полимеров демонстрирует локальное восстановление толщины среднего слоя на 29–38%, снижая отношение толщины меди к диаметру просвета сосуда на 37–44%. Такой эффект отмечается и в вышележащем сегменте магистрального сосуда. Дислокация в паравазальном пространстве сульфатированной формы хитозана в течение 20 сут обеспечивает снижение коэффициента субинтимальных миоцитов в среднем сегменте артерии на 27%, усиливая эффект реконструкции в верхнем сегменте сосуда на 68%. Эффект имплантации затрагивает новообразование микрососудистого ложа на месте резорбции полимеров, увеличивая число новых сосудов у крыс на 22–49%, у кроликов — на 56–66%. Более высокий эффект терапевтического ангиогенеза ясно прослеживается и при имплантации хитозановых конструкций в ткани интактного животного, составляя прирост через 30 дней постимплантационного периода в 85–96%. Перестройка интимного и подинтимного пространств магистральной артерии на ранних стадиях атерогенного воспаления обеспечивает локальное увеличение перфузии мягких тканей конечности через 20 сут после имплантации в среднем на 68–86%. Через 30 сут постимплантационного периода величина перфузии снижается, но остается выше по сравнению с контрольной зоной на 34–36% перфузионных единиц [12, 13].

Указанные результаты локального ангиогенного

воздействия хитозановых гидрогелей подтверждаются фундаментальными исследованиями при использовании в эксперименте нековалентных и ковалентных сополимеров, содержащих хитозан и сульфатированный ингредиент на примере гепарина. Ангиогенный эффект развивается за счет связывания проангиогенных факторов роста иммобилизованным на сополимере гепарином [158–160]. При этом роль гепарина не является обязательной. Собственно, любые биodeградируемые сополимеры, содержащие хитозан, способны связывать и выделять ангиогенные факторы роста, приводя при своей биodeградации к образованию и росту сосудистой ткани [161, 162]. При использовании хитозановых биополимеров факторы роста сосудистого эндотелия и собственно сосудов, а также мультипотентные клетки, включенные в состав гидрогеля, надежно защищены хитозановым сополимером от температурных факторов и действия гидролизующих ферментов [126].

Таким образом, диагностика отдельных маркеров при анализе атерогенного воспаления имеет ограниченный характер для формирования стратегии управления процессом атерогенеза [38]. Современная стратегия при изучении атерогенного воспаления с прицелом на опережающие технологии получения лекарственных и медицинских изделий, направленных на опосредованное и прямое эффективное управление молекулярно-клеточно-тканевыми структурами сосудистых стенок, пораженных ранними признаками атероматоза, требует раскрытия тонких механизмов реконструкции. Анализ молекулярных маркеров, указывающих на атерогенное воспаление и учитывающих антиатерогенную направленность современных технологий лечения хронической ишемии нижних конечностей, позволит выработать алгоритм управления при развитии и прогрессировании этого заболевания. Одной из основных точек приложения антиатерогенных регулирующих механизмов должно стать перивазальное пространство.

Финансирование исследования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности» в рамках научного проекта №16-44-240506.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. European Stroke Organisation, Tenders M., Aboyans V., Bartelink M.L., Baumgartner I., Clément D., Collet J.P., Cremonesi A., De Carlo M., Erbel R., Fowkes F.G., Heras M., Kownator S., Minar E., Ostergren J., Poldermans D., Rimbau V., Roffi M., Röther J., Sievert H., van Sambeek M., Zeller T.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis

and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32(22): 2851–2906, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211>.

2. Olin J.W., Sealove B.A. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(7): 678–692, <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0133>.

3. Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Peripheral Atherosclerotic Vascular Disease, Creager M.A., Belkin M., Bluth E.I., Casey D.E. Jr., Chaturvedi S., Dake M.D., Fleg J.L., Hirsch A.T., Jaff M.R., Kern J.A., Malenka D.J., Martin E.T., Mohler E.R. 3rd, Murphy T., Olin J.W., Regensteiner J.G., Rosenwasser R.H., Sheehan P., Stewart K.J., Treat-Jacobson D., Upchurch G.R. Jr., White C.J., Ziffer J.A., Hendel R.C., Bozkurt B., Fonarow G.C., Jacobs J.P., Peterson P.N., Roger V.L., Smith E.E., Tchong J.E., Wang T., Weintraub W.S. 2012 ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/STS/SVM/SVN/SVS key data elements and definitions for peripheral atherosclerotic vascular disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Peripheral Atherosclerotic Vascular Disease). *Circulation* 2012; 125(2): 395–467, <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e31823299a1>.

4. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I., Aboyans V., Denenberg J.O., McDermott M.M., Norman P.E., Sampson U.K., Williams L.J., Mensah G.A., Criqui M.H. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382(9901): 1329–1340, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61249-0).

5. Schanzer A., Conte M.S. Critical limb ischemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010; 12(3): 214–229, <https://doi.org/10.1007/s11936-010-0076-7>.

6. Baumgartner I. Peripheral artery occlusive disease a major contributor to cardiovascular public health burden. *Eur Heart J* 2015; 36(15): 894–896, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu438>.

7. Reinecke H., Unrath M., Freisinger E., Bunzemeier H., Meyborg M., Lüders F., Gebauer K., Roeder N., Berger K., Malyar N.M. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J* 2015; 36(15): 932–938, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv006>.

8. Nehler M.R., Duval S., Diao L., Annex B.H., Hiatt W.R., Rogers K., Zakharyan A., Hirsch A.T. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *J Vasc Surg* 2014; 60(3): 686–695.e2, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.03.290>.

9. Gulati A., Garcia L., Acharji S. Epidemiology of chronic critical limb ischemia. In: *Critical limb ischemia*. Springer International Publishing; 2016; p. 9–14, https://doi.org/10.1007/978-3-319-31991-9_2.

10. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Интенсивное медикаментозное лечение больных с атеросклерозом. Кардиология 2005; 45(8): 4–7. Karpov Yu.A., Sorokin E.V. Intensive medical treatment of patients with atherosclerosis. *Kardiologiya* 2005; 45(8): 4–7.

11. Большаков И.Н., Долгих О.А., Кириченко А.К., Котиков А.П., Горбунова В.О. Липидный спектр и микроциркуляция при использовании биополимеров в модели атерогенеза. Фундаментальные исследования 2009; S7: 41–42. Bolshakov I.N., Dolgikh O.A., Kirichenko A.K.,

Kotikov A.R., Gorbunova V.O. Lipid spectrum and microcirculation when using biopolymers in an atherogenesis model. *Fundamental'nye issledovaniya* 2009; S7: 41–42.

12. Большаков И.Н., Шестакова Л.А., Котиков А.Р., Каптюк Г.И. Экспериментальное атерогенное воспаление магистральных артерий у кроликов. Малоинвазивная технология морфологической реконструкции сосудистой стенки на ранних стадиях атерогенеза. *Фундаментальные исследования* 2013; 8–2: 343–350. Bolshakov I.N., Shestakova L.A., Kotikov A.R., Kaptyuk G.I. The experimental atherosclerotic inflammation of the main arteries in rabbits. Low traumatic technology of morphological reconstruction of the vascular wall at the early atherosclerotic stages. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; 8–2: 343–350.

13. Большаков И.Н., Шестакова Л.А., Котиков А.Р., Каптюк Г.И. Экспериментальный атерогенез у крыс. Морфологическая реконструкция стенки магистральной артерии полисахаридными биополимерами. *Фундаментальные исследования* 2013; 10–3: 557–563. Bolshakov I.N., Shestakova L.A., Kotikov A.R., Kaptyuk G.I. Experimental atherosclerosis in rats. Morphological reconstruction of the main artery wall with the polyssacharide biopolymers. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; 10–3: 557–563.

14. Alimohammadi M., Pichardo-Almarza C., Agu O., Díaz-Zuccarini V. A multiscale modelling approach to understand atherosclerosis formation: a patient-specific case study in the aortic bifurcation. *Proc Inst Mech Eng H* 2017; 231(5): 378–390, <https://doi.org/10.1177/0954411917697356>.

15. Steinman D.A. Image-based computational fluid dynamics: a new paradigm for monitoring hemodynamics and atherosclerosis. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2004; 4(2): 183–197, <https://doi.org/10.2174/1568006043336302>.

16. Gimbrone M.A., García-Cardeña G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol* 22(1): 9–15, <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2012.06.006>.

17. Corti R., Fuster V. Imaging of atherosclerosis: magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1709–1719, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr068>.

18. Tabas I., Williams K.J., Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007; 116(16): 1832–1844, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.676890>.

19. Nielsen L.B., Gronholdt M.L.M., Schroeder T.V., Stender S., Nordestgaard B.G. In vivo transfer of lipoprotein(a) into human atherosclerotic carotid arterial intima. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(5): 905–911, <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.5.905>.

20. Bartels E.D., Christoffersen C., Lindholm M.W., Nielsen L.B. Altered metabolism of LDL in the arterial wall precedes atherosclerosis regression novelty and significance. *Circ Res* 2015; 117(11): 933–942, <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.307182>.

21. Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A., Lewis B. Influx in vivo of low density, intermediate density, and very low density lipoproteins into aortic intimas of genetically hyperlipidemic rabbits. Roles of plasma concentrations, extent of aortic lesion, and lipoprotein particle size as determinants. *Arterioscler Thromb* 1992; 12(1): 6–18, <https://doi.org/10.1161/01.atv.12.1.6>.

22. Donnelly L.H., Bree M.P., Hunter S.E., Keith J.C. Jr.,

Schaub R.G. Immunoreactive macrophage colony-stimulating factor is increased in atherosclerotic lesions of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits after recombinant human macrophage colony-stimulating factor therapy. *Mol Reprod Dev* 1997; 46(1): 92–95, [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2795\(199701\)46:1<92::aid-mrd14>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2795(199701)46:1<92::aid-mrd14>3.0.co;2-5).

23. Shi W., Wang X., Shih D.M., Laubach V.E., Navab M., Lusis A.J. Paradoxical reduction of fatty streak formation in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002; 105(17): 2078–2082, <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000015853.59427.32>.

24. Poulsen C.B., Al-Mashhadi A.L., von Wachenfeldt K., Bentzon J.F., Nielsen L.B., Al-Mashhadi R.H., Thygesen J., Tolbod L., Larsen J.R., Frøkiær J., Tawakol A., Vucic E., Fredrickson J., Baruch A., Frenéus B., Robertson A.K., Moestrup S.K., Drouet L., Falk E. Treatment with a human recombinant monoclonal IgG antibody against oxidized LDL in atherosclerosis-prone pigs reduces cathepsin S in coronary lesions. *Inter J Cardiology* 2016; 215: 506–515, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.222>.

25. Salonen J.T., Ylä-Herttuala S., Yamamoto R., Butler S., Korpela H., Salonen R., Nyysönen K., Palinski W., Witztum J.L. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339(8798): 883–887, [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90926-t](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90926-t).

26. Bergmark C., Wu R., de Faire U., Lefvert A.K., Swedenborg J. Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(4): 441–445, <https://doi.org/10.1161/01.atv.15.4.441>.

27. Шогенова М.Х., Жетишева Р.А., Карпов А.М., Доценко Ю.В., Масенко В.П., Наумов В.Г. Роль окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в иммунно-воспалительном процессе при атеросклерозе. *Атеросклероз и дислипидемии* 2015; 2: 17–21. Shogenova M.H., Zhetisheva R.A., Karpov A.M., Dotsenko Y.V., Masenko V.P., Naumov V.G. The role of oxidized low-density lipoproteins and antibodies against oxidized low-density lipoproteins in the immune and inflammatory process in atherosclerosis. *Ateroskleroz i dislipidemii* 2015; 2: 17–21.

28. Michelsen K.S., Arditi M. Toll-like receptor signaling and atherosclerosis. *Curr Opin Hematol* 2006; 13(3): 163–168, <https://doi.org/10.1097/01.moh.0000219662.88409.7c>.

29. Stoll G., Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke* 2006; 37(7): 1923–1932, <https://doi.org/10.1161/01.str.0000226901.34927.10>.

30. Groyer É., Caligiuri G., Laschet-Khallow J., Nicoletti A. Immunological aspects of atherosclerosis. *Presse Med* 2006; 35(3Pt 2): 475–486, [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(06\)74622-x](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(06)74622-x).

31. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci* 2013; 9(10): 1057–1069, <https://doi.org/10.7150/ijbs.7502>.

32. Kalinin R.E., Gryaznov S.V., Nikiforov A.A., Kamaev A.A., Shvalb A.P., Slepnev A.A. Nitric oxide synthase and endothelin-1 gene polymorphism in lower limb chronic venous insufficiency. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald* 2015; 23(4): 97, <https://doi.org/10.17816/pavlovj2015497-102>.

33. Dow C.A., Templeton D.L., Lincenberg G.M., Greiner J.J., Stauffer B.L., DeSouza C.A. Elevations in

- C-reactive protein and endothelin-1 system activity in humans. *Life Sci* 2016; 159: 66–70, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.12.030>.
34. Trinity J.D., Barrett-O'Keefe Z., Ives S.J., Morgan G., Rossman M.J., Donato A.J., Runnels S., Morgan D.E., Gmelch B.S., Bledsoe A.D., Richardson R.S., Wray D.W. Endogenous endothelin-1 and femoral artery shear rate: impact of age and implications for atherosclerosis. *J Hypertens* 2016; 34(2): 266–273, <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000777>.
35. Shelest B.A. Peripheral vessel wall changes in hypertensive patients with gout. *Ter Arkh* 2016; 88(5): 43–46, <https://doi.org/10.17116/terarkh201688543-46>.
36. Pavlides S., Gutierrez-Pajares J.L., Katiyar S., Jasmin J.F., Mercier I., Walters R., Pavlides C., Pestell R.G., Lisanti M.P., Frank P.G. Caveolin-1 regulates the anti-atherogenic properties of macrophages. *Cell Tissue Res* 2014; 358(3): 821–831, <https://doi.org/10.1007/s00441-014-2008-4>.
37. Зборовская И.Б., Галецкий С.А., Комельков А.В. Белки мембранных микродоменов и их участие в онкогенезе. Успехи молекулярной онкологии 2016; 3(3): 16–29. Zborovskaya I.B., Galetskiy S.A., Komel'kov A.V. Microdomain forming proteins in oncogenesis. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* 2016; 3(3): 16–29.
38. Engelberger R.P., Limacher A., Kucher N., Baumann F., Silbernagel G., Benghozi R., Do D.D., Willenberg T., Baumgartner I. Biological variation of established and novel biomarkers for atherosclerosis: results from a prospective, parallel-group cohort study. *Clin Chim Acta* 2015; 447: 16–22, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.05.003>.
39. Rozenberg I., Sluka S.H., Mocharla P., Hallenberg A., Rotzius P., Borén J., Kränkel N., Landmesser U., Borsig L., Lüscher T.F., Eriksson E.E., Tanner F.C. Deletion of L-selectin increases atherosclerosis development in ApoE^{-/-} mice. *PLoS One* 2011; 6(7): e21675, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021675>.
40. Skopec I.S., Vezikova N.N., Marusenko I.M., Barysheva O.Y., Malafeev A.V., Malygin A.N. Correlation of inflammation biomarkers with the traditional risk factors in patients with acute coronary syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016; 12(2): 166–170, <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-166-170>.
41. Galkina E., Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(11): 2292–2301, <https://doi.org/10.1161/atvbaha.107.149179>.
42. Kitagawa K., Matsumoto M., Sasaki T., Hashimoto H., Kuwabara K., Ohtsuki T., Hori M. Involvement of ICAM-1 in the progression of atherosclerosis in APOE-knockout mice. *Atherosclerosis* 2002; 160(2): 305–310, [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(01\)00587-1](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(01)00587-1).
43. Signorelli S.S., Anzaldi M., Libra M., Navolanic P.M., Malaponte G., Mangano K., Quattrocchi C., Di Marco R., Fiore V., Neri S. Plasma levels of inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease: results of a cohort study. *Angiology* 2016; 67(9): 870–874, <https://doi.org/10.1177/0003319716633339>.
44. 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(12): 62–65. Belokopytova I.S., Moskaletz O.V., Paleev F.N., Zotova O.V. The diagnostic value of adhesive molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in ischemic heart disease. *Ateroskleroz i dislipidemii* 2013; 4(12): 62–65.
45. Circulation research thematic synopsis: atherosclerosis. *Circ Res* 2013; 112(10): e118–e147, <https://doi.org/10.1161/circresaha.113.301487>.
46. Al-Ghurabi M.E., Muhi A.A., Al-Mudhafar D.H. Vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial leukocyte adhesion molecule-1 as markers of atherosclerosis of NIDDM. *American Journal of Life Sciences* 2015; 3(1): 22–26, <https://doi.org/10.11648/j.ajls.20150301.15>.
47. Bala G., Blykers A., Xavier C., Descamps B., Broisat A., Ghezzi C., Fagret D., Van Camp G., Cavelliers V., Vanhove C., Lahoutte T., Droogmans S., Cosyns B., Devogdt N., Hernot S. Targeting of vascular cell adhesion molecule-1 by 18F-labelled nanobodies for PET/CT imaging of inflamed atherosclerotic plaques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17(9): 1001–1008, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev346>.
48. Ni W., Egashira K., Kitamoto S., Kataoka C., Koyanagi M., Inoue S., Imaizumi K., Akiyama C., Nishida K.I., Takeshita A. New anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2001; 103(16): 2096–2101, <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.16.2096>.
49. Tsai M.K., Hsieh C.C., Kuo H.F., Lee M.S., Huang M.Y., Kuo C.H., Hung C.H. Effect of prostaglandin I2 analogs on monocyte chemoattractant protein-1 in human monocyte and macrophage. *Clin Exp Med* 2015; 15(3): 245–253, <https://doi.org/10.1007/s10238-014-0304-7>.
50. Kim C.H., Mitchell J.B., Bursill C.A., Sowers A.L., Thetford A., Cook J.A., van Reyk D.M., Davies M.J. The nitroxide radical TEMPOL prevents obesity, hyperlipidaemia, elevation of inflammatory cytokines, and modulates atherosclerotic plaque composition in apoE^{-/-} mice. *Atherosclerosis* 2015; 240(1): 234–241, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.012>.
51. Saitoh T., Kishida H., Tsukada Y., Fukuma Y., Sano J., Yasutake M., Fukuma N., Kusama Y., Hayakawa H. Clinical significance of increased plasma concentration of macrophage colony-stimulating factor in patients with angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3): 655–665, [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00583-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00583-5).
52. Нозадзе Д.Н., Рвачева А.В., Казначеева Е.И., Сергиенко И.В. Моноциты в развитии и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Атеросклероз и дислипидемии 2012; 3: 25–36. Nozadze D.N., Rvacheva A.V., Kaznacheeva E.I., Sergienko I.V. Monocytes in the development and destabilization of atherosclerotic plaques. *Ateroskleroz i dislipidemii* 2012; 3: 25–36.
53. Cybulsky M.I., Cheong C., Robbins C.S. Macrophages and dendritic cells: partners in atherogenesis. *Circ Res* 2016; 118(4): 637–652, <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306542>.
54. Seshiah P.N., Kereiakes D.J., Vasudevan S.S., Lopes N., Su B.Y., Flavahan N.A., Goldschmidt-Clermont P.J. Activated monocytes induce smooth muscle cell death: role of macrophage colony-stimulating factor and cell contact. *Circulation* 2002; 105(2): 174–180, <https://doi.org/10.1161/hc0202.102248>.
55. Lind L., Siegbahn A., Lindahl B., Stenemo M., Sundström J., Ärnlov J. Discovery of new risk markers for ischemic stroke using a novel targeted proteomics chip. *Stroke* 2015; 46(12): 3340–3347, <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.010829>.

56. Andrés V., Pello O.M., Silvestre-Roig C. Macrophage proliferation and apoptosis in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23(5): 429–438, <https://doi.org/10.1097/mol.0b013e328357a379>.
57. Kan X.H., Zhong X.Z., Zhang W.D., Shi C.Y. Increased circulating macrophage-colony stimulating factor and monocyte chemoattractant protein-1 are predictors of in-hospital events in Chinese patients with unstable angina pectoris. *Int J Clin Exp Pathol* 2016; 9(2): 2021–2026.
58. Brânén L., Hovgaard L., Nitulescu M., Bengtsson E., Nilsson J., Jovinge S. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(11): 2137–2142, <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000143933.20616.1b>.
59. Ohta H., Wada H., Niwa T., Kirii H., Iwamoto N., Fujii H., Saito K., Sekikawa K., Seishima M. Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2005; 180(1): 11–17, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.016>.
60. Kober F., Canault M., Peiretti F., Mueller C., Kopp F., Alessi M.C., Cozzone P.J., Nalbone G., Bernard M. MRI follow-up of TNF-dependent differential progression of atherosclerotic wall-thickening in mouse aortic arch from early to advanced stages. *Atherosclerosis* 2007; 195(2): e93–e99, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.015>.
61. Chew M., Zhou J., Daugherty A., Eriksson T., Ellermann-Eriksen S., Hansen P.R., Falk E. Thalidomide inhibits early atherogenesis in apoE-deficient mice. *APMIS Suppl* 2003; 109: 113–116.
62. Boesten L.S., Zadelaar A.S., van Nieuwkoop A., Gijbels M.J., de Winther M.P., Havekes L.M., van Vlijmen B.J. Tumor necrosis factor-alpha promotes atherosclerotic lesion progression in APOE*3-Leiden transgenic mice. *Cardiovasc Res* 2005; 66(1): 179–185, <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.01.001>.
63. Canault M., Peiretti F., Mueller C., Kopp F., Morange P., Rihs S., Portugal H., Juhan-Vague I., Nalbone G. Exclusive expression of transmembrane TNF-alpha in mice reduces the inflammatory response in early lipid lesions of aortic sinus. *Atherosclerosis* 2004; 172(2): 211–218, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.10.004>.
64. Prasad S., Tyagi A.K., Aggarwal B.B. Detection of inflammatory biomarkers in saliva and urine: potential in diagnosis, prevention, and treatment for chronic diseases. *Exp Biol Med* 2016; 241(8): 783–799, <https://doi.org/10.1177/1535370216638770>.
65. Weintraub W.S., Harrison D.G. C-reactive protein, inflammation and atherosclerosis: do we really understand it yet? *Eur Heart J* 2000; 21(12): 958–960, <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2109>.
66. Libby P., Ridker P.M. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004; 116(Suppl 6A): 9S–16S, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.02.006>.
67. Ikonomidis I., Lekakis J., Revela I., Andreotti F., Nihoyannopoulos P. Increased circulating C-reactive protein and macrophage-colony stimulating factor are complementary predictors of long-term outcome in patients with chronic coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26(16): 1618–1624, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi192>.
68. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol* 2013; 168(6): 5126–5134, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.113>.
69. Yu Q., Liu Z., Waqar A.B., Ning B., Yang X., Shiomi M., Graham M.J., Croke R.M., Liu E., Dong S., Fan J. Effects of antisense oligonucleotides against C-reactive protein on the development of atherosclerosis in WHHL rabbits. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 979132, <https://doi.org/10.1155/2014/979132>.
70. Cossette É., Cloutier I., Tardif K., DonPierre G., Tanguay J.F. Estradiol inhibits vascular endothelial cells pro-inflammatory activation induced by C-reactive protein. *Mol Cell Biochem* 2013; 373(1–2): 137–147, <https://doi.org/10.1007/s11010-012-1482-9>.
71. Wang Q., Huo L., He J., Ding W., Su H., Tian D., Welch C., Hammock B.D., Ai D., Zhu Y. Soluble epoxide hydrolase is involved in the development of atherosclerosis and arterial neointima formation by regulating smooth muscle cell migration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 309(11): H1894–H1903, <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00289.2015>.
72. Wu M.D., Atkinson T.M., Lindner J.R. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. *Blood* 2017; 129(11): 1415–1419, <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-692673>.
73. Ricci C., Ferri N. Naturally occurring PDGF receptor inhibitors with potential anti-atherosclerotic properties. *Vascul Pharmacol* 2015; 70: 1–7, <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.02.002>.
74. Lee M.H., Kwon B.-J., Koo M.-A., You K.E., Park J.-C. Mitogenesis of vascular smooth muscle cell stimulated by platelet-derived growth factor-bb is inhibited by blocking of intracellular signaling by epigallocatechin-3-O-gallate. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 827905, <https://doi.org/10.1155/2013/827905>.
75. Sihvola R. *Platelet-derived growth factor and proinflammatory cytokines in cardiac allograft arteriosclerosis*. Academic Dissertation. Helsinki; 2003.
76. Heldin C.H., Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999; 79(4): 1283–1316.
77. Pope C.A., Bhatnagar A., McCracken J.P., Abplanalp W., Conklyn D.J., O'Toole T. Exposure to fine particulate air pollution is associated with endothelial injury and systemic inflammation novelty and significance. *Circ Res* 2016; 119(11): 1204–1214, <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.309279>.
78. Chi H., Messas E., Levine R.A., Graves D.T., Amar S. Interleukin-1 receptor signaling mediates atherosclerosis associated with bacterial exposure and/or a high-fat diet in a murine apolipoprotein e heterozygote model: pharmacotherapeutic implications. *Circulation* 2004; 110(12): 1678–1685, <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000142085.39015.31>.
79. von der Thüsen J.H., Kuiper J., van Berkel T.J., Biessen E.A. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacol Rev* 2003; 55(1): 133–166, <https://doi.org/10.1124/pr.55.1.5>.
80. Vicenová B., Vopálenský V., Burýsek L., Pospíšek M. Emerging role of interleukin-1 in cardiovascular diseases. *Physiol Res* 2009; 58(4): 481–498, <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.304437>.
81. Folco E.J., Sukhova G.K., Quillard T., Libby P. Moderate hypoxia potentiates interleukin-1 β production in activated human macrophages. *Circ Res* 2014; 115(10): 875–883, <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.304437>.
82. Pagano P.J., Gutterman D.D. The adventitia: the outs

- and ins of vascular disease. *Cardiovasc Res* 2007; 75(4): 636–639, <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.07.006>.
- 83.** Edsfieldt A., Grufman H., Ascitto G., Nitulescu M., Persson A., Nilsson M., Nilsson J., Gonçalves I. Circulating cytokines reflect the expression of pro-inflammatory cytokines in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 2015; 241(2): 443–449, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.019>.
- 84.** Young J.L., Libby P., Schönbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2002; 88(4): 554–567.
- 85.** Nakai Y., Iwabuchi K., Fujii S., Ishimori N., Dashtsoodol N., Watano K., Mishima T., Iwabuchi C., Tanaka S., Bezbradica J.S., Nakayama T., Taniguchi M., Miyake S., Yamamura T., Kitabatake A., Joyce S., Van Kaer L., Onoé K. Natural killer T cells accelerate atherogenesis in mice. *Blood* 2004; 104(7): 2051–2059, <https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3485>.
- 86.** Aslanian A.M., Chapman H.A., Charo I.F. Transient role for CD1d-restricted natural killer T cells in the formation of atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(3): 628–632, <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000153046.59370.13>.
- 87.** Voloshyna I., Littlefield M.J., Reiss A.B. Atherosclerosis and interferon- γ : new insights and therapeutic targets. *Trends Cardiovasc Med* 2014; 24(1): 45–51, <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2013.06.003>.
- 88.** Harvey E., Ramji D. Interferon- γ and atherosclerosis: pro- or anti-atherogenic? *Cardiovasc Res* 2005; 67(1): 11–20, <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.04.019>.
- 89.** Tavakoli N.N., Harris A.K., Sullivan D.R., Hambly B.D., Bao S. Interferon- γ deficiency reduces neointimal formation in a model of endoluminal endothelial injury combined with atherogenic diet. *Int J Mol Med* 2012; 30(3): 545–552, <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1034>.
- 90.** Kunjathoor V.V., Febbraio M., Podrez E.A., Moore K.J., Andersson L., Koehn S., Rhee J.S., Silverstein R., Hoff H.F., Freeman M.W. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J Biol Chem* 2002; 277(51): 49982–49988, <https://doi.org/10.1074/jbc.m209649200>.
- 91.** Febbraio M., Podrez E.A., Smith J.D., Hajjar D.P., Hazen S.L., Hoff H.F., Sharma K., Silverstein R.L. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest* 2000; 105(8): 1049–1056, <https://doi.org/10.1172/jci9259>.
- 92.** Rigotti A. Scavenger receptors and atherosclerosis. *Biol Res* 2000; 33(2): 97–103, <https://doi.org/10.4067/s0716-97602000000200009>.
- 93.** Мрочек А.Г., Стельмашок В.И., Адзериho И.Э., Савчук А.И., Авдей П.П. Случай успешного восстановления кровоснабжения конечности методом чрескожной ультразвуковой ангиопластики у больного облитерирующим атеросклерозом левой поверхностной бедренной артерии. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2002; 8(1): 100–104. Мрочек А.Г., Стел'машок В.И., Адзериho И.Э., Савчук А.И., Авдей П.П. A case of a successful restoration of limb blood supply by percutaneous ultrasound angioplasty in a patient with obliterating atherosclerosis of the left superficial femoral artery. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2002; 8(1): 100–104.
- 94.** Алекаян Б.Г., Дубровский В.А., Степанов А.Д., Филатов Е.Н., Хазов И.А. Средство для поддержания просвета сосуда или полого органа. Патент РФ 2169544. 2001. Alekyan B.G., Dubrovskiy V.A., Stepanov A.D., Filatov E.N., Khazov I.A. *Sredstvo dlya podderzhaniya prosveta sosuda ili pologo organa* [An agent to maintain a lumen of a vessel or a hollow organ]. Patent RU 2169544. 2001.
- 95.** Карпов Д.А., Кочанов И.Н., Кислов И.Ф., Мазеев С.Н., Самко А.Н., Сухов В.К. Внутрисосудистый протез для восстановления и/или сохранения просвета кровеносного сосуда (варианты). Патент РФ 2253410. 2005. Karpov D.A., Kochanov I.N., Kislov I.F., Mazaev S.N., Samko A.N., Sukhov V.K. *Vnutrisosudistyj protez dlya vosstanovleniya i/ili sokhraneniya prosveta krovenosnogo sosuda (varianty)* [Intravascular prosthesis for blood vessel recanalization and/or maintenance (variants)]. Patent RU 2253410. 2005.
- 96.** Tu J.V., Wang H., Bowyer B., Green L., Fang J., Kucey D.; Participants in the Ontario Carotid Endarterectomy Registry. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy: observations from the Ontario Carotid Endarterectomy Registry. *Stroke* 2003; 34(11): 2568–2573, <https://doi.org/10.1161/01.str.0000092491.45227.0f>.
- 97.** L'Heureux N., Dusserre N., Konig G., Victor B., Keire P., Wight T.N., Chronos N.A., Kyles A.E., Gregory C.R., Hoyt G., Robbins R.C., McAllister T.N. Human tissue-engineered blood vessels for adult arterial revascularization. *Nat Med* 2006; 12(3): 361–365, <https://doi.org/10.1038/nm1364>.
- 98.** Спиридонов А.А., Морозов К.М., Федорович А.А. Способ хирургического лечения хронической критической ишемии нижних конечностей. Патент РФ 2206274. 2003. Spiridonov A.A., Morozov K.M., Fedorovich A.A. *Sposob khirurgicheskogo lecheniya khronicheskoy kriticheskoy ishemii nizhnikh konechnostey* [A surgical modality of chronic critical lower limb ischemia]. Patent RU 2206274. 2003.
- 99.** Троицкий А.В., Лысенко Е.Р., Хабазов Р.И., Орехов П.Ю., Паршин П.Ю., Королев В.И., Устьянцева Н.В., Малютина Е.Д., Нищенко А.В. Результаты реконструктивных операций у больных с поражением артерий голени. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2003; 9(1): 102–108. Troitsky A.V., Lysenko Ye.R., Khabazov R.I., Orekhov P.Yu., Parshin P.Yu., Korolev V.I., Ustyantseva N.V., Maljutina Ye.D., Nishchenko A.V. Results of primary reconstructions in patients with lesion of the tibial arteries. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2003; 9(1): 102–108.
- 100.** Мумладзе Р.Б., Нартов А.П. Способ лечения больных с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей. Патент РФ 2162356. 2001. Mumladze R.B., Nartov A.P. *Sposob lecheniya bol'nykh s khronicheskoy arterial'noy nedostatochnost'yu nizhnikh konechnostey* [A treatment modality for patients with chronic arterial insufficiency of lower limbs]. Patent RU 2162356. 2001.
- 101.** Сучкова Ж.В., Бяловский Ю.Ю., Морозов В.Н., Хадарцев А.А. Способ лечения атеросклеротических поражений сосудов нижних конечностей. Патент РФ 2261734. 2005. Suchkova Zh.V., Byalovskiy Yu.Yu., Morozov V.N., Khadartsev A.A. *Sposob lecheniya ateroskleroticheskikh porazheniy sosudov nizhnikh konechnostey* [A treatment modality of arterial sclerotic disease of lower limb vessels]. Patent RF 2261734. 2005.
- 102.** Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Российский согласительный документ. М; 2013. *Natsional'nye rekomendatsii po vedeniyu patsientov s zabolevaniyami arteriy nizhnikh konechnostey*. Rossiyskiy soglasitel'nyy document

[National guidelines on managing patients with lower limb arterial diseases. Russian conciliation document]. Moscow; 2013.

103. Большаков И.Н., Долгих О.А., Кириченко А.К., Котиков А.Р., Горбунова В.О. Реконструкция сосудистой стенки при атерогенезе с помощью хитозановых биополимеров. Фундаментальные исследования 2009; S7: 42–43. Bolshakov I.N., Dolgikh O.A., Kirichenko A.K., Kotikov A.R., Gorbunova V.O. Wall vessel reconstruction in atherogenesis using chitosan biopolymers. *Fundamental'nye issledovaniya* 2009; S7: 42–43.

104. Долгих О.А., Горбунова В.О. Экспериментальное обоснование реконструкции магистральных артерий нижних конечностей при атерогенезе с помощью природных биополимеров. Сибирское медицинское обозрение 2009; 3(57): 88–90. Dolgikh O.A., Gorbunova V.O. Experimental justification of natural biopolymers reconstruction of magistral arteries in low extremities in case of modeled atherogenesis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2009; 3(57): 88–90.

105. Котиков А.Р., Долгих О.А., Горбунова В.О., Большаков И.Н., Зыкова Л.Д. Морфометрия сосудов нижних конечностей после малоинвазивной реконструкции сульфатированным производным хитозана при экспериментальном атерогенезе. В кн.: Материалы X Международной конференции «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана». Н. Новгород; 2010; с. 204–207. Kotikov A.R., Dolgikh O.A., Gorbunova V.O., Bolshakov I.N., Zykova L.D. Morfometriya sosudov nizhnikh konechnostey posle maloinvazivnoy rekonstruktsii sul'fatirovannym proizvodnym khitozana pri eksperimental'nom aterogeneze. V kn.: *Materialy X Mezhdunarodnoy konferentsii "Sovremennye perspektivy v issledovanii khitina i khitozana"* [Lower limb vessel morphometry after minimally invasive reconstruction by sulphated chitosan derivative in experimental atherogenesis. In: Proceedings of X International conference "Modern prospects in chitin and chitosan studies"]. Nizhny Novgorod; 2010; p. 204–207.

106. Большаков И.Н., Шестакова Л.А., Кириченко А.К., Али-Риза А.Э., Котиков А.Р., Долгих О.А., Горбунова В.О. Малоинвазивная технология ангиогенеза при реконструкции стенки магистральных сосудов нижних конечностей в эксперименте. В кн.: Тезисы докладов III Международной конференции «Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии». М; 2012; с. 59–61. Bolshakov I.N., Shestakova L.A., Kirichenko A.K., Ali-Riza A.E., Kotikov A.R., Dolgikh O.A., Gorbunova V.O. Maloinvazivnaya tekhnologiya angiogeneza pri rekonstruktsii stenki magistral'nykh sosudov nizhnikh konechnostey v eksperimente. V kn.: *Tezisy dokladov III Mezhdunarodnoy konferentsii "Sovremennye tekhnologii i vozmozhnosti rekonstruktivno-vosstanovitel'noy i esteticheskoy khirurgii"* [A minimally invasive angiogenesis technology in lower limb great vessel wall reconstruction in experiment. In: Abstracts of III International conference "Modern technologies and capabilities of reconstructive and esthetic surgery"]. Moscow; 2012; p. 59–61.

107. Большаков И.Н., Шестакова Л.А., Котиков А.Р. Малоинвазивная технология ангиогенеза при реконструкции стенки магистральных сосудов нижних конечностей в эксперименте. В кн.: Материалы региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной и сосудистой хирургии». Барнаул; 2012; с. 96–97. Bolshakov I.N., Shestakova L.A., Kotikov A.R.

Maloinvazivnaya tekhnologiya angiogeneza pri rekonstruktsii stenki magistral'nykh sosudov nizhnikh konechnostey v eksperimente. V kn.: *Materialy regional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Aktual'nye voprosy abdominal'noy i sosudistoy khirurgii"* [A minimally invasive angiogenesis technology in lower limb great vessel wall reconstruction in experiment. In: Proceedings of regional research and practice conference "Urgent issues of abdominal and vascular surgery"]. Barnaul; 2012; p. 96–97.

108. Polignano R., Baggiore C., Falciani F., Restelli U., Troisi N., Michelagnoli S., Panigada G., Tatini S., Farina A., Landini G. Efficacy, safety and feasibility of intravenous iloprost in the domiciliary treatment of patients with ischemic disease of the lower limbs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(17): 3720–3726.

109. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G.R. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33(1): S1–S75, <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.09.024>.

110. Meini S., De Franco V., Auteri A., Setacci C., Di Renzo M., Pieragalli D. Short-term and long-term effects of one-week treatment with intravenous iloprost in critical limb ischemia patients (Leriche-Fontaine stage III and IV). *Int Angiol* 2005; 24(1): 64–69.

111. Гавриленко А.В., Котов А.Э., Лоиков Д.А. Хирургическое лечение критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Анналы хирургии* 2012; (2): 10–15. Gavrilenko A.V., Kotov A.E., Loikov D.A. Surgical treatment of critical lower limb ischemia in diabetic patients. *Annaly khirurgii* 2012; (2): 10–15.

112. Pels K., Deiner C., Coupland S.E., Noutsias M., Sutter A.P., Schultheiss H.P., Yla-Herttuala S., Schwimmbeck P.L. Effect of adventitial VEGF(165) gene transfer on vascular thickening after coronary artery balloon injury. *Cardiovasc Res* 2003; 60(3): 664–672, <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.09.003>.

113. Skóra J., Barć P., Dawiskiba T., Baczyńska D., Mastalerz-Migas A. Angiogenesis after plasmid VEGF165 gene transfer in an animal model. *Cent Eur J Immunol* 2013; 3: 305–309, <https://doi.org/10.5114/cej.2013.37751>.

114. Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В., Грязнов С.В., Мжаванадзе Н.Д., Киселев С.Л., Исаев А.А., Швальб П.Г., Староверов И.Н., Нерсесян Е.Г. Результаты применения генотерапевтического препарата «Неоваскулген» у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: 1 год наблюдений. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова* 2011; 6(4): 20–25. Deev R.V., Kalinin R.E., Chervyakov Y.V., Gryaznov S.G., Mzhavanadze N.D., Kiselev S.L., Isaev A.A., Schwab P.G., Staroverov I.N., Nersessian E.G. Results of gene therapeutic drug "Neovasculgen" in patients with chronic lower limb ischemia: 1 year of observation. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova* 2011; 6(4): 20–25.

115. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н., Нерсесян Е.Г., Исаев А.А., Деев Р.В. Отдаленные результаты лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей методами непрямой васкуляризации и генотерапии. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2016; 22(1): 29–37. Chervyakov Yu.V., Staroverov I.N., Vlasenko O.N., Nersesyan E.G., Isaev A.A., Deev R.V. Remote results of treatment of patients with chronic lower-limb ischaemia

by means of indirect revascularization and gene therapy. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2016; 22(1): 29–37.

116. Деев Р.В., Григорян А.С., Потапов И.В., Киселев С.Л., Исаев А.А. Мировой опыт генотерапии ишемических заболеваний. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2011; 17(2): 145–154. Deev R.V., Grigoryan A.S., Potapov I.V., Kiselev S.L., Isaev A.A. Worldwide experience and recent trends in gene therapy of ischaemic diseases. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2011; 17(2): 145–154.

117. Швальб П.Г., Гавриленко А.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В., Воронов Д.А., Староверов И.Н., Грязнов С.В., Мжаванадзе Н.Д., Нерсесян Е.Г., Киселев С.Л., Исаев А.А., Деев Р.В. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIb–III фаза клинических испытаний). Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2011; 6(3): 76–83. Shval'b P.G., Gavrilenko A.V., Kalinin R.E., Chervyakov Yu.V., Voronov D.A., Staroverov I.N., Gryaznov S.V., Mzhavanadze N.D., Nersesyan E.G., Kiselev S.L., Isaev A.A., Deev R.V. Efficacy and safety of application "Neovasculgen" in the complex treatment patients with chronic lower limb ischemia (IIb-III phase of clinical trials). *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya* 2011; 6(3): 76–83.

118. Калинин Р.Е., Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Mzhavanadze N.D., Krylov A.A., Plaksa I.L., Deev R.V. Efficacy of medication for therapeutic angiogenesis in combined treatment of patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2016; 97(5): 674–680. <https://doi.org/10.17750/kmj2016-674>.

119. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Крылов А.А., Плакса И.Л., Деев Р.В. Опыт использования геннотерапевтических технологий в лечении пациентов с далеко зашедшими стадиями периферического атеросклероза и сахарным диабетом тяжелого течения. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2016; 22(S2): 140–141. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Mzhavanadze N.D., Krylov A.A., Plaksa I.L., Deev R.V. Experience of using gene therapy technologies in the management of patients with advanced peripheral atherosclerosis and severe diabetes mellitus. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2016; 22(S2): 140–141.

120. Deev R.V., Plaksa I.L., Bozo I.Y., Isaev A.A. Long-term 5 years follow-up gene therapy for peripheral arterial disease. *Human Gene Therapy* 2016; 27(5): A101–A102.

121. Юдин М.А., Плакса И.Л., Мжаванадзе Н.Д., Краковский М.А., Быков В.Н., Мавликеев М.О., Исаев А.А., Калинин Р.Е., Деев Р.В. Оценка системного распределения и ангиогенного эффекта pl-VEGF165 в модели ишемии конечностей. Патология кровообращения и кардиохирургия 2015; 19(S4–2): 33–42. Yudin M.A., Plaksa I.L., Mzhavanadze N.D., Krakovskii M.A., Bykov V.N., Mavlikeev M.O., Isaev A.A., Kalinin R.E., Deev R.V. Estimation of systemic distribution and angiogenic effect of pl-VEGF165 in the model of limb ischemia. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* 2015; 19(S4–2): 33–42.

122. Белоусов Е.Ю., Сорока В.В., Нохрин С.П., Рязанов А.Н. Опыт использования ангиогенной терапии в лечении больных с хронической ишемией нижних конечностей. Трудный пациент 2014; 12(10): 40–43. Belousov E.Yu., Soroka V.V., Nochrin S.P., Ryazanov A.N. Experience of anigenic therapy in the treatment of patients with chronic lower limb ischemia. *Trudnyy patsient* 2014; 12(10): 40–43.

123. Kleemann R., Zadelaar S., Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc Res* 2008; 79(3): 360–376, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn120>.

124. Poredos P., Jezovnik M.K. The role of inflammatory biomarkers in the detection and therapy of atherosclerotic disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2016; 14(6): 534–546, <https://doi.org/10.2174/1570161114666160625080104>.

125. Kim S., Kawai T., Wang D., Yang Y. Engineering a dual-layer chitosan-lactide hydrogel to create endothelial cell aggregate-induced microvascular networks in vitro and increase blood perfusion in vivo. *ACS Appl Mater Interfaces* 2016; 8(30): 19245–19255, <https://doi.org/10.1021/acsami.6b04431>.

126. Lee S., Valmikinathan C.M., Byun J., Kim S., Lee G., Mokarram N., Pai S.B., Um E., Bellamkonda R.V., Yoon Y.S. Enhanced therapeutic neovascularization by CD31-expressing cells and embryonic stem cell-derived endothelial cells engineered with chitosan hydrogel containing VEGF-releasing microtubes. *Biomaterials* 2015; 63: 158–167, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.06.009>.

127. Auger F.A., D'Orléans-Juste P., Germain L. Adventitia contribution to vascular contraction: hints provided by tissue-engineered substitutes. *Cardiovasc Res* 2007; 75(4): 669–678, <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.06.001>.

128. Laflamme K., Roberge C.J., Grenier G., Rémy-Zolghadri M., Pouliot S., Baker K., Labbé R., D'Orléans-Juste P., Auger F.A., Germain L. Adventitia contribution in vascular tone: insights from adventitia-derived cells in a tissue-engineered human blood vessel. *FASEB J* 2006; 20(8): 1245–1247, <https://doi.org/10.1096/fj.05-4702fje>.

129. Herrmann J., Lerman L.O., Rodriguez-Porcel M., Holmes D.R. Jr., Richardson D.M., Ritman E.L., Lerman A. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. *Cardiovasc Res* 2001; 51(4): 762–766, [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(01\)00347-9](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00347-9).

130. Han Y., Runge M.S., Brasier A.R. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-kappa B transcription factors. *Circ Res* 1999; 84(6): 695–703, <https://doi.org/10.1161/01.res.84.6.695>.

131. Ni W., Kitamoto S., Ishibashi M., Usui M., Inoue S., Hiasa K., Zhao Q., Nishida K., Takeshita A., Egashira K. Monocyte chemoattractant protein-1 is an essential inflammatory mediator in angiotensin II-induced progression of established atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(3): 534–539, <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000118275.60121.2b>.

132. Chan E.C., Datta S.R., Dilley R., Hickey H., Drummond G.R., Dusting G.J. Adventitial application of the NADPH oxidase inhibitor apocynin in vivo reduces neointima formation and endothelial dysfunction in rabbits. *Cardiovasc Res* 2007; 75(4): 710–718, <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.06.005>.

133. Potter C.M., Lao K.H., Zeng L., Xu Q. Role of biomechanical forces in stem cell vascular lineage differentiation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(10): 2184–2190, <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.303423>.

134. Rey F.E., Pagano P.J. The reactive adventitia: fibroblast oxidase in vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(12): 1962–1971, <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000043452.30772.18>.

- 135.** Soto-Gutierrez A., Yagi H., Uygun B.E., Navarro-Alvarez N., Uygun K., Kobayashi N., Yang Y.G., Yarmush M.L. Cell delivery: from cell transplantation to organ engineering. *Cell Transplant* 2010; 19(6): 655–665, <https://doi.org/10.3727/096368910x508753>.
- 136.** Nugent H.M., Rogers C., Edelman E.R. Endothelial implants inhibit intimal hyperplasia after porcine angioplasty. *Circ Res* 1999; 84(4): 384–391, <https://doi.org/10.1161/01.res.84.4.384>.
- 137.** Nugent H.M., Groothuis A., Seifert P., Guerrero J.L., Nedelman M., Mohanakumar T., Edelman E.R. Perivascular endothelial implants inhibit intimal hyperplasia in a model of arteriovenous fistulae: a safety and efficacy study in the pig. *J Vasc Res* 2002; 39(6): 524–533, <https://doi.org/10.1159/000067207>.
- 138.** Nugent H.M., Sjin R.T., White D., Milton L.G., Manson R.J., Lawson J.H., Edelman E.R. Adventitial endothelial implants reduce matrix metalloproteinase-2 expression and increase luminal diameter in porcine arteriovenous grafts. *J Vasc Surg* 2007; 46(3): 548–556, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.04.074>.
- 139.** van der Valk F.M., Kuijk C., Verweij S.L., Stiekema L.C.A., Kaiser Y., Zeerleder S., Nahrendorf M., Voermans C., Stroes E.S.G. Increased haematopoietic activity in patients with atherosclerosis. *Eur Heart J* 2017; 38(6): 425–432, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw246>.
- 140.** Van der Veken B., De Meyer G.R., Martinet W. Intraplaque neovascularization as a novel therapeutic target in advanced atherosclerosis. *Expert Opin Ther Targets* 2016; 20(10): 1247–1257, <https://doi.org/10.1080/14728222.2016.1186650>.
- 141.** Suzuki J., Shimamura M., Suda H., Wakayama K., Kumagai H., Ikeda Y., Akazawa H., Isobe M., Komuro I., Morishita R. Current therapies and investigational drugs for peripheral arterial disease. *Hypertens Res* 2016; 39(4): 183–191, <https://doi.org/10.1038/hr.2015.134>.
- 142.** Liu M.H., Tang Z.H., Li G.H., Qu S.L., Zhang Y., Ren Z., Liu L.S., Jiang Z.S. Janus-like role of fibroblast growth factor 2 in arteriosclerotic coronary artery disease: atherogenesis and angiogenesis. *Atherosclerosis* 2013; 229(1): 10–17, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.013>.
- 143.** Braghirolli D.I., Helfer V.E., Chagastelles P.C., Dalberto T.P., Gamba D., Pranke P. Electrospun scaffolds functionalized with heparin and vascular endothelial growth factor increase the proliferation of endothelial progenitor cells. *Biomed Mater* 2017; 12(2): 025003, <https://doi.org/10.1088/1748-605x/aa5bbc>.
- 144.** Капланская И.Б., Гласко Е.Н., Франк Г.А. Ангиогенез, межклеточные контакты и стромально-паренхиматозные взаимоотношения в норме и патологии. *Российский онкологический журнал* 2005; 4: 53–57. Kaplanskaya I.B., Glasko E.N., Frank G.A. Angiogenesis, intercellular contacts and stromal-parenchymatous relationships in health and disease. *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal* 2005; 4: 53–57.
- 145.** Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Український кардіологічний журнал* 2011; 4: 87–95. Gavrilenko T.I., Ryzhkova N.A., Parkhomenko A.N. Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal diseases and its pathogenetic value. *Ukrain'skiy kardiologichnyj zhurnal* 2011; 4: 87–95.
- 146.** Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S., Wildiers H., Van Oosterom A.T., De Bruijn E.A. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2004; 56(4): 549–580, <https://doi.org/10.1124/pr.56.4.3>.
- 147.** Barc P., Plonek T., Baczynska D., Radwanska A., Witkiewicz W., Halon A., Kupczynska-Markiewicz D., Strozecki L., Korta K., Skora J. A combination of VEGF165/HGF genes is more effective in blood vessels formation than ANGPT1/VEGF165 genes in an in vivo rat model. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9(7): 12737–12744.
- 148.** Makarevich P.I., Boldyreva M.A., Gluhanyuk E.V., Efimenko A.Y., Dergilev K.V., Shevchenko E.K., Sharonov G.V., Gallinger J.O., Rodina P.A., Sarkisyan S.S., Hu Y.C., Parfyonova Y.V. Enhanced angiogenesis in ischemic skeletal muscle after transplantation of cell sheets from baculovirus-transduced adipose-derived stromal cells expressing VEGF165. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6: 204, <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0199-6>.
- 149.** Vemulapalli S., Patel M.R., Jones W.S. Limb ischemia: cardiovascular diagnosis and management from head to toe. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17(7): 611, <https://doi.org/10.1007/s11886-015-0611-y>.
- 150.** Cooke J.P., Losordo D.W. Modulating the vascular response to limb ischemia: angiogenic and cell therapies. *Circ Res* 2015; 116(9): 1561–1578, <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.303565>.
- 151.** Lederman R.J., Mendelsohn F.O., Anderson R.D., Saucedo J.F., Tenaglia A.N., Hermiller J.B., Hillegas W.B., Rocha-Singh K., Moon T.E., Whitehouse M.J., Annex B.H.; TRAFFIC Investigators. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9392): 2053–2058, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08937-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08937-7).
- 152.** Jazwa A., Florkczyk U., Grochot-Przeczek A., Krist B., Loboda A., Jozkowicz A., Dulak J. Limb ischemia and vessel regeneration: is there a role for VEGF? *Vascul Pharmacol* 2016; 86: 18–30, <https://doi.org/10.1016/j.vph.2016.09.003>.
- 153.** Бокерия Л.А., Еремеева М.В., Киселев С.Л., Аракелян В.С., Демидова О.А., Макаренко В.Н. Создание и опыт использования препарата на основе гена VEGF в лечении хронической ишемии нижних конечностей. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2011; 6(1): 105. Bokeriya L.A., Eremeeva M.V., Kiselev S.L., Arakelyan V.S., Demidova O.A., Makarenko V.N. Creation and experience of using a VEGF-based agent in the treatment of chronic lower limb ischemia. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya* 2011; 6(1): 105.
- 154.** Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Бочков Н.П. Стимуляция ангиогенеза в комплексном лечении больных с хронической ишемией нижних конечностей (сочетание реконструктивных операций с генно-инженерными технологиями). *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2011; 6(1): 105–106. Gavrilenko A.V., Voronov D.A., Bochkov N.P. Angiogenesis stimulation in an integrated therapy of patients with chronic lower limb ischemia (combination of reconstructive surgeries and genetically engineering technologies). *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya* 2011; 6(1): 105–106.
- 155.** Деев Р.В., Киселев С.Л., Исаев А.А., Приходько А.В., Потапов И.В. Мировой опыт генной терапии хронической ишемии нижних конечностей и ИБС. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2011;

- 6(1): 106. Deev R.V., Kiselev S.L., Isaev A.A., Prikhod'ko A.V., Potapov I.V. Global experience of gene therapy of chronic lower limb ischemia CHD. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya* 2011; 6(1): 106.
156. Староверов И.Н., Червяков Ю.В., Кузьмин Р.Н., Нерсисян Е.Г., Деев Р.В. Результаты лечения больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей препаратом на основе гена, кодирующего сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2011; 6(1): 106–107. Staroverov I.N., Chervyakov Yu.V., Kuz'min R.N., Nersesyan E.G., Deev R.V. The treatment results of patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteries by an agent based on a gene encoding vascular endothelial growth factor (VEGF). *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya* 2011; 6(1): 106–107.
157. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Грязнов С.В. Опыт применения препарата на основе гена VEGF у больных с хроническими облитерирующими заболеваниями нижних конечностей. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2011; 6(1): 107. Shval'b P.G., Kalinin R.E., Gryaznov S.V. The experience of using an agent based on VEGF gene in patients with chronic obliterating lower limb diseases. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya* 2011; 6(1): 107.
158. Ding X., Gao J., Wang Z., Awada H., Wang Y. A shear-thinning hydrogel that extends in vivo bioactivity of FGF2. *Biomaterials* 2016; 111: 80–89, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.09.026>.
159. Shahzadi L., Yar M., Jamal A., Siddiqi S.A., Chaudhry A.A., Zahid S., Tariq M., Rehman I.U., MacNeil S. Triethyl orthoformate covalently cross-linked chitosan-(poly vinyl) alcohol based biodegradable scaffolds with heparin-binding ability for promoting neovascularisation. *J Biomater Appl* 2016; 31(4): 582–593, <https://doi.org/10.1177/0885328216650125>.
160. Yar M., Gigliobianco G., Shahzadi L., Dew L., Siddiqi S.A., Khan A.F., Chaudhry A.A., ur Rehman I., MacNeil S. Production of chitosan PVA PCL hydrogels to bind heparin and induce angiogenesis. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* 2016; 65(9): 466–476, <https://doi.org/10.1080/00914037.2015.1129959>.
161. Huang Y.C., Yang Y.T. Effect of basic fibroblast growth factor released from chitosan-fucoidan nanoparticles on neurite extension. *J Tissue Eng Regen Med* 2016; 10(5): 418–427, <https://doi.org/10.1002/term.1752>.
162. Zhang J., Li G., Gao S., Yao Y., Pang L., Li Y., Wang W., Zhao Q., Kong D., Li C. Monocyte chemoattractant protein-1 released from polycaprolactone/chitosan hybrid membrane to promote angiogenesis in vivo. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers* 2014; 29(6): 572–588, <https://doi.org/10.1177/0883911514554146>.