

Влияние геометрии проксимального анастомоза, маркёров апоптоза и пролиферации клеток на отдалённые результаты проходимости после реконструктивных вмешательств на артериях бедренно-подколенного сегмента

Роман Евгеньевич Калинин¹, Игорь Александрович Сучков¹,
Эмма Анатольевна Климентова^{2*}, Иван Николаевич Шанаев¹

¹Рязанский государственный медицинский университет, г. Рязань, Россия;

²Областная клиническая больница г. Рязань, Россия

Реферат

Цель. Изучить изменения топографии устья глубокой артерии бедра, маркёров пролиферации и апоптоза у пациентов после открытых вмешательств на артериях бедренно-подколенного сегмента.

Методы. В исследование включены 35 пациентов с облитерирующим атеросклерозом периферических артерий, бедренно-подколенной окклюзией, IIБ–III стадией, перенёсших открытое вмешательство. Средний возраст пациентов составил 69±4,6 года. В числе пациентов были 26 мужчин. Пациенты разделены на две группы: в группу А вошли 18 пациентов, которым проведено бедренно-подколенное протезирование, в группу В — 17 пациентов с бедренно-подколенным шунтированием. Группы были сопоставимы по возрасту и тяжести заболевания ($p > 0,05$). Определение тромбоцитарного фактора роста ВВ и растворимой формы Fas в сыворотке крови производили непосредственно перед вмешательством, на 1-е, 7-е сутки и через 1 мес после операции. Дуплексное сканирование осуществляли на 7-е сутки, через 1 и 18 мес. Для статистической обработки данных использована программа Statistica 10.0. Достоверность различий между несвязанными выборками оценивали по критерию t-критерию Стьюдента. Корреляционный анализ проводили по методике Пирсона.

Результаты. На 1-е сутки у пациентов группы А произошло снижение концентрации растворимой формы Fas до 0,41 нг/мл ($p=0,01$) в сравнении с его значением 0,78 нг/мл у пациентов группы В. На 7-е сутки значения тромбоцитарного фактора роста ВВ были повышены у пациентов группы А до 35,2 нг/мл в сравнении со значениями пациентов группы В — 23,2 нг/мл ($p=0,00001$). Через 1 мес уровень тромбоцитарного фактора роста ВВ у пациентов группы А был 22,8 нг/мл, оставаясь повышенным в сравнении со значениями у пациентов группы В — 14,4 нг/мл ($p=0,0003$).

Вывод. Бедренно-подколенное протезирование приводит к изменению угла отхождения глубокой артерии бедра до 70–80%, что сопровождается изменением динамики маркёров апоптоза и пролиферации клеток, приводящим к увеличению толщины, гиперплазии неоинтимы и прогрессированию атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, sFas, PDGF ВВ, глубокая артерия бедра, угол отхождения, гиперплазия интимы, рестеноз.

Для цитирования: Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Шанаев И.Н. Влияние геометрии проксимального анастомоза, маркёров апоптоза и пролиферации клеток на отдалённые результаты проходимости после реконструктивных вмешательств на артериях бедренно-подколенного сегмента. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 855–861. DOI: 10.17816/KMJ2021-855.

The effect of the geometry of the proximal anastomosis, markers of apoptosis and cell proliferation on the long-term patency following reconstructive interventions on the femoropopliteal arterial segment

R.E. Kalinin¹, I.A. Suchkov¹, E.A. Klimentova², I.N. Shanaev¹

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

²Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia

Abstract

Aim. To study changes in the topography of the orifice of the deep femoral artery (DFA), markers of proliferation, and apoptosis in patients after open interventions on the femoropopliteal arterial segment.

Methods. The study included 35 patients with atherosclerotic peripheral arterial disease (PAD), femoral-popliteal occlusion, stage IIB–III of the disease according to the classification of A.V. Pokrovsky–Fontaine, who underwent open surgery. The average age of the patients was 69 ± 4.6 years. These patients included 26 men. Patients were divided into two groups: group A included 18 patients who underwent femoral-popliteal prosthetics (distal End-To-End bypass anastomoses), group B included 17 patients with femoral-popliteal bypass surgery (distal End-To-Side bypass anastomoses). The groups were comparable in terms of age and disease severity ($p > 0.05$). Determination of serum platelet-derived growth factor BB (PDGF BB) and soluble form Fas (sFas) levels was carried out immediately before the intervention, on the 1st, 7th days, and 1 month after the operation. Duplex scanning (DS) was performed on day 7, after 1 and 18 months. Statistica 10.0 software was used for statistical data processing. The significance of differences between unrelated samples was assessed using the Student's t-test. The correlations between variables were analyzed by using Pearson's method.

Results. On 1st day, there was a decrease in soluble Fas in patients of group A compared with group B (0.41 ng/ml vs 0.78 ng/ml, $p = 0.01$). On the 7th day, the levels of serum platelet-derived growth factor BB were increased in patients of group A compared with group B (35.2 ng/ml vs 23.2 ng/ml, $p = 0.00001$). After 1 month, the level of serum platelet-derived growth factor BB in patients of group A remained elevated compared with those in patients of group B (22.8 ng/ml vs 14.4 ng/ml, $p = 0.0003$).

Conclusion. Femoropopliteal prosthetics leads to a change in branching angle of the deep femoral artery up to 70–80%, accompanied by changing dynamics of apoptotic markers and cell proliferation, leading to an increase in the thickness of neointimal hyperplasia and the progression of atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, sFas, PDGF BB, deep femoral artery, bifurcation angle, intimal hyperplasia, restenosis.

For citation: Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A., Shanaev I.N. The effect of the geometry of the proximal anastomosis, markers of apoptosis and cell proliferation on the long-term patency following reconstructive interventions on the femoropopliteal arterial segment. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 855–861. DOI: 10.17816/KMJ2021-855.

Актуальность. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей занимает значительную часть в структуре сердечно-сосудистых заболеваний у населения различных стран мира [1]. Неуклонно прогрессирующее течение этой патологии приводит к развитию критической ишемии конечности, что обуславливает неблагоприятный прогноз в отношении её сохранения и жизни пациента [2].

Поражение бедренно-подколенного сегмента артерий нижних конечностей бывает одной из самых распространённых локализаций, и в случае окклюзии поверхностной бедренной артерии более 25 см рекомендовано выполнение открытой операции на данном сегменте [3, 4].

По типу формирования проксимального анастомоза бедренно-подколенных шунтов выделяют два типа вмешательств: шунтирование и протезирование. При проведении шунтирования проксимальный анастомоз формируется под острым углом до 60° над устьем глубокой артерии бедра (ГАБ), что создаёт лучшие условия для кровотока за счёт уменьшения гемодинамического сопротивления и соответственно энергетических потерь при прохождении крови из артерии в шунт [5].

В литературе достаточно хорошо освещены вопросы влияния геометрии анастомозов

на формирование потока крови [5]. Для уменьшения энергетических потерь из-за нестабильности кровотока переход из артерии в протез должен быть как можно более плавным. По этой причине считают, что анастомоз по типу «конец в конец» близок к идеалу. Уменьшение угла анастомоза снижает нарушения кровотока в антеградном направлении, но не устраняет их полностью, так как нельзя уменьшить угол между шунтом и донорской артерией менее 30° без увеличения длины анастомоза [6].

Однако тут возникает закономерный вопрос: влияет ли тип формирования проксимального анастомоза на изменения топографии устья ГАБ и соответственно гемодинамики? Информации по данному вопросу в литературе мы не обнаружили.

В ряде работ было показано, что изменения гемодинамических факторов могут влиять на пролиферацию и апоптоз клеток сосудистой стенки [7]. Так, уменьшение напряжения ламинарного сдвига увеличивает экспрессию и последующее высвобождение фактора роста фибробластов, проапоптотического белка Вах при неизменных значениях антиапоптотического белка Bcl-2 (маркёры внутреннего пути апоптоза) [8, 9].

В литературе мы не встретили исследований, посвящённых изучению влияния изменения

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Стадия хронической ишемии нижних конечностей	Группа А	Группа В	р
ИБ, n (%)	8 (44,4)	7 (41,2)	0,97
III, n (%)	10 (55,6)	10 (58,8)	
Сопутствующая патология			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	3 (16,7)	2 (11,8)	0,487
Артериальная гипертензия, n (%)	6 (33,3)	5 (29,4)	0,539
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	3 (16,7)	2 (11,8)	0,487
Перенесённый ишемический инсульт в каротидном бассейне, n (%)	2 (11,1)	2 (11,8)	0,602

гемодинамики на маркёры внешнего пути апоптоза. Один из основных их представителей — Fas-лиганд (FasL), который индуцирует апоптоз посредством взаимодействия с трансмембранным рецептором Fas. Растворимая форма рецептора Fas (sFas) не имеет трансмембранного участка и блокирует взаимодействие FasL с Fas.

Fas экспрессируется на многих типах клеток сосудистой стенки и играет важную роль в контроле экстравазации воспалительных клеток. При эндогенной экспрессии FasL функционирует как ингибитор воспалительных реакций, вызывая Fas-опосредованную гибель иммунных клеток, когда они пытаются проникнуть в стенку сосуда. Экспрессия Fas и FasL была обнаружена как в нормальной, так и в поражённой стенке сосуда, и активация данного пути апоптоза — признак атерогенеза [10].

Изменения гемодинамики потока крови оказывают влияние на пролиферацию и миграцию клеток сосудистой стенки [11]. Тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF BB — от англ. platelet derived growth factor) — один из самых сильных митогенов и хемоаттрактантов для фибробластов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток [12]. В экспериментальном исследовании воздействие в течение 24 ч ламинарного кровотока на гладкомышечные клетки аортальной стенки животных приводило к уменьшению их пролиферации на 54% [7].

Цель исследования: изучить изменения топографии устья ГАБ, маркёров пролиферации и апоптоза у пациентов после открытых реваскуляризирующих вмешательств на артериях бедренно-подколенного сегмента, а также влияние этих факторов на результаты оперативно-го лечения через 18 мес.

Материал и методы исследования. В когортное исследование были включены 35 пациентов с облитерирующим атеросклерозом периферических артерий, бедренно-подколенной окклюзией, IБ–III стадией заболевания по классификации А.В. Покровского–Фонтейна.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (протокол №7 от 03.03.2020). Средний возраст пациентов составил $69 \pm 4,6$ года. В число пациентов входили 26 (74,3%) мужчин.

Пациентам было выполнено открытое реконструктивное вмешательство с использованием синтетического протеза PTFE 8 мм с последующим разделением на две группы: в группу А вошли 18 пациентов, которым было проведено бедренно-подколенное протезирование выше щели коленного сустава (конфигурация проксимального анастомоза по типу «конец в конец»), в группу В — 17 пациентов с бедренно-подколенным шунтированием выше щели коленного сустава (конфигурация проксимального анастомоза по типу «конец в бок»). Все пациенты были прооперированы в отделении сосудистой хирургии Областной клинической больницы (г. Рязань) в период с 2020 по 2021 г. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Группа сравнения была представлена 30 здоровыми добровольцами (все мужчины, средний возраст $64 \pm 2,3$ года).

После получения информированного согласия были взяты образцы крови из кубитальной вены: непосредственно перед вмешательством, на 1-е, 7-е сутки и через 1 мес после операции.

Определение количества белков PDGF BB и sFas в сыворотке крови производили с помощью иммуноферментного анализа коммерческими наборами «Invitrogen Thermo Fisher» (США) в соответствии с инструкциями производителя.

Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей осуществляли на 7-е сутки, через 1 и 18 мес, оценивая проходимость шунтов и геометрию анастомозов с расчётом индекса сопротивления (RI — от англ. resistive index). Исследование проводили на аппарате Esaote My Lab Alfa, использовали линейный датчик с частотой 3–12 МГц и конвексный датчик с частотой

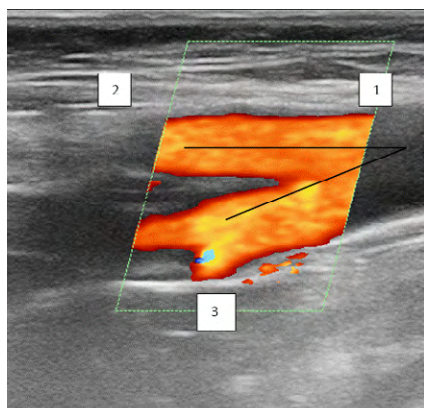


Рис. 1. Дуплексная сканограмма области бифуркации общей бедренной артерии у здорового добровольца: 1 — общая бедренная артерия; 2 — поверхностная бедренная артерия; 3 — глубокая бедренная артерия (угол её отхождения 20°)

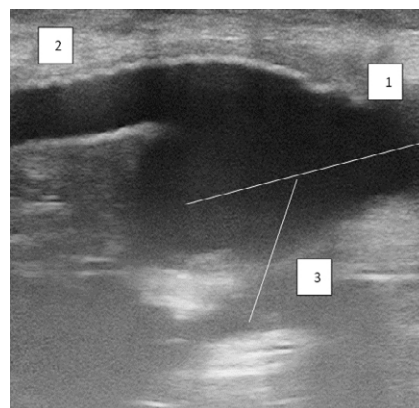


Рис. 2. Дуплексная сканограмма области бифуркации общей бедренной артерии у пациента из группы В через 1 мес: 1 — общая бедренная артерия; 2 — синтетический протез; 3 — глубокая артерия бедра (угол её отхождения 60°)

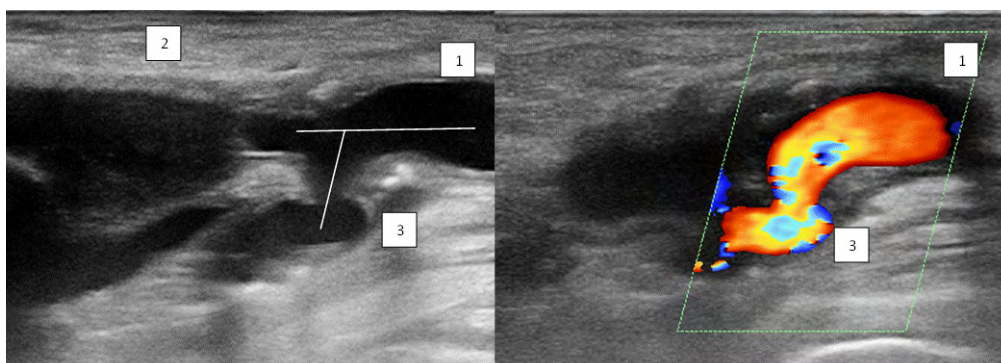


Рис. 3. Дуплексная сканограмма области бифуркации общей бедренной артерии у пациента из группы А через 1 мес: 1 — общая бедренная артерия; 2 — синтетический протез; 3 — глубокая артерия бедра (угол её отхождения 75°)

той 3–5 МГц. Использовали следующие режимы: цветового доплеровского картирования, спектральной доплерографии, X-flow, В-режим.

Статистический анализ данных проведён с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Нормальность распределения данных была проверена с помощью критерия Шапиро–Уилка ($p > 0,05$). Как следствие, для дальнейшей работы с гипотезами применяли параметрические статистические методы, для попарных сравнений средних величин использовали t-критерий Стьюдента для случая с несвязанными выборками. Для проверки наличия и тесноты связи между показателями применяли критерий корреляции Пирсона. Числовые данные представлены как среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Принятый уровень статистической значимости — $p < 0,05$.

Результаты. При дуплексном сканировании артерий нижних конечностей обращало на себя внимание изменение угла отхождения

ГАБ у пациентов после проведённого оперативного лечения по сравнению со здоровыми добровольцами. В норме угол отхождения ГАБ относительно общей бедренной артерии во всех случаях не превышал 30°: в 90% случаев (27 пациентов) он соответствовал 20°, в 10% (3 пациента) — 30°. RI составил $1,0 \pm 0,2$ (рис. 1).

У пациентов группы В угол отхождения ГАБ составил 40–60°: у 10 (58,8%) пациентов он соответствовал 40°, у 7 (41,2%) пациентов — 50°. На 7-е сутки RI составил $0,84 \pm 0,18$, к концу 1-го месяца — $1,04 \pm 0,11$ (рис. 2).

У пациентов группы А угол отхождения ГАБ составил 70–80°: у 13 (72,2%) пациентов он соответствовал 70°, у 3 (16,7%) пациентов — 75°, у 2 (11,1%) — 80°. RI составил $1,02 \pm 0,2$ ($p = 0,009$). К концу 1-го месяца значения RI достигли $1,24 \pm 0,1$ и были достоверно выше, чем у пациентов группы В ($p = 0,000003$) (рис. 3).

До оперативного вмешательства значения маркёров sFas ($0,89 \pm 2,4$ нг/мл; $p = 0,677$) и PDGF BB ($12,8 \pm 1,7$ нг/мл; $p = 0,46$) у паци-

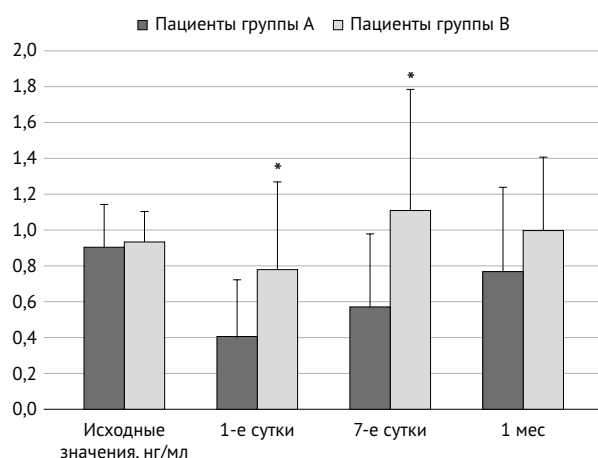


Рис. 4. Сравнение динамики изменения концентрации маркера sFas в послеоперационном периоде у пациентов исследуемых групп; *статистически значимое различие ($p < 0,05$) между группами А и В

ентов группы А были сопоставимы со значениями у пациентов группы В ($0,93 \pm 0,18$ и $13,3 \pm 2,3$ нг/мл соответственно).

На 1-е сутки у пациентов группы А показатель sFas ($0,41 \pm 0,33$ нг/мл; $p = 0,01$) был ниже по сравнению со значениями у пациентов группы В ($0,78 \pm 0,49$ нг/мл). Значение PDGF BB составили у пациентов группы А $19 \pm 1,5$ нг/мл, у пациентов группы В — $17,9 \pm 1,6$ нг/мл и статистически значимо не различались между группами ($p = 0,097$).

На 7-е сутки количество sFas у пациентов группы А ($0,57 \pm 0,41$ нг/мл) было снижено по сравнению с его количеством у пациентов группы В ($1,1 \pm 0,74$ нг/мл; $p = 0,007$). Значения PDGF BB были повышены у пациентов группы А ($35,2 \pm 5,1$ нг/мл) по сравнению с пациентами группы В ($23,2 \pm 5,8$ нг/мл; $p = 0,00001$).

Через 1 мес уровень PDGF BB у пациентов группы А ($22,8 \pm 5,3$ нг/мл) оставался повышенным в сравнении с его значением у пациентов группы В ($14,4 \pm 7,1$ нг/мл; $p = 0,0003$). Значения sFas у пациентов группы А ($0,77 \pm 0,48$ нг/мл) достоверно не отличались от значений пациентов группы В ($0,99 \pm 0,41$ нг/мл; $p = 0,133$) в указанный промежуток времени (рис. 4, 5).

При проведении корреляционного анализа у пациентов группы А была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь на 7-е сутки между значениями sFas и PDGF BB ($r = -0,867$, $p = 0,0001$), RI и sFas ($r = -0,726$, $p = 0,001$) и прямая между значениями PDGF BB и RI к концу 1-го месяца ($r = 0,676$, $p = 0,002$). У пациентов группы В выявлена прямая взаимосвязь между sFas и PDGF BB ($r = 0,69$, $p = 0,002$) на 7-е сутки.

У пациентов группы А через 18 мес по данным дуплексного сканирования был выяв-

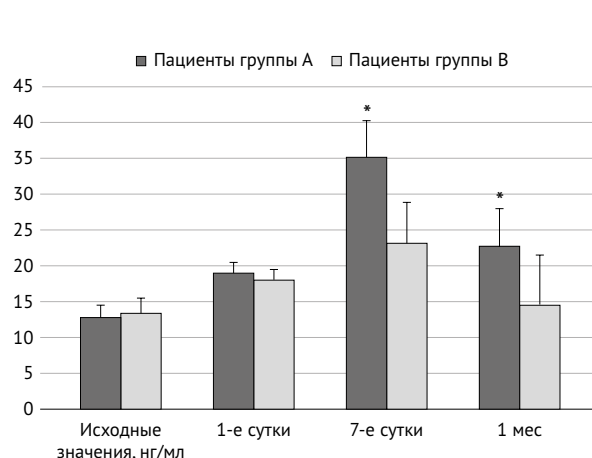


Рис. 5. Сравнение динамики изменения концентрации тромбоцитарного фактора роста BB в послеоперационном периоде у пациентов исследуемых групп; *статистически значимое различие ($p < 0,05$) между группами А и В

лен стеноз в устье ГАБ от 50 до 70%, который расценивался как прогрессирование атеросклероза. Также у них была обнаружена гиперплазия интимы в протезе, которая составила $2,3 \pm 0,51$ мм в указанный период времени.

У пациентов группы В через 18 мес стеноз в устье ГАБ не превышал 30–40%, толщина неоинтимы составила $0,97 \pm 0,3$ мм и была меньше на 46,7%, чем у пациентов группы А ($p = 0,000003$).

Обсуждение. Несмотря на значительные успехи современной сосудистой хирургии, проблема первичной проходимости после оперативных вмешательств остаётся до конца не решённой. Главными причинами неудовлетворительных результатов считают прогрессирование атеросклероза и гиперплазию неоинтимы. Гиперплазия представляет собой слабо организованную и структурированную пролиферативную реакцию интимы на операционную травму [3].

В экспериментальных моделях на животных было показано, что травма артериальной стенки во время операции вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток из меди и интимы, которая обычно самоограничивается и не ведёт к развитию гемодинамически значимых стенозов и окклюзий [13]. В то же время оперативные вмешательства у пациентов с атеросклерозом создают новые геометрические условия, которые могут способствовать значительным изменениям кровотока, касательного напряжения.

В нашем исследовании впервые удалось показать, что тип формирования проксимального анастомоза влияет на изменение геометрии угла отхождения ГАБ и, соответственно, на увеличение сопротивлению кровотока. Так,

угол отхождения ГАБ от общей бедренной артерии у всех здоровых добровольцев не превышал 30°. У пациентов с бедренно-подколенным шунтированием синтетическим протезом угол отхождения ГАБ увеличивался до 40–60°, а при протезировании изменения угла отхождения ГАБ оказались наиболее серьезными — от 70 до 80°. Мы предполагаем, что это обусловлено натяжением протеза при формировании дистального анастомоза, при котором происходит механическое смещение устья ГАБ.

Даже при физиологических параметрах угла отхождения ГАБ области бифуркации артерий приводят к формированию сложной системы потоков крови [14]. Разделение потока крови происходит вдоль передней или наружной стенки отходящей артерии. Это приводит к смещению скоростного профиля в сторону задней или внутренней стенки, способствуя формированию участков с низким касательным напряжением, и увеличивает время взаимодействия крови и эндотелия.

In vitro было показано, что клетки сосудистой стенки отвечают на уменьшение воздействия касательного напряжения изменением ориентации, морфологии и структуры цитоскелета, секрецией митогенов, тем самым стимулируя пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток из интимы в медию [3]. Однако клеточные механизмы, лежащие в основе этого, до конца не определены.

Наши результаты подтверждают гипотезу учёных о том, что передача сигналов посредством внешнего пути апоптоза играет важную роль в регуляции жизнедеятельности клеток сосудистой стенки [15]. Оперативное вмешательство приводит к активации маркёров апоптоза в 1-е сутки после вмешательства. Это может быть обусловлено как самой травмой артериальной стенки, так и развитием окислительного стресса в ответ на реперфузию, который является одним из основных индукторов апоптоза клеток.

Изменение угла отхождения ГАБ после операции приводит к появлению турбулентности кровотока (режимы цветового доплеровского картирования и X-flow) и повышению индекса периферического сопротивления, который более выражен у пациентов группы А. Мы предполагаем, что это в свою очередь ведёт к более сильной активации системы апоптоза после операции.

Увеличенное количество PDGF BB на 7-е сутки после операции может быть обусловлено следующим.

Во-первых, ответным пролиферативным ответом клеток на усиленный апоптоз в 1-е сутки

для преодоления клеточного дефицита, что подтверждено данными корреляционного анализа. Повреждение эндотелиального барьера во время операции делает гладкомышечные клетки доступными для действия митогенов, происходящих из крови или компонентов крови, таких как PDGF BB. Гибнущие клетки высвобождают цитокины, которые усиливают пролиферацию и миграцию соседних клеток при смене их фенотипа с сократительного на синтетический.

Во-вторых, отсутствием ингибирующего действия ламинарного кровотока на пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток из интимы в интиму сосудистой стенки. Ответная пролиферация становится усиленной, и неконтролируемое распространение клеток может привести к сужению диаметра сосуда и гиперплазии неоинтимы, что было выявлено у пациентов группы А.

Всё это привело к сохранению повышенных значений PDGF BB к концу 1-го месяца и выразилось в увеличении степени стенозирования атеросклеротической бляшкой устья ГАБ до 50–70% и толщины неоинтимы в протезе.

У пациентов группы В, хотя и произошла активация системы апоптоза в ответ на операционную травму, но она была скомпенсирована ответной пролиферативной реакцией и привела к восстановлению погибших клеток. Менее выраженные изменения угла отхождения ГАБ и турбулентности кровотока в области проксимального анастомоза позволили к концу 1-го месяца показателям апоптоза и пролиферации клеток вернуться к исходным значениям.

К ограничению нашей работы можно отнести малый размер выборки, относительно небольшое количество исследуемых показателей как системы апоптоза, так и пролиферации. На наш взгляд, необходимо расширить работу как за счёт увеличения количества изучаемых маркёров системы апоптоза и пролиферации клеток, так и за счёт их исследования у пациентов с аутовенозными шунтами, ксенопротезами и аллогraftами.

ВЫВОДЫ

1. Бедренно-подколенное протезирование приводит к изменению угла отхождения глубокой бедренной артерии до 70–80% и изменению динамики маркёров апоптоза и пролиферации клеток в послеоперационном периоде, что выражается в гиперплазии неоинтимы и прогрессировании атеросклероза.

2. Выполнение реконструктивной операции на артериях бедренно-подколенного сегмента

по методике шунтирования ведёт к сохранению более физиологического угла отхождения глубокой артерии бедра и снижению риска гиперплазии интимы в зоне анастомоза.

Участие авторов. Р.Е.К. — дизайн исследования, редактирование текста, окончательное утверждение статьи; И.А.С. — редактирование текста, окончательное утверждение статьи; Э.А.К. — дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, статистический анализ; И.Н.Ш. — анализ и интерпретация данных, написание статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена за счёт внебюджетных средств Рязанского медицинского университета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Shabani Varaki E., Gargiulo G.D., Penkala S., Breen P.P. Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods. *Biomed. Eng. Online*. 2018; 17 (1): 61. DOI: 10.1186/s12938-018-0494-4.
- Yudin V.A., Vinogradov S.A., Krylov A.A., Gerasimov A.A. Autovenous revascularization of the lower extremity arteries in patients with variant anatomy of the peripheral blood flow and the progressive atherosclerotic process. *Probl. Sotsialnoi Gig. Zdravookhraneniia i Istor. Med.* 2019; 27 (6): 1093–1097. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-6-1093-1097.
- Ашер Э. *Сосудистая хирургия по Хаймовичу*. Т. 2. М.: Бином. Лаборатория знаний. 2010; 536 с. [Ascher E. Haimovici's vascular surgery. Blackwell, Massachusetts, USA. 2004; 1221 p. Russ ed.: Ascher E. *Sosudistaya hirurgiia po Hajmovichu*. Vol. 2. M.: Binom. Laboratoriya znanij. 2010; 536 p. (In Russ.)]
- Сапелкин С.В., Кузнецов М.Р., Калашников В.Ю., Остроумова О.Д., Галстян Г.Р., Чупин А.В., Чернявский М.А. *Проект национальных рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей*. М.: Российский согласительный документ. 2018; 111 с. [Sapelkin S.V., Kuznetsov M.R., Kalashnikov V.Yu., Ostroumova O.D., Galstyan G.R., Chupin A.V., Chernyavskiy M.A. *Proekt natsional'nykh rekomendatsiy po diagnostike i lecheniyu zabolevaniyu arteriy nizhnikh konechnostey*. (National guidelines for the diagnosis and treatment of lower limb artery disease.) M.: Rossijskij soglasitel'nyj dokument. 2018; 111 p. (In Russ.)]
- Cronenwett J.L., Johnston K.W. *Rutherford's vascular surgery*. 8th ed. Elsevier. 2014; 2784 p.
- Amiri M.H., Keshavarzi A., Karimipour A., Bahiraei M., Goodarzi M., Esfahani J.A. A 3-D numerical simulation of non-Newtonian blood flow through femoral artery bifurcation with a moderate arteriosclerosis: investigating Newtonian/non-Newtonian flow and its effects on elastic vessel walls. *Heat Mass. Transf.* 2019; 55 (7): 2037–2047. DOI: 10.1007/s00231-019-02583-4.
- Fitzgerald T.N., Shepherd B.R., Asada H. Laminar shear stress stimulates vascular smooth muscle cell apoptosis via the Akt pathway. *J. Cell. Physiol.* 2008; 216 (2): 389–395. DOI: 10.1002/jcp.21404.
- Gosgnach W., Messika-Zeitoun D., Gonzalez W., Philipe M., Michel J.B. Shear stress induces iNOS expression in cultured smooth muscle cells: Role of oxidative stress. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2000; 279 (6): 1880–1888.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Егоров А.А., Поваров В.О. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2020; 28 (1): 79–87. [Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A., Egorov A.A., Povarov V.O. Apoptosis in vascular pathology: present and future. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020; 28 (1): 79–87. (In Russ.)] DOI: 10.23888/PAVLOV J202028179-87.
- Климентова Э.А., Сучков И.А., Егоров А.А., Калинин Р.Е. Маркёры апоптоза и пролиферации клеток при воспалительно-фибропролиферативных заболеваниях сосудистой стенки (обзор). *Соврем. технол. в мед.* 2020; 12 (4): 119–128. [Klimentova E.A., Suchkov I.A., Egorov A.A., Kalinin R.E. Apoptosis and cell proliferation markers in inflammatory-fibroproliferative diseases of the vessel wall (review). *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2020; 12 (4): 119–128. (In Russ.)] DOI: 10.17691/stm2020.12.4.13.
- Haga M., Yamashita A., Paszkowiak J., Sumpio B.E., Dardik A. Oscillatory shear stress increases smooth muscle cell proliferation and Akt phosphorylation. *J. Vasc. Surg.* 2003; 37 (6): 1277–1284. DOI: 10.1016/s0741-5214(03)00329-x.
- Papadopoulos N., Lennartsson J. The PDGF/PDGFR pathway as a drug target. *Mol. Aspects Med.* 2018; 62: 75–88. DOI: 10.1016/j.mam.2017.11.007.
- Калинин Р.Е., Абаленихина Ю.В., Пшенников А.С., Сучков И.А., Исаков С.А. Взаимосвязь окислительного карбонилирования белков и лизосомального протеолиза плазмы в условиях экспериментального моделирования ишемии и ишемии-реперфузии. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2017; (3): 338–351. [Kalinin R.E., Abalenikhina Yu.V., Pshennikov A.S., Suchkov I.A., Isakov S.A. Interrelation between oxidative carbonylation of proteins and lysosomal proteolysis of plasma in experimentally modelled ischemia and ischemia-reperfusion. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2017; (3): 338–351. (In Russ.)] DOI: 10.23888/HMJ20173338-351.
- Spanos K., Petrocheilou G., Karathanos C., Labropoulos N., Mikhailidis D., Giannoukas A. Carotid bifurcation geometry and atherosclerosis. *Angiology*. 2017; 68 (9): 757–764. DOI: 10.1177/0003319716678741.
- Apenberg S., Freyberg M.A., Friedl P. Shear stress induces apoptosis in vascular smooth muscle cells via an autocrine Fas/FasL pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 310 (2): 355–359. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.09.025.