



В. А. Прасол, К. В. Мясоєдов,  
Б. В. Гилёв

Харьковский национальный  
медицинский университет

ГУ «Институт общей  
и неотложной хирургии  
им. В. Т. Зайцева НАМН  
Украины», г. Харьков

© Коллектив авторов

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЕЧЕНИЯ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

**Резюме.** Целью исследований было оценить комплексное влияние эндогенных маркеров атерогенеза и эндотелиальной дисфункции на течение критической ишемии нижних конечностей.

Обследовано 40 больных в возрасте 52-83 года (средний возраст –  $(69 \pm 6)$  лет) обоего пола с критической ишемией нижних конечностей. Из них у 20 больных, основной группы, в составе комплексной терапии был включен препарат Вазо-Про. 20 больным группы сравнения проводилась стандартная комплексная терапия без Вазо-Про. В исследование также включены 10 здоровых лиц. Степень ишемии нижних конечностей определяли на основании клинических данных, ЛПИ. В сыворотке больных определяли уровни эндоглина (CD105), TGF- $\beta$ 1, метаболитов оксида азота и активных форм кислорода (ROS). В обеих группах забор крови проводили в день госпитализации, за день до операции, в послеоперационный период – на 1е–3-и сутки и при выписке.

В процессе определения референтных значений уровней исследуемых нами получены следующие средние значения интересующих нас показателей: NO<sub>x</sub> –  $(31,5 \pm 4,2)$  мкмоль/л, TGF- $\beta$  1 –  $(37,01 \pm 2,48)$  нг/мл, ROS –  $(345 \pm 55,20)$  мкмоль/л, эндоглин (CD105) –  $(14 \pm 1,82)$  нг/л. В обеих группах эти показатели исходно имели однотипные изменения, а именно: TGF- $\beta$  1, NO<sub>x</sub> и ROS имели тенденцию к повышению, а уровни эндоглина были снижены по отношению с группой здоровых. На протяжении проводимого лечения уровни TGF- $\beta$  1 имели тенденцию к незначительному нарастанию, или оставались на одном уровне в обеих группах. Уровни эндоглина снижались в первые послеоперационные сутки в обеих группах в среднем на 23% от исходного значения. Концентрация активных форм кислорода в ближайшие сроки после хирургического вмешательства имели тенденцию к увеличению. При этом более низкие показатели были в основной группе, получавшей Вазо-Про по предложенной схеме. В случае с оксидом азота изменения отражают напряжение компенсаторных механизмов организма за счет повышения уровня данного агента.

Включение в терапию препарата Вазо-Про по предложенной схеме позволило компенсировать показатели окислительно-восстановительного гомеостаза организма и способствовало образованию оксида азота, а значит и успеху в лечении данной категории больных.

**Ключевые слова:** критическая ишемия, эндоглин, TGF- $\beta$ 1, оксид азота.

### Введение

Критическая ишемия – крайнее проявление естественного течения ХОЗАНК. Длительность периода формы легкой ишемии и его переход в более тяжелые формы сугубо индивидуальны и определяются комплексом экзо- и эндогенных факторов. В нашей работе мы рассмотрим некоторые эндогенные факторы, которые могут быть репрезентативными в течение критической ишемии. Рассматриваемый нами фактор TGF- $\beta$ 1 является одним из наи-

более изученных факторов, принимающим участие в атерогенезе. Тем не менее, данные о значении этого фактора довольно спорные, и свидетельствуют как в пользу его проатерогенной роли, так и его роли как защитного фактора [6]. Недостаточность данного цитокина повышает вероятность липидного повреждения стенки сосудов [4], дестабилизации атеросклеротической бляшки [3], значительному воспалению в месте повреждения сосудистой стенки; способствует образованию пенных



клеток [5], увеличению зоны повреждения сосудистой стенки при отсутствии достаточного влияния на Т-клетки [2]. Противоположные данные свидетельствуют в пользу того, что TGF- $\beta$ 1 определялся в зонах повреждения сосудистой стенки и местах накопления жировых отложений, того, что TGF- $\beta$ 1 потенцирует выработку протеогликанов ГМК, стимулирует хемотаксис лейкоцитов и определяется в зонах образования неинтимы, а также снижает экспрессию цитокин-стимулируемой индукционной NO-синтазы [7].

Корцептором семейства TGF- $\beta$  является эндоглин (CD105)-гомомерный трансмембранный гликопротеин, взаимодействующий с TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3. Эндоглин ингибирует фосфорилирование молекулы TGF- $\beta$ 1, что нарушает передачу сигнала рецептором данного типа. При этом уровни эндоглина были повышены в атеросклеротически измененных сосудах и коррелировали с повышенным уровнем общего холестерина. В то же время упоминается, что эндоглин регулирует уровни NO-зависимой синтазы и в данном случае уровни оксида азота и эндоглина имеют прямую зависимость. Эндоглин принимает участие в ангио- и неоангиогенезе, в том числе в пораженных атеросклерозом сосудах [8]. Уровни данного цитокина снижены у больных с критической ишемией нижних конечностей [1]. Учитывая комплекс патофизиологических и биохимических состояний, в которых участвуют описанные цитокины в условиях критической ишемии, нами предложена одна из возможных схем взаимодействия этих факторов и отдельных биохимических агентов, которые

мы оценивали и на которые пытались повлиять (рис. 1).

Одними из рассматриваемых факторов является оксид азота и активные формы кислорода, участие которых в патобиохимических процессах при критической ишемии играют немаловажную роль.

### Цель исследований

Оценить комплексное влияние эндогенных маркеров атерогенеза и эндотелиальной дисфункции на течение критической ишемии нижних конечностей.

### Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами на базе отделения острых заболеваний сосудов Института общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины обследовано 40 больных в возрасте от 52 до 83 лет (средний возраст –  $(69 \pm 6)$  лет). Из них женщин было – 6 (15 %), мужчин – 34 (85 %) с критической ишемией нижних конечностей (3-4-я степени по Фонтейну-Покровскому или 4-6 категории по Резерфорду). Из них у 20 больных, которые составили основную группу, в составе комплексной терапии был включен препарат ВазоПро по схеме 0,5 г 2 р/д в течение 7 суток на до- и послеоперационном этапах с целью влияния на концентрацию оксида азота как одного из компонентов предложенной цепи взаимодействия указанных факторов и в качестве метаболической поддержки. Другим 20 больным группы сравнения проводилась стандартная комплексная терапия без применения препарата ВазоПро. В исследование

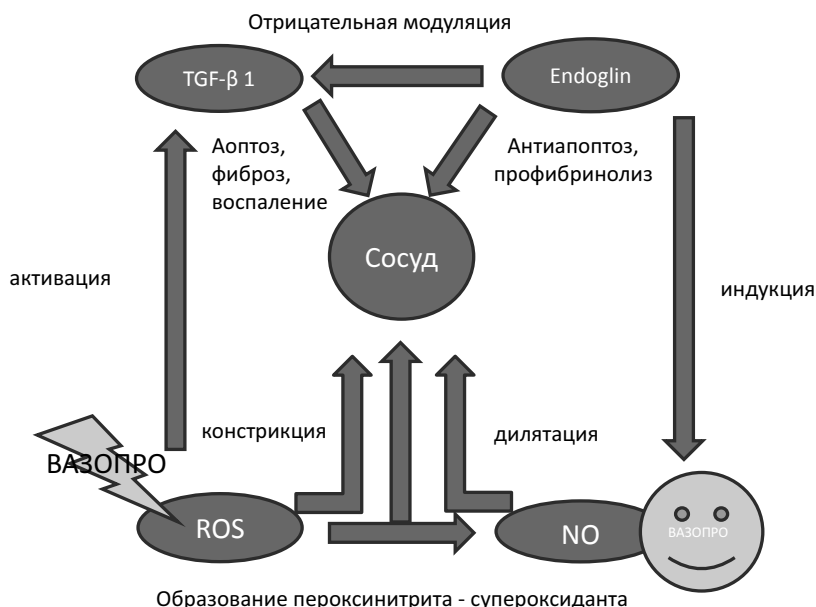


Рис. 1. Гипотетическая модель участия эндогенных сосудистых факторов в развитии и течении критической ишемии

также включены 10 здоровых лиц (средний возраст —  $(43 \pm 6)$  лет).

Степень ишемии нижних конечностей определяли на основании клинических данных, ЛПИ. В сыворотке больных определяли уровни эндоглина (CD105), TGF- $\beta$ 1, метаболитов оксида азота и активных форм кислорода. В основной группе и в группе сравнения забор крови проводили в день госпитализации, за день до операции, в послеоперационный период — на 1-е—3-и и при выписке.

Больным также проводили УЗИ и аортоартериографию нижних конечностей, общеклинические исследования, включавшие коагулограмму, биохимические исследования крови, общий анализ крови и мочи.

Вазопро — структурный аналог  $\gamma$ -бутиробетаина, предшественника карнитина. Препарат, подавляя активность гамма-бутиробетаингидроксилазы, снижает биосинтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембраны клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм недоокисленных жирных кислот — производных ацилкарнитина А, таким образом предупреждая их неблагоприятное действие. Снижая концентрацию карнитина, ВазоПро повышает уровень  $\gamma$ -бутиробетаина. Это обуславливает активацию ацетилхолиновых рецепторов, что должно увеличивать синтез эндотелием монооксида азота (NO).

Для определения уровня TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови нами использовано eBioscience human TGF-beta 1 Platinum ELISA., для определения метаболитов оксида азота использовано R&D Systems Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite, эндоглин (CD105) определяли в крови набором R&D Quantikine® ELISA Human Endoglin

/CD105. Суммарный уровень активных форм кислорода определяли набором eBioscience ROS ELISA Kit.

Коррекция критической ишемии проводилась открытым способом (аортобифemorальное шунтирование/протезирование, бедренно-подколенное шунтирование) и рентгенхирургическими эндоваскулярными вмешательствами (чрескожная баллонная ангиопластика и стентирование артерий нижних конечностей). В основной группе выполнено 12 операций открытым способом и 8 эндоваскулярных вмешательств. В группе сравнения открытым способом оперированы 14 пациентов, эндоваскулярно — 6.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Данные представлены в виде средней арифметической с указанием ошибки средней. Нормальность их распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Вилка (уровень значимости 0,05). Внутригрупповые связи вычислялись с помощью корреляционного и регрессионного анализа, скаттер-диаграмм. Межгрупповые связи определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

#### Результаты исследования и их обсуждение

В ходе обследования у больных обеих групп имело место множественное поражение атеросклеротическим процессом как инфраингинального сегмента, так и аорто-подвздошного отдела сосудистого русла. В состав обеих групп входили больные с сахарным диабетом (11 больных в основной и 9 — в группе сравнения) с множественным поражением атеросклеротическим процессом артерий голени (рис. 2).

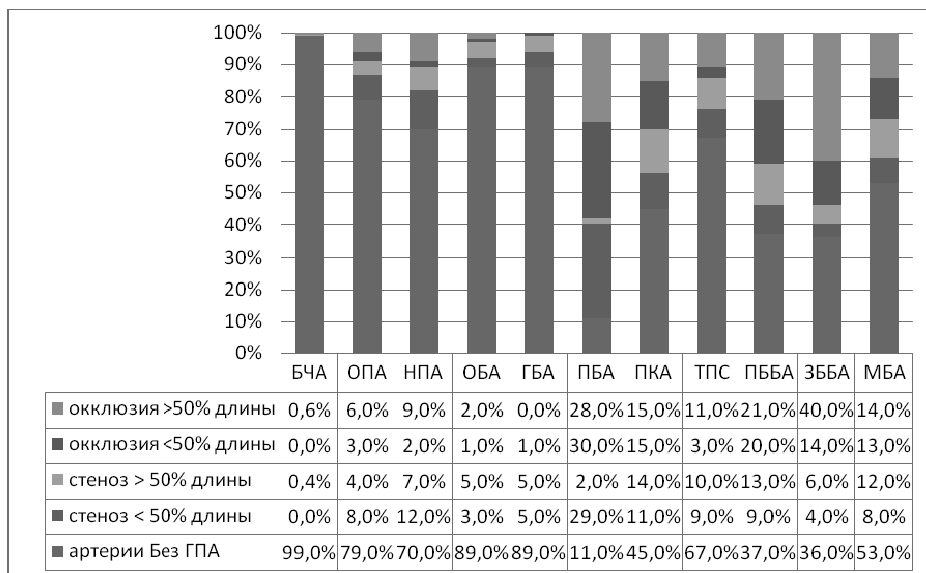


Рис. 2. Анатомия поражения сосудистого русла у больных с КИ нижних конечностей



Также у данной категории больных в 90 % (18 в основной группе и 17 в группе сравнения) случаев было зарегистрировано ИБС, гемодинамически значимое поражение атеросклеротическим процессом сонных артерий — 30 % случаев в каждой из групп (6 в основной и 7 в группе сравнения, по поводу чего больные были оперированы)

В процессе определения референтных значений уровней исследуемых нами агентов и цитокинов были обследованы здоровые доноры. Мы получили следующие средние значения интересующих нас показателей:  $\text{NO}_x$  —  $3 (1,5 \pm 4,2)$  мкмоль/л,  $\text{TGF-}\beta 1$  —  $(37,01 \pm 2,48)$  нг/мл, ROS (активные формы кислорода) —  $(345 \pm 55,2)$  мкмоль/л, эндоглин (CD105) —  $(14 \pm 1,82)$  нг/л.

В обеих группах эти показатели исходно имели однотипные изменения, а именно:  $\text{TGF-}\beta 1$ ,  $\text{NO}_x$  и ROS имели тенденцию к повышению, а уровни эндоглина были снижены по отношению с группой здоровых.

Так уровни  $\text{TGF-}\beta 1$  в день госпитализации составлял в среднем в основной группе и группе сравнения  $(621 \pm 287)$  нг/мл и  $(591,05 \pm 203,13)$  нг/мл соответственно. Уровни  $\text{NO}_x$  исходно составили  $(65,00 \pm 21,52)$  мкмоль/л и  $(69,00 \pm 19,24)$  мкмоль/л. Эндоглин —  $(12,31 \pm 1,87)$  нг/л и  $(11,17 \pm 1,52)$  нг/л. ROS  $(492 \pm 54,45)$  и  $(478 \pm 49,98)$  мкмоль/л.

На протяжении проводимого лечения, включая, оперативную коррекцию, вне зависимости от метода хирургического вмешательства уровни  $\text{TGF-}\beta 1$  имели тенденцию к незначительному нарастанию, или оставались на одном уровне в обеих группах (рис. 3), что свидетельствует о формировании привычного

к повреждению фенотипа по данному цитокину у больных с атеросклерозом. В свою очередь это может свидетельствовать о формировании стабильного хронического атеросклеротического фенотипа, «защищающего» организм от острых сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта).

Уровни эндоглина снижались в первые послеоперационные сутки в обеих группах в среднем на 23 % от исходного значения и в случае положительного исхода лечения (достигнута магистрализация артериального кровотока, зажили некрозы, исчезли боли в покое), возвращались к исходным значениям или даже превышали первоначальные цифры (рис. 4).

Концентрация активных форм кислорода в ближайшие сроки после хирургического вмешательства имели тенденцию к увеличению (в среднем на 18% от исходного) и при выписке в случае благоприятного исхода снижалась в обеих группах, но заметнее эти изменения в основной группе, получавшей метаболическую поддержку Вазопро (рис. 5).

В случае с оксидом азота изменения отражают напряжение компенсаторных механизмов организма за счет повышения уровня данного агента (рис. 6). При этом операция в группе сравнения играла значимую роль, т.к. в послеоперационном периоде данный показатель снижался, в то время как в основной группе этот показатель выходил на «плато» после предварительного подъема.

При обследовании и отборе больных отмечены 4 случая с отсутствием анатомических условий для реконструктивной операции или эндоваскулярного вмешательства, т.е. отсутствием дистального русла. Изменения

Таблица

Динамика изменений биохимических показателей в обеих группах

Показатели, время определения		Больные с КИ (3-4 ст. ишемии) без метаболической поддержки	Больные с КИ (3-4 ст. ишемии) с метаболической поддержкой
NO <sub>x</sub> (мкмоль/л)	День госпитализации	65,00 ± 21,1	73,18 ± 11,21
	1 день д/о	74,22 ± 26,3	74,06 ± 22,5
	1-3 сут п/о	80,61 ± 37,2	80,6 ± 10,73
	День выписки	70,58 ± 18	78,1 ± 25
TGF-β 1 (нг/мл)	День госпитализации	591,1 ± 203,1	621 ± 287
	1 день д/о	599,03 ± 229,6	623 ± 134,32
	1-3 сут п/о	706,94 ± 142,44	695 ± 98,17
	День выписки	745,75 ± 226,95	747,30 ± 43,54
Эндоглин (CD105) (нг/л)	День госпитализации	11,17 ± 1,52	12,31 ± 1,87
	1 день д/о	10,2 ± 1,64	11,06 ± 1,54
	1-3 сут п/о	8,08 ± 0,21	9,01 ± 0,7168
	День выписки	8,99 ± 1,34	10,12 ± 0,916
ROS (активные формы кислорода) (мкмоль/л)	День госпитализации	478 ± 49,98	492 ± 54,45
	1 день д/о	504 ± 43,34	513 ± 44,4
	1-3 сут п/о	565 ± 64,32	580,56 ± 44,13
	День выписки	454 ± 56,87	420 ± 12,2

Примечание: различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ )

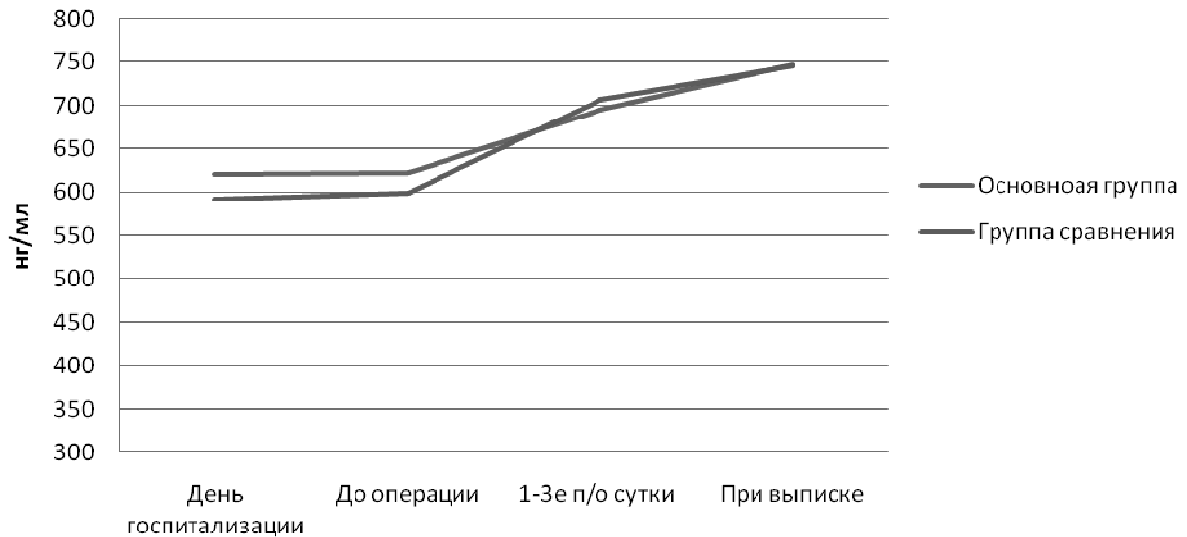


Рис. 2. Уровни концентрации TGFβ-1 у больных обеих групп

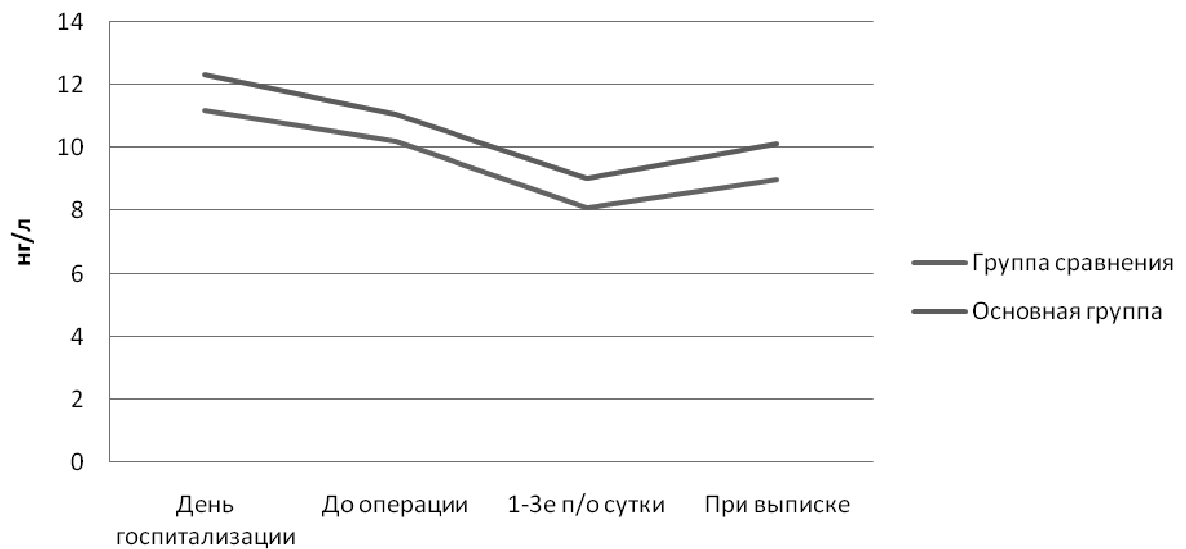


Рис. 3. Уровни эндоглина (CD 105) у больных обеих групп

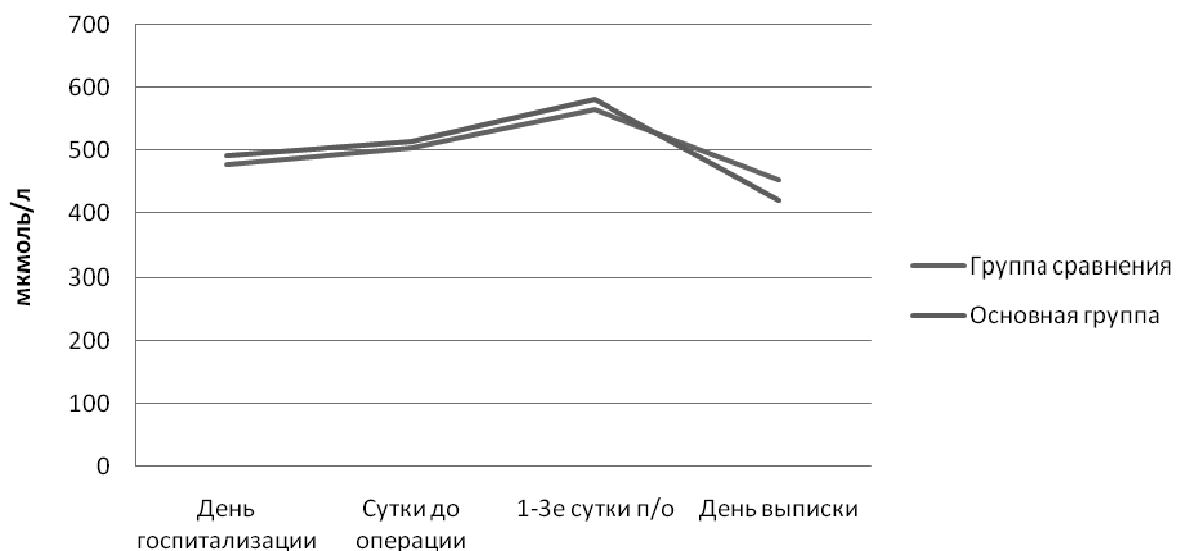


Рис. 4. Изменения концентрации активных форм кислорода у больных обеих групп

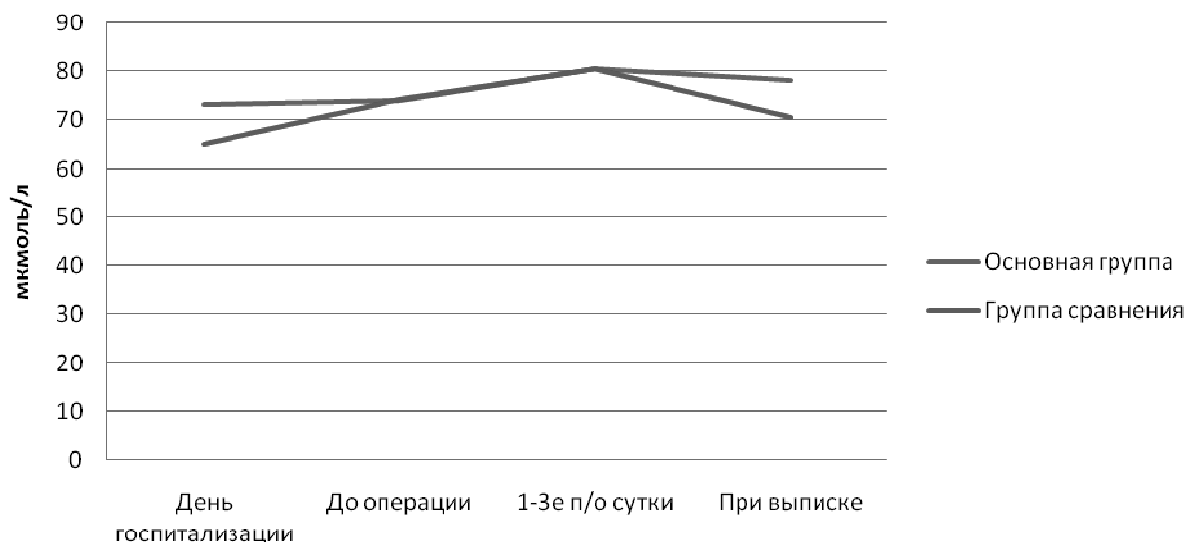


Рис. 5. Показатели концентрации NOx у больных обеих групп

в крови таковых больных были однотипными и соответствовали следующим показателям: TGF- $\beta$  1 < 150 нг/мл, Эндоглин < 7,0 нг/л, при этом уровни оксида азота и активных форм значимо не отличались от таковых в основной группе и группе сравнения. Эти больные не были включены в данное исследование.

В ходе лечения у больных зарегистрированы 3 случая тромбоза в послеоперационном периоде. 1 случай в основной группе – тромбоз бедренно-подколенного шунта и 2 случая в группе сравнения после транслюминальной баллонной ангиопластики имел место тромбоз артерий голени. Эти случаи объединяет исходно низкие уровни TGF- $\beta$  1 < 150 нг/мл и Эндоглин < 7,0 нг/л, что отмечалось и в случае больных с отсутствием условий для реконструкции. При этом показатели оксида азота и активных форм кислорода оставались компенсированными на протяжении всего срока госпитализации. Также из нежелательных явлений в группе сравнения зарегистрирован 1 случай инфаркта миокарда и 1 случай ОНМК на дооперационном этапе. При этом у больных с ИБС, получавших метаболическую поддержку учащения эпизодов стенокардии не было отмечено.

Не вызывает сомнений, что показатели, на которых мы акцентируем внимание в нашем исследовании связаны друг с другом и участвуют в единых процессах, с другой стороны полностью подтвердить предложенную нами модель взаимодействия этих агентов нам не удалось. При этом связь данных компонентов прослеживается в обеих группах вне зависимости от выполненного объема операции и проведенного лечения.

Оценивая полученные данные мы можем судить, что цитокин TGF- $\beta$  1, по упомянутым ранее данным, скорее играет роль некоего «стабилизирующего» фактора в хронизации процессов, возникающих в организме с атеросклеротическими изменениями. Такое предположение подтверждается низким содержанием (TGF- $\beta$  1 < 150 нг/мл) данного цитокина у больных с инфарктом миокарда, ОНМК, послеоперационными осложнениями (тромбозами), в то время как у больных с высоким содержанием TGF- $\beta$  1 имело место обычное течение до- и послеоперационных периодов. В данном исследовании мы не обнаружили корреляции уровней TGF- $\beta$  1 с уровнями общего азота и активными формами кислорода.

Уровни эндоглина (CD105) были низкими (< 8 нг/л) в случае нежелательных явлений, неблагоприятного течения послеоперационного периода, отсутствия анатомических условий для хирургического вмешательства. Оценивая эндоглин как фактор, экспрессирующийся в подавляющем большинстве на эндотелиальных клетках, мы можем судить о состоянии эндотелия и его функциональной активности, а значит и о состоянии сосудистого русла и его ответ на проводимое лечение. При этом какой-либо зависимости между уровнями общего азота и эндоглина в формате нашего исследования установить не удалось. В то же время низкое содержание эндоглина и TGF- $\beta$  1 в сыворотке больных имело крайне неблагоприятный прогностический характер.

Содержание метаболитов оксида азота в сыворотке больных с критической ишемией варьировалось в широком диапазоне, но все же средние значения исходных уровней в основ-

ной групі та групі порівняння ( $65,00 \pm 21,52$ ) і ( $69,00 \pm 19,24$ ) мкмоль/л) були значно вище, ніж середнє значення в групі здорових ( $31,5 \pm 8,2$  мкмоль/л). Таке підвищення пояснимо компенсаторною реакцією організму на ішемію. Аніон-нітрит є інтермедіа-том в утворенні пероксинітрита-мощного окислювача в присутності супероксид-радикала, і в той же час субстратом для синтезу оксиду азоту в нітритредуктазній реакції в умовах гіпоксії. Тому підвищені, а місцями і високі рівні загального азоту у хворих з критичною ішемією можна спостерігати в разі збільшення фракції аніон-нітрита (при цьому співвідношення нітрит-нітрат складало більше ніж 3:1). При цьому всі значні підвищення рівнів нітрита в нашому дослідженні супроводжувалося значимим підвищенням рівнів активних форм кисню, що косвенно свідчить про перевагу процесів нітрирування біомолекул над процесами утворення оксиду азоту. При цьому призначення препарату ВазоПро сприяло зниженню рівня активних форм кисню і зберегло рівні загального азоту на стабільному рівні в післяопераційному періоді, ймовірно за рахунок нітритредуктазної реакції.

Вміст активних форм кисню в сироватці збільшувався в найближчий післяопераційний період, що пояснимо активацією процесів катаболізму, і в разі благополучного результату знижувалися в обох групах. При цьому більш низькі рівні були

в основній групі, отримувальній ВазоПро по запропонованій схемі.

### Висновки

У хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок (3–4 ступені по Фонтейну–Покровському) вихідно низькі рівні CD105 ( $< 8$  нг/л;  $p < 0,05$ ) і TGF- $\beta$  1 ( $< 150$  нг/мл;  $p < 0,05$ ) свідчать про порушення функції ендотелію та «цитокінового рівноважя» в процесах атерогенезу, роблять прогноз лікування несприятливим і вимагають корекції в до- і післяопераційні періоди. При цьому стабільне підвищення рівнів TGF- $\beta$  1 у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок свідчить на користь стійкості хронічного процесу і по всьому стабільній структурі атеросклеротических бляшок, своєрідної захищеності від гострих судинних подій, в той час як низькі вихідні рівні даного цитокіну або його зниження в ході лікування говорить про зворотне. Низькі рівні ендотеліну в нашому дослідженні свідчили про грубе порушення морфофункціонального стану ендотелію. Включення в склад комплексної терапії препарату ВазоПро по запропонованій схемі дозволило компенсувати показники окислювально-відновительного гомеостазу організму, сприяло утворенню оксиду азоту, а значить і успіху в лікуванні даної категорії хворих.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Особливості діагностики, течія і корекції ендотеліальної дисфункції у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок / В. В. Бойко, В. А. Прасол, О. А. Зарудний, К. В. Мясоедов // *Хірургія України*. — 2013. — № 2. — С. 74–78.
2. A comparative study of neovascularisation in atherosclerotic plaques using CD31, CD105 and TGF beta 1 / C. Li, P. Mollahan, M. S. Baguneid [et al.]. // *Pathobiology* / — 2006. — № 73. — P. 192-197.
3. Increased expression of transforming growth factor-beta1 as a stabilizing factor in human atherosclerotic plaques / F. Cipollone, M. Fazio, G. Mincione, A. Iezzi [et al.]. // *Stroke*. — 2004. — № 35. — P. 2253-2257.
4. Inhibition of transforming growth factor-beta signaling The Role of TGF- and TGF- Receptors in Atherosclerosis accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice / Z. Mallat, A. Gojova, C. Marchioli-Fournigault [et al.]. // *Circulation Research*. — 2001. — № 89. — P. 930-934.
5. Panousis C. G. TGF-beta increases cholesterol efflux and ABC-1 expression in macrophage-derived foam cells: opposing the effects of IFN-gamma / C. G. Panousis, G. Evans, S. H. Zuckerman // *The Journal of Lipid Research* - 2001 - №42. - P.856-863
6. Singh N. N. The role of transforming growth factor-beta in atherosclerosis./ N. N. Singh, D. P. Ramji // *Cytokine Growth Factor* — 2006. — Rev 17. — P. 487-499.
7. TGF-beta1 enhances degradation of IFN-gamma-induced iNOS protein via proteasomes in RAW 264.7 cells. / T. Mitani, M. Terashima, H. Yoshimura [et al.]. // *Nitric Oxide*. — 2005. — № 13. — P. 78-87.
8. The Role of TGF- $\beta$  and TGF- $\beta$  Receptors in Atherosclerosis / P. Nachtigal, J. Rathouska, L. Vecerova, Z. Strasky // *Atherogenesis*, Prof. Sampath Parthasarathy (Ed.), — 2012. In Tech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/atherogenesis/the-role-of-tgf-beta-and-tgf-beta-receptors-in-atherosclerosis>



ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ  
ПЕРЕБІГУ КРИТИЧНОЇ  
ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК

*В. А. Прасол, К. В. Мясоедов,  
Б. В. Гилева*

**Резюме.** Метою досліджень було оцінити комплексний вплив ендогенних маркерів атерогенезу та ендотеліальної дисфункції на перебіг критичної ішемії нижніх кінцівок.

Обстежено 40 хворих у віці 52–83 роки (середній вік —  $(69 \pm 6)$  років) обох статей з критичною ішемією нижніх кінцівок. З них у 20 хворих, які склали основну групу, у складі комплексної терапії був включений препарат Вазопро. Іншим 20 хворим групи порівняння проводилася стандартна комплексна терапія без застосування препарату Вазопро. У дослідження також було включено 10 здорових осіб. Ступінь ішемії нижніх кінцівок визначали на підставі клінічних даних, КПІ. У сироватці хворих визначали рівні ендогліна (CD105), TGF- $\beta$ 1, метаболітів оксиду азоту і активних форм кисню (ROS). В основній групі і в групі порівняння забір крові проводили в день госпіталізації, за день до операції, у післяопераційний період — на 1-3-ю добу та при виписці.

У процесі визначення референтних значень рівнів досліджуваних нами отримані наступні середні значення зазначених показників: NOx —  $(31,5 \pm 4,2)$  мкмоль/л, TGF- $\beta$ 1 —  $(37,01 \pm 2,48)$  нг/мл, ROS —  $(345 \pm 55,2)$  мкмоль/л, ендоглін (CD105) —  $(14 \pm 1,82)$  нг/л). В обох групах ці показники початково мали однотипні зміни, а саме: TGF- $\beta$ 1, NOx і ROS мали тенденцію до підвищення, а рівні ендогліна були знижені по відношенню до групи здорових. Протягом лікування рівні TGF- $\beta$ 1 мали тенденцію до незначного наростання, або залишалися на одному рівні в обох групах. Рівні ендогліна знижувалися в перші післяопераційні дні в обох групах в середньому на 23 % від початкового значення. Концентрація активних форм кисню в найближчі терміни після хірургічного втручання мали тенденцію до збільшення. При цьому більш низькі рівні були в основній групі що отримували Вазопро по запропонованій схемі. У випадку з оксидом азоту зміни відображають напругу компенсаторних механізмів організму за рахунок підвищення рівня даного агента.

Включення до складу комплексної терапії препарату Вазопро за запропонованою схемою дозволило компенсувати показники окисно-відновного гомеостазу організму і сприяло утворенню оксиду азоту, а значить і успіху в лікуванні даної категорії хворих.

**Ключові слова:** критична ішемія, ендоглін, TGF- $\beta$ 1, оксид азоту.



PROGNOSTIC MARKERS  
OF THE CRITICAL LIMB  
ISCHEMIA COURSE

V. A. Prasol, K. V. Myasoedov,  
B. V. Gilyov

**Summary.** To evaluate the complex influence of the endogenous markers of endothelial dysfunction and atherogenesis on the course of critical limb ischemia.

The study involved 40 patients aged 52–83 (mean age —  $69 \pm 6$ ) years) of both sexes with critical ischemia of the lower limbs. 20 patients — a main group — received Vasoproin complex therapy. Another group of 20 patients — controlgroup — received complex therapy and medication without Vasopro prescription. The study also included 10 healthy individuals. The degree of ischemia of the lower limbs was determined basing on clinical data, ABI. There were endoglin (CD105), TGF- $\beta$ 1, nitric oxide metabolites and reactive oxygen species (ROS) in serum determined. In the main group and the control group blood sampling was carried out on the day of hospitalization, the day before the surgery, postoperative period — on the 1st–3<sup>rd</sup> days and at the discharge day.

In the study we got next reference values: NOx —  $(31,5 \pm 4,2)$  mmol/l, TGF- $\beta$  1 —  $(37,01 \pm 2,48)$  ng/ml, ROS —  $(345 \pm 55,2)$  mmol/l, endoglin (CD105) —  $(14 \pm 1,82)$  ng/l. In both groups initially these values had the same type changes, namely: TGF- $\beta$ 1, NOx and ROS tended to increase, and endoglin levels were reduced against to controls. During the treatment levels of TGF- $\beta$ 1 had a tendency to a slight build-up, or remain at the same level in both groups. Endoglin levels were reduced in the first postoperative day in both groups, on average 23% of the initial value. The concentration of active oxygen species as soon as possible after surgery had a tendency to increase. But in the main group values of ROS were lower, then in control group (without VasoPro). In the case of nitric oxide changes reflect compensatory stress mechanisms of the body by increasing levels of the agent.

The VasoPro administration to the complex therapy by the proposed scheme helped us to compensate the indicators of redox homeostasis and facilitated the formation of nitric oxide, and hence the succeeded in the treatment of these patients.

**Key words:** *critical ischemia, endoglin, TGF- $\beta$ 1, nitric oxide.*