

Молекулярные маркеры артериальной ишемии



Н. Ю. Литвинова, Я. Г. Жебеленко, М. Н. Шкира

Национальный медицинский университет имени О. О. Богомольца,
Киев

Предметом данного обзора стали лабораторные показатели, характеризующие молекулярные механизмы развития артериальной ишемии на уровне сосудистой стенки, в том числе показатели уровня цитокинов, факторов ангиогенеза и состояния интимы сосудов, показатели липидного обмена. Охарактеризованы отдельные молекулярные маркеры и лабораторные исследования, используемые при оценке состояния больных с артериальной ишемией. Кратко перечислены показатели свертывающей системы; охарактеризованы показатели противосвертывающей и фибринолитической систем (растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), D-димеры (продукты деградации фибрина), ингибитор активации плазминогена I типа (РАI-1), активатор плазминогена (t-РА)); отдельные биохимические показатели (уровень гомоцистеина), показатели липидного обмена (холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности); функции провоспалительных цитокинов и белков; определение факторов ангиогенеза и состояния сосудистой стенки (различные типы эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), фактор фибробластов (FDF), активность матриксных металлопротеиназ и т. д.); молекулярно-генетические маркеры риска развития артериальной ишемии, ассоциированные с развитием атеросклероза, гипертонической болезни, повышенного риска тромбозов. Также освещен вопрос терапевтического применения отдельных ангиогенных факторов. Проведенный анализ литературы, посвященной лабораторным показателям развития артериальной ишемии, позволяет заключить, что на данный момент известно большое количество молекулярных механизмов развития этой патологии. Разработано много методик их исследования. Использование этих маркеров дает возможность оценить течение заболевания и служит основой для разработки новых подходов к ранней профилактике и лечению артериальной ишемии.

Ключевые слова: артериальная ишемия, молекулярные методы исследования, маркеры ишемии, цитокины, факторы ангиогенеза.

Артериальная ишемия является одним из наиболее грозных осложнений окклюзионных поражений периферических артерий. Окклюзионные поражения артерий нижних конечностей занимают второе место после поражения сосудов миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС) [20] и часто заканчиваются инвалидизацией пациентов. В США и Европе около 20 % людей старше 55 лет страдают от нарушения кровотока в периферических артериях [47]. После проведенного хирургического лечения более чем в половине случаев отмечают рецидив артериальной ишемии [1, 5].

Наиболее частыми причинами развития артериальной ишемии является атеросклероз, нарушения свертывающей системы, аутоиммунные и воспалительные процессы различного генеза [2, 13, 28].

Совершенствование подходов к прогнозированию течения заболевания, своевременная диагностика осложнений, воздействие на обменные процессы и ангиогенез позволяют значительно улучшить отдаленные результаты хирургического лечения. И важную роль в этом играет изучение молекулярных механизмов, ведущих к поражению артериальной стенки и развитию артериальной ишемии.

Лабораторные показатели, использование которых является информативным при оценке состояния пациентов с артериальной ишемией, очень многочисленны, и они могут быть сгруппированы следующим образом.

1. Показатели свертывающей системы (агрегация тромбоцитов, активированное частичное тром-

Стаття надійшла до редакції 20 червня 2016 р.

Літвінова Наталія Юрївна, к. мед. н., асистент
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-15-60

© Н. Ю. Літвінова, Я. Г. Жебеленко, М. М. Шкира, 2016

бопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТ), тромбиновое время (ТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген и т. д.).

Показатели свертывающей системы являются базовыми при оценке состояния пациентов с сосудистыми нарушениями. И на данный момент существует большое количество работ, посвященных трактовке результатов и показаний к назначению этих лабораторных исследований [8].

2. Показатели противосвертывающей и фибринолитической систем (антитромбин III, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), D-димеры (продукты деградации фибрина), ингибитор активации плазминогена I типа (РАI-1), активаторы плазминогена (t-РА) и другие).

3. Биохимические показатели — уровень гомоцистеина и показатели липидного обмена (холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды), поскольку в значительной части случаев именно атеросклероз является причиной развития артериальной ишемии.

4. Иммуноферментные методы определения концентрации провоспалительных цитокинов и белков (фактор некроза опухоли α (ФНО- α); С-реактивный белок (С-РБ), интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18)).

5. Определение факторов ангиогенеза и состояния сосудистой стенки (различные типы эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), активность матриксных металлопротеиназ (ММП) и т. д.).

6. Молекулярно-генетические маркеры риска развития артериальной ишемии (в том числе ассоциированные с развитием атеросклероза, гипертонической болезни, повышенного риска тромбозов, аномалий ангиогенеза и другие).

7. Лабораторные показатели, характеризующие тяжесть и течение хронических заболеваний, приводящих к развитию артериальной ишемии (сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, наследственные патологии формирования сосудов, ферментопатии).

8. Лабораторные показатели, характеризующие тяжесть осложнений у пациентов с развившейся критической артериальной ишемией (показатели шока, функции почек, печени).

Предметом данного обзора стали лабораторные показатели, характеризующие молекулярные механизмы развития артериальной ишемии на уровне сосудистой стенки, в том числе показатели уровня цитокинов, факторов ангиогенеза и состояния интимы сосудов, показатели липидного обмена. Такие обследования дают информацию о течении заболевания и используются при разработке новых подходов к лечению артериальной ишемии, среди которых медикаментозная стимуляция нео-

ангиогенеза [42], генная терапия [16], использование стволовых клеток [17, 19, 32].

Необходимо отметить, что оригинальные исследования, касающиеся молекулярных механизмов развития ИБС и острых нарушений мозгового кровообращения, намного более многочисленны [4], чем исследования таких же показателей при ишемии с поражением периферических артерий.

Показатели системы фибринолиза

Показатели системы фибринолиза, так же как и исследование свертывающей системы, характеризуют течение, а часто и причины развития артериальной ишемии. Среди наиболее информативных показателей фибринолитической системы при артериальной ишемии нижних конечностей можно отметить t-РА, РАI-1, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), D-димер [7].

- **t-РА** (тканевой активатор плазминогена) — образуется в тканях, обеспечивает активацию плазмина для разрушения тромба и запуска ангиогенеза путем ускорения деградации внеклеточного матрикса [12]. Снижение уровня t-РА ведет к угнетению фибринолиза [7]. При этом высокий уровень тканевого активатора плазминогена t-РА подавляет рост интимы и вызывает положительное ремоделирование стенки артерии [18].

- **РАI-1** (ингибитор активации плазминогена I типа) — блокирует процесс активации плазмина и, как следствие, уменьшает скорость фибринолиза. Высокий уровень РАI-1 связан с неблагоприятным прогнозом при заболеваниях периферических и коронарных артерий [7].

При достаточной активности фибринолиза тромбы растворяются. Но сам факт их образования отражает уровень D-димера и РФМК.

- **РФМК** отражают баланс между свертывающей системой и системой фибринолиза. Под влиянием тромбина из фибриногена образуются растворимые фибрин-мономеры, состоящие из двух доменов D и одного домена E [35]. Затем мономерные молекулы фибрина полимеризуются с формированием так называемого растворимого фибрина, который затем стабилизируется под действием фактора XIIIa. В результате образуется прочный нерастворимый фибрин-полимер, отличающийся от растворимого тем, что в нем D-домены соседних молекул фибрин-мономера ковалентно связаны между собой с образованием D-димерных комплексов. Образовавшийся фибрин одновременно является субстратом для плазмина — основного фермента фибринолиза [4]. Высокий уровень РФМК говорит об активации свертывающей системы [7].

- **D-димер** (продукт деградации фибрина) — образуется при разрушении фибрина под действием плазмина — активного компонента фибринолитической системы. Концентрация D-димера растет у

пациентов с заболеваниями коронарных и периферических артерий, в том числе в результате атеросклероза, и коррелирует с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений [6, 7].

Генетические маркеры развития хронической артериальной ишемии

Среди известных генных полиморфизмов присутствует большое количество потенциально полезных для диагностики генетических маркеров развития хронической артериальной ишемии, однако статистически подтвержденные охватывают лишь небольшой процент случаев, например ИЛ-6—174 G/C, ICAM1 1462A/G, CHRNA3 831C/T [22, 47]. В качестве конкретных примеров можно привести полиморфизмы FII G20210A и MTHFR 677TT, связанные с аномалиями протромбина и метилентетрагидрофолатредуктазы соответственно [39]. По данным некоторых исследований, митохондриальная гаплогруппа H также связана с риском развития атеросклероза и его осложнений [9]. В ряде работ показано, что 2578-полиморфизм VEGF ассоциируется с более тяжелым течением ИБС, предположительно, из-за снижения экспрессии гена VEGF [24].

Тем не менее, именно с развитием этого направления диагностики связываются наибольшие надежды на разработку эффективных методов медикаментозной и генной терапии хронической артериальной ишемии.

Важнейшие биохимические маркеры

- **Гомоцистеин плазмы крови.** Повышение уровня гомоцистеина в крови называется гипергомоцистеинемией. Причинами гипергомоцистеинемии являются низкая активность метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), что ведет к дефекту реметилирования гомоцистеина, нарушения обмена серина (как донора одноуглеродных групп), либо дефицит цистатионин-β-синтазы [27, 30].

Гипергомоцистеинемия приводит к тромбофилии и является доказанным фактором риска артериальной ишемии. Высокий уровень гомоцистеина усиливает агрегацию тромбоцитов, индуцирует синтез сериновой эластазы в гладких миоцитах артериальной стенки, что вызывает эластолиз и деградацию внеклеточного матрикса с образованием пептидных факторов хемотаксиса [26, 36]. Увеличивается активность матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-9), что приводит к дальнейшей деградации эластина и коллагена, способствуя формированию аневризм [29, 33]. При гипергомоцистеинемии растет и риск венозных тромбозов [30].

Диагностика гипергомоцистеинемии возможна как путем прямого определения уровня гомоцистеина в крови (что позволяет констатировать

наличие заболевания и риска развития эпизодов критической артериальной ишемии) [23], так и с помощью определения группы генетических полиморфизмов, отрицательно влияющих на активность MTHFR (мутация C677T) [34, 37], цистатионин-β-синтазы и других ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина [40, 45].

- **Общий холестерин** — классический лабораторный показатель, обладающий, однако, ограниченной информативностью, поскольку холестерин присутствует в плазме крови в составе ЛПНП — атерогенных и ЛПВП — антиатерогенных. Хорошо известен факт наличия ИБС у больных с нормальным или несколько повышенным уровнем общего холестерина.

- **Концентрация ЛПНП (LpA, LDL) — атерогенных липопротеинов.** Повышение уровня ЛПНП увеличивает риск развития атеросклероза и других причин хронической артериальной ишемии [41, 43]. Модифицированные липопротеины (как и цитокины) уменьшают образование эндотелиальной NO-синтазы, продуцирующей эндотелиальный фактор релаксации — оксид азота (NO). Полностью окисленные ЛПНП обладают выраженными провоспалительными и проатерогенными свойствами. Эндотелий сосудов обеспечивает регуляцию их тонуса, процесса воспаления, а также модуляцию свертывания крови и фибринолиза. При атеросклерозе нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин (PGI)), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1, тромбоксан A₂, супероксид-анион) [13].

- **Концентрация ЛПВП (HDL) — антиатерогенных липопротеинов.** Нормальный уровень ЛПВП уменьшает вероятность формирования атеросклеротической бляшки. Их снижение является дополнительным фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза.

Маркеры воспаления и цитокины

- **С-РБ** — белок острой фазы воспаления, является универсальным маркером воспаления и деструкции тканей. В основном синтезируется гепатоцитами под влиянием ИЛ-6, однако может местно продуцироваться макрофагами, лимфоцитами [13]. Связываясь с модифицированными ЛПНП, он накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий и может активировать систему комплемента. Повышение уровня С-РБ, особенно определяемое с использованием высокоточных иммуноферментных методов, позволяет сформировать группу риска по развитию острой ишемии среди больных атеросклерозом [4, 13].

- **Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза (Lp-PLA2)** — определяется с помощью методов

иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA), является маркером воспаления и ассоциируется с неблагоприятным течением атеросклероза. Высокий уровень Lp-PLA2 связан с нестабильностью бляшки, угрозой ее разрыва и последующим образованием тромба [38]. Медикаментозное снижение активности Lp-PLA2 с помощью селективных антагонистов рассматривают как один из путей профилактики острых тромбозов у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей, ИБС, атеросклерозом сонных артерий [14, 15, 21].

• **Матриксные металлопротеиназы (ММР)** — также определяются с помощью методов ИФА. Эти ферменты играют решающую роль при развитии таких физиологических процессов, как морфогенез, резорбция и ремоделирование тканей, миграция, адгезия, дифференцировка и пролиферация клеток [18]. Процесс транскрипции находится под контролем ростовых факторов, таких как эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, цитокинов — ФНО- α , ФНО- β , ИЛ-1, ИЛ-6, мелатонина, гормонов и нейропептидов, физического и оксидантного стресса. Чрезмерная экспрессия ММР может подавляться гепарином, глюкокортикоидами, эстрогенами, прогестероном [22]. Уменьшение кровотока в артерии сопровождается увеличением экспрессии и активности ММР-2 и ММР-9, стимулирует развитие неоинтимы, констриктивное ремоделирование артерии. При этом высокий уровень тканевого активатора плазминогена t-PA подавляет рост интимы и вызывает положительное ремоделирование [18].

ММР являются активаторами ангиогенеза в ранний период, но в отдаленный период высокий уровень ММР-1, ММР-2, ММР-4 и ММР-9 угнетает ангиогенез. При ИБС и хронической артериальной ишемии возрастают уровни трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР- β_1), ИЛ-6, С-РБ, что говорит об их неоднозначной роли в развитии артериальной ишемии [10].

• **Цитокины** — в патогенезе артериальной ишемии играют роль ФНО- α и интерлейкины — ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 [12]. Избыток провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) приводит к активации тромбоцитов и подавлению факторов фибринолиза в месте атеросклеротического поражения, увеличивая вероятность развития тромбоза [4, 13]. К противовоспалительным цитокинам можно отнести ИЛ-10, ИЛ-18, ИЛ-1 α , ТФР-1 β .

Факторы, влияющие на ангиогенез

Факторы, влияющие на ангиогенез — многочисленная группа веществ, насчитывающая десятки соединений. Ангиогенез — сложный процесс, в котором участвуют тромбоцитарные факторы (platelet-derived growth factor, PDGF; тромбоци-

тарный фактор (TF)), компоненты системы фибринолиза (активаторы плазминогена t-PA и u-PA, ингибитор активации плазминогена PAI-1), фибробласты (fibroblast-derived growth factor, FDGF), эндотелий (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), MMP-2, MMP-9 [12]. Ростовые факторы (PDGF-AB, VEGF, FGF, ТФР- β) являются ключевыми стимуляторами ангиогенеза, они стимулируют клеточную пролиферацию и активируются под действием растяжения, деформации, гипоксии [21].

Стимулируют ангиогенез — VEGF, PlGFa и PlGFb, FGF, PDGF, ТФР- α , ТФР- β , HGF, ИФР, ФНО- α .

Угнетают ангиогенез — PAI-1, интерфероны (IFN), ИЛ-10, ИЛ-12, TF, компоненты межклеточного матрикса и межклеточных взаимодействий (гликозаминогликаны, фибронектин, ламинин) [12].

• **Эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF)**. VEGF посвящено наибольшее число исследований, в связи с его исключительно высокой ангиогенной активностью. VEGF является гепаринсвязывающим гликопротеином с молекулярной массой 45 кДа. Продуцируется клетками эндотелия кровеносных сосудов, макрофагами, нейронами и нейроглией в ответ на гипоксию, падение давления и гипогликемию [4, 12]. Наиболее распространена форма VEGF 165. Все формы — VEGF 165, VEGF 189 и VEGF 206 — это сплайсинговые варианты. Роль различных форм VEGF и их рецепторов обусловлена спецификой органов и сосудистого эндотелия [46].

VEGF 165 значительно ингибирует пролиферацию, миграцию эндотелиальных клеток и расширение артерий. VEGF A — транскрипция возможна в ответ на гипоксию и при активации онкогенов, связывается с рецепторами VEGF R1, VEGF R2, а также с рецепторами для NRP-1, NRP-2 [4].

VEGF B — экспрессируется во многих тканях, но преобладает в сердце.

VEGF C — в зрелом возрасте экспрессируется в тканях сердца, лимфатических узлах, плаценте, яичниках и тонком кишечнике. Повышенная экспрессия VEGF C имеет место в различных человеческих опухолях.

Роль VEGF C и D, а также VEGF E в ангиогенезе и васкулогенезе остается мало изученной [4].

Связываясь с рецептором VEGF R2, VEGF способствует формированию лимфатических сосудов. VEGF оказывает действие на иммунные функции, в том числе подавляет образование дендритных клеток, стимулирует хемотаксис моноцитов, влияет на выживаемость стволовых гемопоэтических клеток в процессе ангиогенеза у взрослых [3, 31].

Для управления процессами ангиогенеза широко используют фармакологические аналоги цитокинов. Доказана возможность неоваскуляризации ишемизированных тканей с помощью VEGF и FGF [42].

Использование VEGF в терапевтических целях показало, что он действительно активирует ангиогенез [21, 46], в том числе у пациентов с артериальной ишемией нижних конечностей [16, 46]. Но высокие дозы, на примере миокарда, могут приводить к развитию очагового кардиосклероза (фиброза) даже в интактном миокарде [44]. Среди побочных эффектов при применении блокаторов активности VEGF часто отмечают артериальную гипертензию [7, 24].

Фактор роста фибробластов (FGF-1) в высоких дозах вызывает гиперплазию интимы, способствует неоваскуляризации. Но этот эффект уменьшается после введения в сосуды векторной системы с синтетазой оксида азота (eNOS-трансгена). ТФР- β_1 также способен усиливать потенциал кардиомиогенной дифференцировки клеток скелетных мышц *in vitro* [42].

Неудачи терапевтического ангиогенеза большинство ученых связывает с сохраняющейся после вмешательства дисфункцией эндотелия [42]. Так, имплантация лекарственных стентов при сахарном диабете может сопровождаться развитием рестеноза в 20–30 % случаев из-за высокой активности воспалительных процессов [20]. Важную роль в

процессах формирования рестеноза играет ИФР-1 и ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (РАРР-А). РАРР-А — фермент, относящийся к семейству ММР, основная функция которого заключается в высвобождении ИФР-1 из связи с белком. Относительно недавно РАРР-А и ИФР-1 были идентифицированы в качестве предикторов рестеноза [20]. Также установлено, что, по сравнению с нормальным эндотелием, в неointиме имеет место аномально высокая экспрессия VEGF-A и VEGF R-2 [25]. Повышенные сывороточные уровни VEGF и ТФР- β являются неблагоприятными с точки зрения развития эпизодов артериальной ишемии [21].

Выводы

Таким образом, анализ литературы, посвященной лабораторным показателям развития артериальной ишемии, позволяет заключить, что на данный момент известно большое количество молекулярных механизмов развития этой патологии. Это дает возможность оценить течение заболевания и служит основой для разработки новых подходов к ранней профилактике и лечению артериальной ишемии.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста и редактирование — Н.Л., Я.Ж.; сбор материала — Я.Ж., М.Ш.; обработка материала — Я.Ж., Н.Л., М.Ш.

Литература

- Белов Ю.В., Степаненко А.Б. Повторные реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях. — М.: Медицинское информационное агентство, 2009. — С. 7–12.
- Воропаев В.В., Ковальчук А.В. Вибір методу повторних реконструктивно-відновних операцій на аорто-стеновому сегменті при оклюзії судинного експлантату у віддаленому періоді // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія медицина. «Хірургія». — 2012. — Вип. 2 (44). — С. 33–36.
- Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение // Укр. кардіол. журн. — 2011. — № 4. — С. 87–95.
- Гончар И.А., Степанова Ю.И., Прудывус И.С. Биохимические предикторы и маркеры инфаркта головного мозга / Под ред. В.С. Камышников. — Минск: БелМАПО, 2013. — 512 с.
- Диденко Ю.П., Горбунов Г.Н. Причины выполнения повторных оперативных вмешательств в отдаленные сроки после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей у больных облитерирующим атеросклерозом // Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. — 2008. — № 1. — С. 71–77.
- Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М., 2005. — 356 с.
- Дрожжин Е.В., Никитина Ю.В., Сидоркина О.Н., Федоров Д.А. Динамика изменений в фибринолитической системе гемостаза у больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей // Совр. пробл. науки и образ. — 2012. — № 6. — С. 194–201.
- Еськов В.В., Никитина Ю.В., Дудин Н.А. Хаотическая динамика параметров плазменного звена гемостаза при синдроме критической ишемии нижних конечностей // Вестн. новых мед. технологий. — 2013. — Т. 20, № 4. — С. 12–16.
- Желанкин А.В., Сазонова М.А., Хасанова З.Б. и др. Анализ митохондриальных гаплогрупп у лиц с доклиническим атеросклерозом на основе данных высокоэффективного секвенирования мтДНК // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2014. — № 1. — С. 12–16.
- Иванникова Е.В., Мелкозеров К.В., Калашников В.Ю. и др. Изучение роли факторов роста фибробластов (bFGF, TGF β_1), маркеров воспаления (IL-6, TNF- α , CRP) и конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE) у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа // Кардиол. Сахарный диабет. — 2013. — Т. 3 — С. 64–70.
- Коваль С.Н. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальных гипертензий // Артериальная гипертензия. — 2012. — № 4 (24). — С. 33320.
- Коваль С.Н., Милославский Д.К., Снегурская И.А. Факторы ангиогенеза при заболеваниях внутренних органов (обзор литературы) // Вісник проблем біології та медицини. — 2012. — Вип. 3, Т 2 (95). — С. 11–15.
- Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Укр. кардіол. журн. — 2004. — Т. 1. — С. 22–34.
- Нозадзе Д.Н., Балахонова Т.В., Сергиенко И.В. и др. Связь массы и активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 с выраженностью атеросклеротического поражения сонных артерий у больных различных категорий риска // Атеросклероз и дислипидемии. — 2013. — № 4. — С. 39–45.
- Нозадзе Д.Н., Семенова А.Е., Каминная В.И. и др. Липопротеин ассоциированная фосфолипаза А2 — новая позиция в системе стратификации риска? // Атеросклероз и дислипидемии. — 2011. — № 1. — С. 41–47.
- Плотников М.В., Ризванов А.А., Масгутов Р.Ф. и др. Первые результаты клинического применения прямой генной терапии VEGF и bFGF при лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей // Практ. мед. — 2013. — Т. 2 (69), № 1–2. — С. 123–125.

17. Плотников М. В., Княсов А. П., Максимов А. В. и др. Результаты применения аутологичных стволовых клеток периферической крови у пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей // *Ангиол. и сосуд. хирургия.* — 2011. — № 2. — С. 11—15.
18. Рогова Л. Н., Шестерина Н. В., Замечник Т. В., Фастова И. А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // *Вестн. новых мед. технологий.* — 2011 — Т. XVIII, № 2. — С. 86—89.
19. Салафутдинов И. И., Шафигуллина А. К., Ялвач М. Э. и др. Эффект одновременной экспрессии различных изоформ фактора роста эндотелия сосудов VEGF и основного фактора роста фибробластов FGF2 на пролиферацию эндотелиальных клеток пупочной вены человека HUVEC // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* — 2010. — № 5 (2). — С. 62—70.
20. Самко А. Н., Меркулов Е. В., Власов В. М., Филатов Д. Н. Рестеноз: причины и механизмы развития при различных видах эндоваскулярного лечения // *Атеросклероз и дислипидемии.* — 2014. — № 1. — С. 5—8.
21. Тепляков А. Т., Гракова Е. В., Каложин В. В. и др. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF [AB, FGF Basic, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 // *Сибирский мед. журн.* — 2015. — Т. 30, № 2. — С. 50—60.
22. Archetti S., Martini M., Botteri E. et al. Influence of genetic and environmental factors in peripheral arterial disease natural history: Analysis from six years follow up // *International Journal of Applied and Basic Medical Research.* — 2012. — Vol. 2, Iss. 2. — P. 117—122.
23. Bertoia M. L., Pai J. K., Cooke J. P. et al. Plasma homocysteine, dietary B vitamins, betaine, and choline and risk of peripheral artery disease // *Atherosclerosis.* — 2014. — July, 235 (1). — P. 94—101.
24. Biselli P. M., Guerzoni A. R., de Godoy M. F. et al. Vascular endothelial growth factor genetic variability and coronary artery disease in Brazilian population // *Heart Vessels.* — 2008. — 23 (6). — P. 371—375.
25. Bruczo M., Wolańska M., Małkowski A. et al. Evaluation of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors in Human Neointima // *Pathobiology.* — 2016. — Vol. 83 (1). — P. 47—52.
26. Busuttill R. W., Rinderbriecht H., Flesher A. et al. Elastase activity: the role of elastase in aortic aneurysm formation // *J. Surg. Res.* — 1982. — Vol. 32. — P. 214—217.
27. Cao H., Hu X., Zhang Q. et al. Homocysteine Level and Risk of Abdominal Aortic Aneurysm: A MetaAnalysis // *PLOS One.* — 2014. — Vol. 9, Issue 1. — P. 85831—85837.
28. Creutzig A., Lehmacher W., Elze M. Metaanalysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and Vasa. — 2004. — Aug, Vol. 33 (3). — P. 137—144.
29. Davis V., Persidskaia R., BacaRegen L. et al. Matrix metalloproteinase2 production and its binding to the matrix are increased in abdominal aortic aneurysm // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1998. — Vol. 18. — P. 1625—1633.
30. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a metaanalysis of published epidemiological studies // *J. Thromb. Haemostas.* — 2005. — Vol. 3. — P. 292—299.
31. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2009. — Vol. 29. — P. 789—791.
32. Gupta R. Cell Therapy for Critical Limb Ischemia: Moving Forward One Step at a Time // *Circ. Cardiovasc. Interv.* — 2011. — February 1. — 4 (1). — P. 1—5.
33. Halazun K. J., Bofkin K. A., Asthana S. et al. Hyperhomocysteinemia is Associated with the Rate of Abdominal Aortic Aneurysm Expansion // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2007. — Vol. 33. — P. 391—394.
34. Hickey S. E., Curry C. J., Toriello H. V. Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing // *Genetics in Medicine.* — 2013. — Vol. 15, N 2. — P. 153—156.
35. Hoffman M., Monroe D. A cellbased model of haemostasis // *Thromb. Haemost.* — 2001. — Vol. 85. — P. 958—965.
36. JourdeuilRahmani D., Rolland P. H., Rosset E. et al. Homocysteine induces synthesis of a serine elastase in arterial smooth muscle cells from multi organ donors // *Cardiovasc. Res.* — 1997. — Vol. 34. — P. 597—602.
37. Khandanpour N., Willis G., Meyer F. J. et al. Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: A casecontrol study and metaanalysis // *J. Vasc. Surg.* — 2009. — Vol. 49, N 3. — P. 711—718.
38. Kolodgie F. D., Burke A. P., Skorija K. S. et al. LipoproteinAssociated Phospholipase A2 Protein Expression in the Natural Progression of Human Coronary Atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Nov. — P. 2523—2529.
39. Marcucci R., Sofi F., Fedi S. et al. Thrombophilic risk factors in patients with severe carotid Atherosclerosis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* — 2005. — Vol. 3. — P. 502—507.
40. Sharp L., Little J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: a HuGE review // *Am. J. Epidemiol.* — 2004. — Vol. 159 (5). — P. 423—443.
41. Sofi F., Lari B., Rogolino A. et al. Thrombophilic risk factors for symptomatic peripheral arterial disease // *J. Vasc. Surg.* — 2005. — Vol. 41, N 2. — P. 255—260.
42. Sun L., Bai Y., Du G. Нарушение функции эндотелия — препятствие для терапевтического ангиогенеза // *Therapia.* — 2011. — N 7/8. — P. 68—75.
43. Takagi H., Manabe H., Kawai N. et al. Circulating lipoprotein (a) concentrations and abdominal aortic aneurysm presence // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* — 2009. — N 9. — P. 467—470.
44. Takeshita S., Pu L. Q., Stein L. A. Intramuscular administration of vascular endothelial growth factor induces dosedependent collateral artery augmentation in a rabbit model of chronic limb ischemia // *Circulation.* — 1994. — Nov, 90 (5 Pt 2) II. — P. 228—234.
45. Thompson A. R., Drenos F., Hafez H., Humphries S. E. Candidate Gene Association Studies in Abdominal Aortic Aneurysm Disease: A Review and MetaAnalysis // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2008. — Vol. 35. — P. 19—30.
46. Witzensichler B., Asahara T., Murohara T. et al. Vascular endothelial growth factorC (VEGFC/VEGF2) promotes angiogenesis in the setting of tissue ischemia // *Am. J. Pathol.* — 1998. — Aug, 153 (2). — P. 381—394.
47. Zintzaras E., Zdoukopoulos N. A Field Synopsis and MetaAnalysis of Genetic Association Studies in Peripheral Arterial Diseases: The CUMAGASPAD Database // *Am. J. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 170. — P. 1—11.

Молекулярні маркери артеріальної ішемії

Н. Ю. Літвінова, Я. Г. Жебеленко, М. М. Шкира

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Предметом огляду стали лабораторні показники, що характеризують молекулярні механізми розвитку артеріальної ішемії на рівні судинної стінки, зокрема показники рівня цитокінів, факторів ангиогенезу і стану інтими судин, показники ліпідного обміну. Охарактеризовано окремі молекулярні маркери й лабораторні дослідження, що їх використовують під час оцінки стану хворих з артеріальною ішемією. Коротко перераховані показники зсідання; охарактеризовані показники протизсідальної і фібринолітичної систем (розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), Д-димер (продукти деградації фібрину), інгібітор активації плазміногену I типу (PAI-1), активатор плазміногену (ТАП)); окремі біохімічні показники

(рівень гомоцистеїну), показники ліпідного обміну (холестерин, ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни високої щільності); функції прозапальних цитокінів і білків; описано фактори ангіогенезу і стан судинної стінки (різні типи VEGF, фактор фібробластів (FDF), активність матриксних металопротеїназ та ін.); молекулярно-генетичні маркери, пов'язані з ризиком розвитку артеріальної ішемії, маркери, асоційовані з розвитком атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, підвищеного ризику тромбозів. Також стисло висвітлено питання терапевтичного застосування окремих ангіогенних факторів. Проведений аналіз літератури, присвяченої лабораторним показникам розвитку артеріальної ішемії, дає змогу зробити висновок, що на сьогодні відома велика кількість молекулярних механізмів розвитку цієї патології. Розроблено багато методик їх дослідження. Використання цих показників дає можливість оцінити перебіг захворювання і слугує основою для розробки нових підходів до ранньої профілактики та лікування артеріальної ішемії.

Ключові слова: артеріальна ішемія, молекулярні методи дослідження, маркери ішемії, цитокіни, фактори ангіогенезу.

Molecular markers of arterial ischemia

N. Yu. Litvinova, Ya. G. Zhebelenko, M. M. Shkira

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The subject of this review is laboratory parameters, which describe molecular mechanisms of arterial ischemia at the vascular wall level – including indicators of the level of cytokines, angiogenesis factors and the state of the vascular intima, lipid metabolism indicators. Specific molecular markers and laboratory tests have been characterized which are used in the evaluation of patients with arterial ischemia. We have briefly listed the indicators of coagulation system and characterized the indicators of anti-coagulation and fibrinolytic systems (soluble fibrin monomer complex (SFMC), D-dimer (fibrin degradation products), plasminogen activation inhibitor type I (PAI-1), plasminogen activator (t-PA)); some biochemical parameters (homocysteine level), lipid profile (cholesterol, LDL, HDL); functions of proinflammatory cytokines and proteins; angiogenesis factors and status of the vascular wall (various types of VEGF, fibroblast factor (FDF), matrix metalloprotease activity, etc.); molecular genetic markers of the risk of arterial ischemia, markers associated with the development of atherosclerosis, hypertension, increased risk of thrombosis. The issue of therapeutic application of certain angiogenic factors has also been briefly highlighted. The conducted analysis of the literature devoted to the laboratory parameters of arterial ischemia leads to the conclusion that at present a large number of molecular mechanisms of this pathology development are known. Many techniques for their study have been developed. Using these parameters enables to estimate the course of the disease and serves as the basis for development of new approaches to early prevention and treatment of arterial ischemia.

Key words: arterial ischemia, molecular methods of investigation, markers of ischemia, cytokines, factors of angiogenesis.