

## Роль восстановленных тиолов в адаптации венозного эндотелия при аутовенозной реконструкции артерий нижних конечностей

Калинин Р.Е., Абаленихина Ю.В., Пшенников А.С., Виноградов С.А.

Рязанский государственный медицинский университет (РязГМУ) им. акад. И.П. Павлова  
Россия, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Оценить изменения тиолового статуса, выявить корреляционные связи между содержанием SH-групп и уровнем метаболитов оксида азота (NO), васкулоэндотелиальным фактором роста A (VEGF-A) плазмы крови пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) после аутовенозных реконструкций артерий бедренно-подколенного сегмента в условиях артериального русла.

**Материалы и методы.** Обследованы 54 пациента с КИНК, которые разделены на три группы: шунтирование с использованием синтетического протеза, аутовенозное шунтирование по методу реверсированной вены и аутовенозное шунтирование по методу *in situ*. Забор периферической венозной крови производили на 1-е, 10-е сут, через 1, 3 и 6 мес после операции. Уровень метаболитов оксида азота оценивали фотоколориметрическим методом по реакции с реактивом Грисса на микропланшетном анализаторе (Awareness Technology, США). Определение концентрации VEGF-A осуществлялось путем иммуноферментного анализа (Personal Lab., Италия) с использованием Human VEGF-A Platinum ELISA. Содержания тиоловых (SH-) групп определяли с помощью реактива Элмана (SERVA, Германия) на спектрофотометре СФ-2000 (г. Санкт-Петербург, Россия).

**Результаты.** Концентрация VEGF-A и уровень SH-групп возрастают на 10-е сут, через 1 мес в группе пациентов, оперированных с использованием синтетического протеза. Уровень метаболитов NO, концентрация VEGF-A, содержание SH-групп статистически значимо возрастают, а затем снижаются до исходных значений в группе пациентов, оперированных по методу реверсированной вены. В группе пациентов, оперированных по методу *in situ*, уровень метаболитов оксида азота повышается, концентрация VEGF-A увеличивается на 10-е сут, уровень SH-групп возрастает и выявлена положительная корреляционная связь между содержанием SH-групп и концентрацией VEGF-A.

**Заключение.** Метаболиты NO способствуют нарастанию SH-групп и VEGF-A у пациентов, оперированных по методу реверсированной вены, а у пациентов в группе *in situ* не влияют на концентрацию VEGF-A и уровень SH-групп, что может иметь клиническое значение при назначении доноров NO. Выявленные закономерности изменения уровня восстановленных тиолов, метаболитов оксида азота, VEGF-A в совокупности с анализом ранних и поздних послеоперационных осложнений позволяют сделать вывод о преимуществе аутовенозной реконструкции бедренно-подколенного сегмента за счет функциональной адаптации венозного эндотелия по сравнению с группой пациентов, оперированных с использованием синтетического протеза. Метод *in situ* по биохимическим и ангиологическим показателям оказался более благоприятным с точки зрения клинического течения, чем метод реверсированной вены.

**Ключевые слова:** метаболиты оксида азота, васкулоэндотелиальный фактор роста, белковые и небелковые тиоловые группы, аутовенозная реконструкция артерий нижних конечностей, реперфузионное повреждение эндотелия.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источники финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-315-00129) и стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам,

✉ Абаленихина Юлия Владимировна, e-mail: abalenihipina88@mail.ru.

осуществляющим перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики (№ СП-2164.2018.4).

**Соответствие принципам этики.** Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РязГМУ им. акад. И.П. Павлова (протокол № 1 от 16.10.2018).

**Для цитирования:** Калинин Р.Е., Абаленихина Ю.В., Пшеников А.С., Виноградов С.А. Роль восстановленных тиолов в адаптации венозного эндотелия при аутовенозной реконструкции артерий нижних конечностей. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19 (4): 86–93. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-86-93>.

## The role of recovered thiols in venous endothel adaptation in case of autovenous reconstruction of lower limb arteries

Kalinin R.E., Abalenikhina Yu.V., Pshennikov A.S., Vinogradov S.A.

Ryazan State Medical University  
9, Vysokovolt'naya Str., Ryazan, 390026, Russian Federation

### ABSTRACT

**Purpose.** To evaluate the role of thiol status and its correlative relationship with the level of nitric oxide metabolites and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) in the blood plasma of patients with critical lower limb ischemia (CLI) after autovenous reconstructions of femoropopliteal segment's arteries in the setting of venous endothelium of the arterial bed.

**Materials and methods.** 54 patients with critical lower limb ischemia had been examined and divided into groups: synthetic prosthesis, *in situ* autovenous bypass procedure and reversed vein autovenous bypass procedure. Peripheral venous blood was taken on the 1<sup>st</sup> and 10th days, and in 1, 3 and 6 months after the operation. Nitric oxide metabolites level was examined with photocolorimetric method by reaction with Griess reagent on a microplate analyzer (Awareness Technology, USA). VEGF-A number estimation was done by ELISA test (PersonLab, Italy) with the use of Human VEGF-A Platinum ELISA. The level of thiol (SH-) groups was estimated with the use of Ellman's reagent (SERVA, Germany) on spectrophotometer (Saint-Petersburg, Russian Federation).

**Results.** The concentration of VEGF-A and the level of SH-groups increase on the 10th day and after 1 month in the group of patients operated on using a synthetic prosthesis. The level of NO metabolites, the concentration of VEGF-A, and the content of SH-groups increase statistically significantly and then decrease to the initial values in the group of patients operated on by reversed vein autovenous bypass procedure. In the group of patients operated on by the *in situ* method, the level of nitric oxide metabolites increases, the concentration of VEGF-A increases on the 10th day, the level of SH-groups increases, and a positive correlation was found between the content of SH-groups and the concentration of VEGF-A.

**Conclusion.** NO metabolites contribute to the build-up of SH groups and VEGF-A in patients operated by the "reversed vein" method, and in patients in the *in situ* group, the concentration of VEGF-A and the level of SH groups are not affected, which may be of clinical importance when prescribing NO donors.

The revealed patterns of change in the level of recovered thiols, nitrogen oxide metabolites, VEGF-A in combination with analysis of early and late postoperative complications make it possible to conclude the advantage of autovenous reconstruction of the femoropopliteal segment due to functional adaptation of the venous endothelium compared to the group of patients, operated on by the method of "synthetic prosthesis". Method *in situ* on biochemical and angiological indicators proved to be more favorable in terms of the clinical course, than the "reversed vein" method.

**Key words:** nitric oxide metabolites, vascular endothelial growth factor, protein and nonprotein thiol groups, autovenous reconstruction of lower limbs arteries, reperfusion endothelial injury.

**Conflict of interest.** Authors declare no actual or potential conflict of interest related to publication of this article.

**Source of financing.** The research work is done with financial support from the Russian Foundation for Basic Research in the frame of scientific project № 18-315-00129 and scholarship of the President of Russian Federation to young researchers and postgraduate students conducting advanced research in priority fields of the Russian economic modernization № SP-2164.2018.4.

**Conformity with the principles of ethics.** All research participants gave personal informed consent approved by Ryazan State Medical University Ethics Committee (Protocol No. 1 of 16.10.2018).

**For citation:** Kalinin R.E., Abalenikhina Yu.V., Pshennikov A.S., Vinogradov S.A. The role of recovered thiols in venous endothel adaptation in case of autovenous reconstruction of lower limb arteries. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 86–93. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-86-93>.

## ВВЕДЕНИЕ

Использование аутовенозного кондуита из большой подкожной вены (БПВ) остается приемлемым методом открытой реконструктивной сосудистой хирургии. В настоящее время аутовенозное шунтирование выполняется по методу реверсированной вены и методу *in situ*. Дискуссия о преимуществах и недостатках обеих методик не прекращается более полувека: по пути адаптации или дезадаптации пойдет трансформация аутовены?

В литературе описано предложение о возможности рассматривать концентрацию SH-групп как показатель адаптивных возможностей организма [1]. С 1960-х гг. выполнено большое количество клинических исследований, в которых получено снижение концентрации SH-групп в сыворотке крови больных при разных заболеваниях: сердечно-сосудистые расстройства [2], сахарный диабет [3], хроническая почечная недостаточность [4], алкогольный цирроз [5] и другие патологии [6]. Динамика изменений SH-групп на фоне аутовенозных реконструкций артерий нижних конечностей в условиях реперфузионного повреждения эндотелия может оказаться маркерным для прогнозирования адаптационной трансформации артериализованной вены.

Известно, что наиболее важным и ранним маркером повреждения интимы выступает эндотелиальная дисфункция, связанная, прежде всего, с угнетением продукции оксида азота (NO) – важнейшего регулятора тонуса сосудов [7, 8]. Оксид азота, вследствие своих функций, является универсальным ангиопротективным веществом, от которого зависят структурные изменения сосудистой стенки [9, 10]. Доказано, что NO способствует замедлению образования неointимы в зоне хирургических анастомозов артерии с синтетическим протезом у пациентов после операций [11], поэтому было выдвинуто предположение, что лечение препаратами, стимулирующими выработку NO, может оказывать ингибирующее действие на развитие рестеноза после операций [12], выступая одним из механизмов долгосрочной компенсации кровообращения. Поскольку NO является «короткоживущей» молекулой, многие его защитные свойства связаны не только с прямым действием, но и с

активируемыми им эндогенными протекторными системами, в частности с активацией васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) [13].

В связи с этим актуальным представляется изучение тиолового статуса и выявление корреляционных связей между содержанием SH-групп и уровнем метаболитов оксида азота, VEGF-A плазмы крови в сочетании с анализом ранних и поздних осложнений у пациентов с критической ишемией нижней конечности (КИНК) после аутовенозных реконструкций артерий бедренно-подколенного сегмента для оценки степени адаптации венозного эндотелия в условиях артериального русла.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 54 больных с КИНК (III–IV стадия по классификации Покровского – Фонтейна), из них мужчин – 48 (88,9%), женщин – 6 (11,1%). Средний возраст составил ( $64,6 \pm 6,6$ ) лет. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании и использовании их биопроб. Пациенты разделены на три группы в зависимости от типа трансплантата, используемого для реваскуляризации артерий бедренно-подколенного сегмента: группа А – синтетический протез, группа В – реверсированная вена и группа С – аутовенозное шунтирование по методу *in situ*. В качестве синтетического трансплантата во всех наблюдениях использовались конические протезы из политетрафторэтилена 4/8 мм. У больных с аутовенозной реваскуляризацией во всех наблюдениях использовалась ипсилатеральная большая подкожная вена. Клинические группы были сопоставимы по полу, возрасту, стадии заболевания, сопутствующей патологии, исходному минимальному диаметру БПВ, баллу оттока по Рутерфорду (табл. 1).

После оперативного лечения на 1-е, 10-е сут, через 1, 3 и 6 мес производился забор периферической венозной крови для определения исследуемых биохимических показателей.

Уровень метаболитов оксида азота (суммарную концентрацию нитратов и нитритов) определяли фотокolorиметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитратом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса (НеваРеактив, Россия).

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых групп			
Показатель	Группа А	Группа В	Группа С
Количество пациентов, <i>n</i>	18	18	18
Возраст, г, $M \pm m$	64,15 ± 6,5	64,9 ± 6,5	65,6 ± 6,9
Мужчины, <i>n</i> (%)	16 (88,9%)	16 (88,9%)	16 (88,9%)
Женщины, <i>n</i> (%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)
Стадия заболевания по классификации Покровского – Фонтейна			
III стадия, <i>n</i> (%)	11 (61,1%)	10 (55,6)	11 (61,1%)
IV стадия, <i>n</i> (%)	7 (38,9%)	8 (44,4)	7 (38,9%)
Сопутствующие заболевания			
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%)	12 (66,7%)	11 (61,1%)	14 (77,8%)
Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%)	15 (83,3%)	16 (88,9%)	18 (100%)
Цереброваскулярные болезни, <i>n</i> (%)	4 (22,2%)	3 (16,7%)	5 (27,8%)
Исходная анатомо-морфологическая характеристика			
Диаметр БПВ по данным УЗДС, мм, $M \pm m$	–	3,5 ± 0,6	3,7 ± 0,7
Состояние путей оттока по Рутерфорду, балл, $M \pm m$	6,1 ± 1,1	6,7 ± 1,4	6,5 ± 1,6
Вид реконструкции артерий инфраингвинального сегмента			
Метод	Синтетический протез	Реверсированная вена	<i>In situ</i>
Выше щели коленного сустава	13 (72,2%)	10 (55,6%)	13 (72,2%)
Ниже щели коленного сустава	5 (27,8%)	8 (44,4%)	5 (27,8%)

Нитриты диазотируют сульфаниламид, и образующееся вещество вступает в реакцию азосочетания с нафтилэтилендиамином с образованием соединения розового цвета, интенсивность окраски которого пропорциональна суммарной концентрации нитритов и нитратов в образце [14]. Интенсивность окраски оценивали в видимой области спектра с регистрацией на микропланшетном анализаторе StatFax 3200 (AwarenessTechnology, США) при длине волны 540 нм и выражали в нмоль/мг белка.

Определение активной формы человеческого васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A) осуществлялся путем иммуноферментного анализа на приборах Personal Lab (Италия) с использованием Human VEGF-A Platinum ELISA человеческий VEGF-A (BMS277/2) (БиоХимМак, г. Москва, Россия). Интенсивность окраски, измеренная на длине волны 450 нм, прямо пропорциональна концентрации VEGF-A, присутствующего в образцах. Концентрация VEGF-A в образцах определяли с использованием стандартной кривой и выражали в пг/мл.

Уровень внутриклеточных и внеклеточных восстановителей оценивали по изменению содержания тиольных (SH-) групп, которые определяли с помощью реактива Элмана на спектрофотометре СФ-2000 (г. Санкт-Петербург, Россия) [15]. При реакции сульфгидрильных (тиоловых) групп с реактивом Элмана (5,5'-дитиобис-2-нитробензойная кислота, SERVA, Германия) происходит разрыв дисульфидной связи в реактиве и образование 2-нитро-5-тиобензойной кислоты, которая при щелочных рН в воде переходит в хиноидную форму и имеет ярко-желтую

окраску. Образующийся тионитрофильный анион количественно определяется на спектрофотометре при 412 нм. Для расчета уровня восстановленных тиолов в плазме крови (в мкмоль/мл) коэффициент молярной экстинкции реактива Элмана принимали за  $14150 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ .

Статистический анализ результатов экспериментального исследования проводился с использованием программы Statistica 10.0. Проверку нормальности распределения данных осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка (*W*-критерий). Результаты представлены в формате  $Me [Q_1; Q_3]$ , где *Me* – медиана,  $Q_1$  – первый квартиль (25%),  $Q_3$  – третий квартиль (75%), средней арифметической и ее ошибки  $M \pm m$ . Для анализа статистической значимости различий независимых выборок использовали ранговый критерий Манна – Уитни (*U*-тест). Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли критерий Краскела – Уоллиса. Для оценки ранговой корреляции использовали коэффициент Спирмена (*R*). Критический уровень статистической значимости различий нулевой гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень метаболитов оксида азота статистически значимо не изменяется в группе А и возрастает в послеоперационном периоде в группах В и С.

В группах В и С уровень метаболитов NO статистически значимо возрастает на 1-е и 10-е сут, в период с 1-го по 6-й мес уровень оксида азота стабилен, но статистически значимо выше, чем до операции (рис. 1).

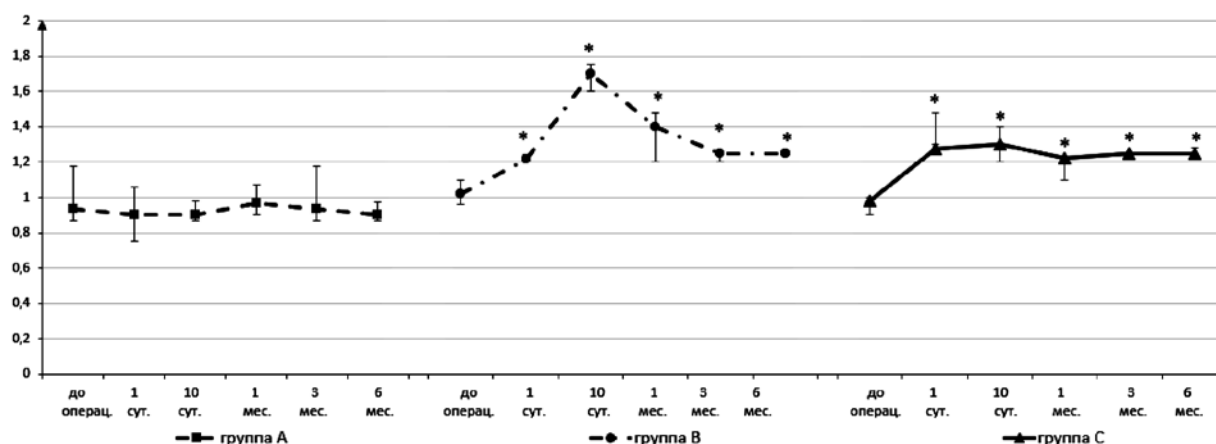


Рис. 1. Уровень метаболитов оксида азота (нмоль/мг белка) в плазме крови пациентов с КИНК до и после реконструкций артерий бедренно-подколенного сегмента,  $Me [Q_1; Q_3]$

\*  $p < 0,05$  – статистически значимые отличия между значениями до операции и в послеоперационном периоде (здесь и на рис. 2, 3)

Любое оперативное вмешательство на артериях приводит к нарушению/повреждению целостности эндотелия, что вызывает воспаление с адгезией и агрегацией тромбоцитов, пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток в интиму. Повреждение эндотелия индуцирует продукцию синтазы оксида азота – 2 (NOS-2) в гладкомышечных клетках и эндотелии [16, 17], что может объяснять полученные результаты в группах В и С. Венозный кондуит из БКВ имеет функциональную эндотелиальную выстилку и реагирует как на местные, так и системные молекулярные и гемодинамические стимулы, регулируя сосудистый тонус и гомеостаз, что нельзя сказать о синтетическом протезе вследствие отсутствия в нем эндотелия, именно поэтому в группе А уровень метаболитов оксида азота не изменяется (см. рис. 1).

Наряду с изменением уровня метаболитов оксида азота сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF является одним из наиболее хорошо изученных показателей ангиогенеза, указывающим на

тяжесть поражения [18]. Доказано, что VEGF обеспечивает нормальный рост и развитие организма, заживление ран. Однако высокие уровни VEGF были выявлены при развитии раковых опухолей и ревматоидном артрите [19].

Концентрация активной формы человеческого VEGF-A в экспериментальной группе А статистически значимо возрастает с 1-х сут до 6 мес, достигая максимума на 10-е сут. В экспериментальной группе В количество VEGF-A статистически значимо возрастает через 1 мес относительно значений до операции. В группе С статистически значимо возрастает на 10-е сут после операции и снижается в период с 1-го по 6-й мес относительно значений до операции.

Известно, что выживаемость пациентов с высоким уровнем VEGF значительно ниже, чем у больных с низкой экспрессией VEGF-A [18], поэтому полученные результаты указывают на положительную тенденцию при аутовенозном шунтировании по методике *in situ*.

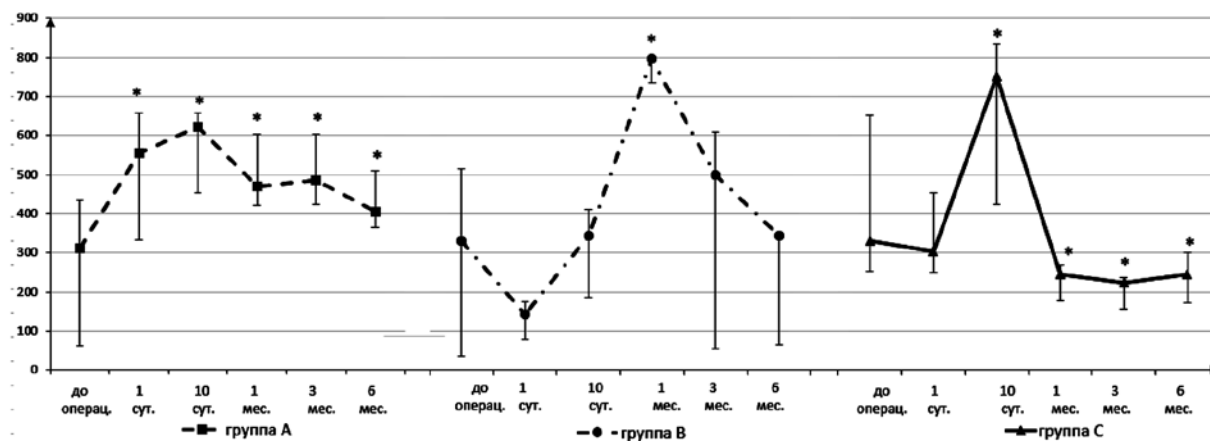


Рис. 2. Концентрация активной формы VEGF-A (пг/мл) в плазме крови пациентов с КИНК до и после реконструкций артерий бедренно-подколенного сегмента,  $Me [Q_1; Q_3]$

После оперативного вмешательства восстановление организма сопровождается адаптацией к новым условиям. В настоящее время тиолсодержащие соединения (молекулы, имеющие в своем составе -SH-группы) рассматривают не только как новый маркер окислительного стресса, но и показатель го-

меостаза и адаптации в патофизиологических условиях [20].

Уровень восстановленных тиолов в плазме крови пациентов групп А и В увеличивается на 10-е сут и через 1 мес, в группе С – статистически значимо возрастает в период с 10-х сут по 6-й мес (рис. 3).

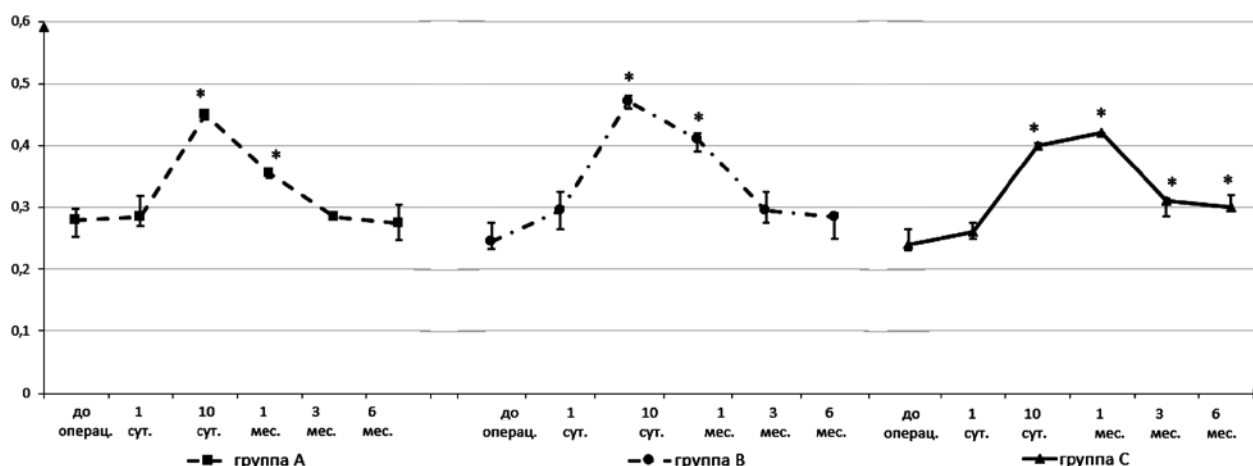


Рис. 3. уровень восстановленных тиолов (мкмоль/мл) в плазме крови пациентов с КИНК до и после реконструкции артерий бедренно-подколенного сегмента,  $Me [Q_1; Q_3]$

Степень адаптации напрямую зависит от концентрации тиолов: чем выше степень адаптации, тем выше уровень SH-групп в сыворотке крови. Из этого следует, что функциональная адаптация венозного эндотелия выше у пациентов, оперированных по методу *in situ*, по сравнению с методом реверсированной вены.

Тиолы способны образовывать обратимые смешанные дисульфидные связи между белковыми и низкомолекулярными SH-группами. Полученные результаты в группе пациентов С указывают на то, что окислительный стресс снижается, дисульфидные связи снова восстановлены до тиоловых групп и тиол-дисульфидный гомеостаз сохраняется, а устойчи-

вость организма к реконструктивной хирургии повышается.

Отклонения в тиол-дисульфидном гомеостазе могут играть существенную роль в качестве биомаркера в развитии патофизиологических состояний. У пациентов в группах А и В после мобилизации защитных реакций организма, которые выражаются в повышении уровня тиолов, наблюдается их снижение до исходного уровня, что указывает на адаптацию или компенсацию без истощения.

Полученные биохимические результаты подтверждают клинические наблюдения, приведенные в табл. 2.

Таблица 2

Клиническая характеристика ранних и поздних осложнений у пациентов в исследуемых группах			
Параметр	Группа А	Группа В	Группа С
Ближайшие результаты (до 30 сут)			
Тромбоз, <i>n</i> (%)	2 (10%)	2 (10%)	1 (4,5%)
Первичная проходимость, %	90	90	95,5
Вторичная проходимость, %	90	95	100
Сохранение конечности, %	90	95	95,5
Большие ампутации, <i>n</i> (%)	2 (10%)	1 (5%)	1 (4,5%)
Малые ампутации, <i>n</i> (%)	1 (5%)	5 (25%)	2 (9%)
Отдаленные результаты (6 мес)			
Тромбоз, <i>n</i> (%)	4 (20%)	3 (15%)	1 (4,5%)
Первичная проходимость, %	70	75	91
Вторичная проходимость, %	75	80	95,5
Сохранение конечности, %	80	85	95,5
Большие ампутации, <i>n</i> (%)	2 (10%)	2 (10%)	0
Малые ампутации, <i>n</i> (%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (4,5%)



С позиции ранних и поздних послеоперационных осложнений пациенты группы С имеют более благоприятную клиническую картину, на что указывает высокий процент первичной и вторичной проходности шунтов, снижение летальности, повышение степени сохранения конечности. Самый неблагоприятный послеоперационный период по перечню заявленных ангиологических признаков у пациентов в группе А (см. табл. 2).

Интересно, что по биохимическим показателям в группе В выявлены положительные корреляционные

взаимосвязи: чем выше уровень метаболитов оксида азота, тем выше количество VEGF-A и SH-групп. У пациентов группы С получена положительная корреляционная взаимосвязь между количеством VEGF-A и свободными тиолами, независимо от уровня метаболитов оксида азота (табл. 3). Таким образом, в группе В метаболиты NO способствуют нарастанию SH-групп и VEGF-A, а в группе С не влияют на концентрацию VEGF-A и уровень SH-групп, что может иметь клиническое значение при назначении доноров NO.

Таблица 3

Коэффициент корреляции R между уровнем метаболитов оксида азота, VEGF-A, SH-группами у пациентов до операции и в послеоперационный период в исследуемых группах			
Показатель	Группа А	Группа В	Группа С
Метаболиты NO/VEGF-A	$R = 0,1; p > 0,05$	$R = 0,47; p < 0,01$	$R = 0,15; p > 0,05$
Метаболиты NO/SH-группы	$R = 0,15; p > 0,05$	$R = 0,48; p < 0,01$	$R = 0,065; p > 0,05$
VEGF-A/SH-группы	$R = 0,40; p < 0,01$	$R = 0,35; p < 0,01$	$R = 0,41; p < 0,01$

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные закономерности изменения уровня восстановленных тиолов, метаболитов оксида азота, VEGF-A у пациентов с КИНК свидетельствуют об адаптации венозного эндотелия в условиях артериального русла при аутовенозной реконструкции бедренно-подколенного сегмента по сравнению с группой пациентов, оперированных с использованием синтетического протеза, что подтверждает анализ ранних и поздних послеоперационных осложнений. Метод *in situ* по биохимическим и ангиологическим показателям демонстрирует развитие более благоприятной клинической картины, чем метод реверсированной вены.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Земцова И., Станкевич Л. Роль тиоловых соединений в поддержании окислительного гомеостаза в процессе спортивной подготовки. *Наука в олимпийском спорте*. 2015; 2: 37–44.
2. Mangoni A.A., Zinellu A., Carru C., Attia J.R., McEvoy M. Serum thiols and cardiovascular risk scores: a combined assessment of transsulfuration pathway components and substrate/product ratios. *J. Transl. Med.* 2013; 11: 99. DOI: 10.1186/1479-5876-11-99.
3. Emmelien E.M., Pasch A., Feelisch M., Waanders F., Hendriks S.H., Mencke R., Harms G., Groenier K.H., Bilo H.J.G., Hillebrands J.-L., Goor H., Dijk P.R. Serum free thiol sin type 2 diabetes mellitus: A prospective study. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2019; 16: 100182. DOI: 10.1016/j.jcte.2019.100182.
4. Otal Y., Şener A., Demircan S., Alisik M. Acute renal failure and thiol-disulfide homeostasis. *J. Nephrol. Ther.* 2018; 8: 312. DOI: 10.4172/2161-0959.1000312.
5. Mungli P., Jeevan K., Sudeshna T. Serum total thiol status in

- alcohol abusers. *Asian Journal of Biochemistry*. 2008; 34 (1): 8–51. DOI: 10.3923/ajb.2008.48.51.
6. Rodoskaia N.K., Chernousova G.M. Immune system and thiols: some peculiarities of thioexchange. *Compimmunol. Microbiol. Infect.* 2010; 33 (1): 65–71. DOI: 10.1016/j.cimid.2008.08.001.
7. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 115 (10): 1285–1295. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.
8. Morin F.C., Beierwaltes W.H., Solhaug M., Feld L.G., Waz W.R. Nitric oxide: from molecular biology to clinical nephrology. *Pediatr. Nephrol.* 1998; 12 (6): 504–511.
9. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства. *Терапевтический архив*. 2005; 77 (1): 82–87.
10. Piterková J., Luhová L., Mieslerová B., Lebeda A., Petřivalský M. Nitric oxide and reactive oxygen species regulate the accumulation of heat shock proteins in tomato leaves in response to heat shock and pathogen infection. *Plant Sci.* 2013; 207: 57–65. DOI: 10.1016/j.plantsci.2013.02.010.
11. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Никифоров А.А., Пшенников А.С. Динамика некоторых биохимических показателей у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в различные сроки после реконструктивных операций. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2012; 20 (1): 42–45.
12. Сучков И.А., Пшенников А.С., Герасимов А.А., Агапов А.Б., Камаев А.А. Профилактика рестеноза в реконструктивной хирургии магистральных артерий. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2013; 2: 12–19.
13. Dulak J., Józkowicz A., Dembinska-Kiec A., Guevara I., Zdzenicka A., Zmudzinska-Grochot D., Florek I., Wójtowicz A., Szuba A., Cooke J.P. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular

- smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20 (3): 659–666. DOI: 10.1161/01.atv.20.3.659.
14. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2005; 6: 15–18.
  15. Hu M.L. Measurements of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymology.* 1994; 233: 381–385.
  16. Воробьев Р.И. К вопросу исследования функции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение).* 2006; 5 (6): 76–77.
  17. Курьянов П.С., Разуваев А.С., Вавилов В.Н. Гиперплазия интимы в зоне сосудистого анастомоза. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2008; 14 (4): 146–151.
  18. Светозарский Н.Л., Артифексова А.А., Светозарский С.Н. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015; 5: 24.
  19. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Адамян Л.В., Огнерубов Н.А. Фактор роста эндотелия сосудов – клинически значимый показатель при злокачественных новообразованиях. *Вестник ТГУ.* 2014; 19 (1): 10–20.
  20. Asoğlu M., Kiliçaslan F., Begoğlu Ö., Fedai Ü., Akil Ö., Çelik H., Büyükaslan H. Thiol/disulphide homeostasis as a new oxidative stress marker in untreated patients with generalized anxiety disorder. *Anatolian Journal of Psychiatry.* 2018; 19 (2): 143–149. DOI: 10.5455/apd.261956.

## Вклад авторов

Калинин Р.Е. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Абаленихина Ю.В., Пшенников А.С., Виноградов С.А. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи. Абаленихина Ю.В. – проведение биохимических анализов. Пшенников А.С., Виноградов С.А. – курация пациентов в отделении сосудистой хирургии ОКБ г. Рязани, лечение и хирургическая коррекция магистрального кровотока, забор биологического материала у пациентов.

## Сведения об авторах

**Калинин Роман Евгеньевич**, д-р мед. наук, профессор, ректор, зав. кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, РязГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань. ORCID 0000-0002-0817-9573.

**Абаленихина Юлия Владимировна**, канд. биол. наук, доцент, кафедра биологической химии с курсом КЛД, РязГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань. ORCID 0000-0003-0427-0967.

**Пшенников Александр Сергеевич**, д-р мед. наук, доцент, декан лечебного факультета, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, РязГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань. ORCID 0000-0002-1687-332X.

**Виноградов Сергей Андреевич**, аспирант, кафедра сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, РязГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань. ORCID 0000-0001-8547-4798.

(✉) Абаленихина Юлия Владимировна, e-mail: abalenihiina88@mail.ru.

Поступила в редакцию 06.09.2019

Подписана в печать 25.12.2019