

Обзорная статья / Review article

Современные возможности и перспективы консервативного лечения пациентов с заболеваниями периферических артерий

С.Е. Каторкин¹, <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>, s.e.katorkin@samsmu.ru

Е.П. Кривошеков¹, <https://orcid.org/0000-0003-4530-7527>, walker02@mail.ru

Е.Б. Ельшин², <https://orcid.org/0000-0002-0717-9686>, ebels@mail.ru

М.Ю. Кушнарчук¹, <https://orcid.org/0000-0001-8764-2054>, m.kushnarchuk@outlook.com

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89

² Самарская городская клиническая больница №8; 443035, Россия, Самара, ул. Мирная, 169

Резюме

Самым частым клиническим проявлением заболеваний периферических артерий является перемежающаяся хромота, возникающая вследствие недостаточного кровоснабжения пораженной конечности. В статье обобщены и систематизированы последние достижения в области консервативного лечения пациентов с перемежающейся хромотой. В соответствии с требованиями доказательной медицины приводится обзор современных перспективных тенденций консервативной терапии, представленных в последних российских и зарубежных согласительных документах. Основу комплексного лечения пациентов с заболеваниями периферических артерий составляют: немедикаментозное и лекарственное лечение для купирования симптомов хронической ишемии, фармакотерапия для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, открытая или эндоваскулярная реваскуляризация для увеличения дистанции безболевого ходьбы. При развитии атеросклероза происходят нарушения состава комплекса регуляторных пептидов эндотелия, которые в норме осуществляют регуляцию гомеостаза и поддержание функции сосудов. При этом уменьшается способность сосудистой стенки противостоять воспалению и связанному с ним запуску патологических процессов атерогенеза. Экспериментально доказано, что использование в этой ситуации комплекса пептидов, полученных из сосудов здоровых и молодых животных, восстанавливает эндотелиальную функцию артерий, воздействуя на основные звенья патогенеза. Снижение оксидативного стресса, уменьшение атерогенного и липидемического действия, нормализация тонуса сосудов и показателей свертываемости крови, увеличение микрососудистого русла – это те механизмы, которые обосновывают применение у больных с облитерирующим атеросклерозом препарата на основе комплекса полипептидов, выделенных из сосудов. Ангиопротектор на основе комплекса полипептидов, выделенных из сосудов, может стать важной частью терапии пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, оказывая комплексное патогенетическое действие. Необходимо дальнейшее изучение в мультицентровых клинических исследованиях продолжительности терапевтического действия препарата в более отдаленные сроки после курсового лечения, его влияния на отдаленные исходы заболевания, возможности применения повторных курсов при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей III–IV стадии по классификации Фонтейна, а также применения препарата для лечения системного атеросклероза различных артериальных бассейнов.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, хроническая ишемия нижних конечностей, перемежающаяся хромота, консервативное лечение, эндотелий, регуляторные пептиды

Для цитирования: Каторкин С.Е., Кривошеков Е.П., Ельшин Е.Б., Кушнарчук М.Ю. Современные возможности и перспективы консервативного лечения пациентов с заболеваниями периферических артерий. *Амбулаторная хирургия*. 2022;19(2):50–60. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-2-50-60>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern possibilities and prospects of conservative treatment of patients with peripheral arterial diseases

Sergey E. Katorkin¹, <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>, s.e.katorkin@samsmu.ru

Evgeny P. Krivoshchekov¹, <https://orcid.org/0000-0003-4530-7527>, walker02@mail.ru

Evgeny B. Elshin², <https://orcid.org/0000-0002-0717-9686>, ebels@mail.ru

Mikhail Y. Kushnarchuk¹, <https://orcid.org/0000-0001-8764-2054>, m.kushnarchuk@outlook.com

¹ Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443089, Russia

² Samara City Clinical Hospital No. 8; 169, Mirnaya St., Samara, 443035, Russia

Abstract

The most common clinical manifestation of peripheral arterial disease is intermittent claudication due to insufficient blood supply to the affected limb. The article summarizes and systematizes the latest achievements in the field of conservative treatment of patients with intermittent claudication. In accordance with the requirements of evidence-based medicine, an overview of modern promising trends in conservative therapy presented in the latest Russian and foreign consensus documents, is given. The basis of the complex treatment of patients with peripheral arterial diseases is: non-drug and drug treatment to relieve the symptoms of chronic ischemia, pharmacotherapy for the secondary prevention of cardiovascular complications, open or endovascular revascularization to increase the distance of pain-free walking. With the development of atherosclerosis, disturbances in the peptide composition of the endothelium occur, which reduce the ability of the vascular wall to resist inflammation and the associated triggering of pathological processes. It has been experimentally proven that the use of a complex of peptides obtained from the vessels of healthy and young animals in this situation restores the endothelial function of the arteries, affecting the main links of pathogenesis. Decrease in oxidative stress, decrease in atherogenic and lipidemic action, normalization of vascular tone and blood coagulation parameters, increase in the microvascular bed – these are the mechanisms that justify the indication of peptides to patients with atherosclerosis obliterans. Angioprotector based on a complex of polypeptides isolated from blood vessels can become an important part of the treatment of patients with obliterating diseases of the arteries of the lower extremities, providing a complex pathogenetic effect. It is necessary to further study in multicenter clinical trials the duration of the therapeutic effect of a drug in a longer period after a course of treatment, its effect on long-term outcomes of the disease, the possibility of using repeated courses, in chronic obliterating diseases of the arteries of the lower extremities III-IV stages according to the Fontaine classification, as well as the use drug for the treatment of systemic atherosclerosis of various arterial basins.

Keywords: obliterating atherosclerosis, chronic ischemia of the lower extremities, intermittent claudication, conservative treatment, endothelium, regulatory peptides

For citation: Katorkin S.E., Krivoshechekov E.P., Elshin E.B., Kushnarchuk M.Y. Modern possibilities and prospects of conservative treatment of patients with peripheral arterial diseases. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2022;19(2):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-2-50-60>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания периферических артерий (ЗПА) вследствие атеросклероза сосудов нижних конечностей являются распространенной патологией, которой страдают более 200 млн пациентов во всем мире [1]. В Российской Федерации это заболевание также зафиксировано более чем у 3 млн человек [2]. Мужское население более подвержено этой патологии (5/3 по отношению к женщинам). И клинические проявления в виде перемежающейся хромоты (ПХ) у мужчин выявляются чаще в 2 раза, несмотря на то, что 10–50% больных ни разу не обращались к врачу по этому поводу [3].

ФАКТОРЫ РИСКА И МЕРЫ ПО ИХ УСТРАНЕНИЮ

Факторы риска ЗПА включают семейный анамнез, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), курение и гиперлипидемию (ГЛ). Курение (увеличивает риск облитерирующего атеросклероза в 3–10 раз), наличие СД (помимо возраста) возглавляют и таблицу по значимости факторов риска в возникновении ЗПА с отношением шансов (ОШ) 3,8–4,0. Даже с учетом современного прогрессивного развития и открывающихся широких перспектив несомненно, что при любом атеросклеротическом процессе, в том числе и при ЗПА, коррекция основных факторов риска будет оставаться самым важным направлением лечебно-профилактической стратегии. Любые самые современные инновационные средства априори будут уступать по своей эффективности

адекватной программе физической активизации. Курение является общепризнанным и потенциально устранимым фактором риска развития ЗПА и критической ишемии нижних конечностей (КИНК) [4]. Полный отказ от курения и дозированная ходьба и сегодня остаются не только самой простой, но и самой действенной лечебной рекомендацией [5]. Начало любого лечения пациентов с ЗПА должно начинаться именно с этого. Для пациентов с ЗПА отказ от курения стоит в ряду наиболее важных мер модификации образа жизни, поскольку позволяет предупредить прогрессирование симптомов ПХ, сократить летальность в долгосрочной перспективе, улучшить выживаемость без ампутации и предотвратить КИНК [6]. Для достижения этого ведущее значение имеет мультидисциплинарный подход, который включает подробное информирование пациентов, когнитивно-поведенческое консультирование и в некоторых случаях фармакологическое вмешательство [7]. В то же время, по данным исследования VAPOR (Vascular Physician Offer and Report), не выявлено существенных различий по показателю отказа от курения между пациентами с ЗПА, которые получали психологическую помощь и никотинзаместительную терапию, и группой контроля (40,3% vs 31%, $p = 0,250$) [8].

При медицинской реабилитации пациентов с сочетанным поражением сосудистой и опорно-двигательной систем нижних конечностей необходим

мультидисциплинарный подход. Системный функциональный, учитывающий биомеханику движений, подход к диагностике и лечению поможет избежать многих ошибок в лечении пациентов данной категории [9].

Симптом ПХ вызывает резкое снижение качества жизни, ограничивает возможность передвижения и приводит к инвалидизации лиц трудоспособного возраста. В лечении этого симптома важно использовать двигательную активность – дозированную ходьбу через боль. Ежедневная ходьба со средней скоростью 2–3 км/ч на расстояние от 3 до 5 км позволяет увеличить толерантность мышц конечности к нагрузке и приводит к увеличению дистанции безболевого ходьбы (ДБХ) до 50%. По данным метаанализа исследований, проведенных у 1 200 пациентов со стабильной ПХ, физические тренировки по сравнению со стандартной терапией или плацебо приводят к значительному увеличению как минимальной дистанции ходьбы на 50–200%, так и максимально пройденной дистанции, причем достигнутый эффект сохраняется до 2 лет [10]. Наибольшая польза от физических нагрузок была получена в исследованиях, которые предполагали регулярные кратковременные и интенсивные тренировки под контролем медицинского работника [11].

ЗПА значительно снижают качество жизни (КЖ) пациентов и часто ограничивают их повседневную физическую и социальную активность, поскольку симптомы ПХ заставляют человека замедлять ходьбу или вовсе отказываться от пеших прогулок [12]. У пациентов с сердечной недостаточностью и ИБС комплексы лечебной физкультуры (ЛФК) и тренировочной дозированной ходьбы под наблюдением врача увеличивают переносимость физических нагрузок и улучшают КЖ, связанное со здоровьем [13]. В последних рекомендациях АНА/АСС индивидуальные программы ЛФК рассматриваются в качестве отправной терапевтической опции при ЗПА (класс I, уровень A) [6]. По данным метаанализа 7 РКИ (n = 987), сочетание эндоваскулярного лечения и ЛФК в среднесрочной перспективе способствовало удлинению проходимой дистанции, снижению риска повторной реваскуляризации и ампутации [14]. Положительный эффект ЛФК связан с улучшением коллатерального кровообращения, купированием воспаления, устранением эндотелиальной и митохондриальной дисфункции. В то же время в реальной клинической практике отмечается ограниченное применение реабилитационных мероприятий, что часто связано с невозможностью или нежеланием (в большинстве наблюдений) самих (малоподвижных, пожилых) пациентов принимать участие в реабилитационных мероприятиях [15]. По данным

РКИ, дозированная ходьба является обоснованной и иногда даже сопоставимой альтернативой ЛФК (или занятия на велотренажере или педальном тренажере) в домашних условиях (класс рекомендаций IIa) [16]. Рандомизированное исследование IRONIC продемонстрировало преимущества подобного подхода у пациентов с ПХ через 1 год после реваскуляризации [17]. Менее изученными направлениями медицинской реабилитации являются эргометрия нижних конечностей и упражнения с сопротивлением.

ОСНОВЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Одновременно комплексное консервативное лечение этих больных должно быть направлено на нормализацию липидного обмена (гиперхолестеринемия увеличивает риск на 5–10%), устранение гипертензии (увеличивает риск в 3–4 раза) и гиперкоагуляции (повышает риск в 2–3 раза), коррекцию гликемического профиля (гипергликемия увеличивает риск в 3–5 раз), а также на нормализацию нарушенной гемодинамики сосудистого русла, улучшение микроциркуляции и восстановления эндотелия [6, 18].

В 60% случаев ЗПА атеросклеротический процесс носит мультифокальный характер, поэтому особое значение приобретает разработка комплексной стратегии вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Текущие руководства рассматривают антиромботическую терапию (АТТ) аспирином (75–325 мг/сут) или клопидогрелем (75 мг/сут) в качестве основной опции для снижения кардиоваскулярных рисков при стабильном течении ЗПА [19]. Несмотря на доказанную эффективность АТТ, каждый десятый пациент с ЗПА по-прежнему остается в группе повышенного риска сердечно-сосудистых событий (MACE = Major Adverse Cardiovascular Events or major adverse cardiac events) и неблагоприятных исходов со стороны нижних конечностей (MALE = Major Adverse Limb Events) [20].

На ранних стадиях заболевания симптомы КИНК, как правило, ограничивают повседневную активность, в то время как прогрессия заболевания до КИНК связана с болью покоя или некрозом мягких тканей. КИНК наблюдается в 11% всех случаев ЗПА, при этом в около 70% наблюдений она развивается на фоне предшествующей ПХ [21]. Эндоваскулярная или хирургическая реваскуляризация позволяет достаточно быстро купировать симптомы ЗПА и сохранить нижнюю конечность. Вместе с тем вероятность развития событий MACE и MALE всегда выше в группе пациентов, перенесших в анамнезе артериальную реконструкцию – риск острой ишемии нижних конечностей возрастает в 4 раза, а инфаркта миокарда – на 30% [22]. Наличие

показаний к реваскуляризации периферических артерий свидетельствует о безусловно более высоком риске возникновения ишемических осложнений. Необходимо отметить, что подходы к лечению пациентов с ПХ и ЗПА опираются в основном на результаты наблюдательных исследований. Трудности проведения рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) обусловлены чрезвычайной разнородностью популяции пациентов с ЗПА.

Снижение избыточного веса без потери мышечной массы может способствовать удлинению проходимой дистанции [23]. Бариатрические мероприятия должны сочетать в себе принципы рационального питания, достаточную двигательную активность, силовые упражнения, направленные на предупреждение саркопении и утраты минеральной плотности костной ткани, что особенно важно для пациентов пожилого возраста [24]. По данным некоторых наблюдательных исследований, несбалансированный рацион питания и вредные пищевые привычки могут, напротив, увеличивать риск развития или прогрессирования ЗПА [25]. В клинической практике следует придерживаться общеизвестных подходов к питанию при атеросклерозе: ограничить потребление насыщенных жиров, поваренной соли, красного мяса и включать в рацион продукты, богатые антиоксидантами.

Фармакотерапия, так же как и интервенционная медицина (основа реваскуляризации при ЗПА), сделала за последние десятилетия существенный качественный скачок. Это связано в первую очередь не столько с разработкой новых лекарственных препаратов, сколько с активным внедрением и в эту сферу принципов доказательной медицины и расстановкой на основе тщательного анализа имеющихся клинических данных основных приоритетов в фармакотерапии. Значительную роль в этом сыграли национальные и зарубежные согласительные документы. Рекомендации Общества сосудистых хирургов (SVS) США 2015 г. в какой-то мере являются определенным ориентиром и базой для создания российских рекомендаций [26]. В то же время несомненно, что многие аспекты лечения ЗПА нуждаются в дополнительном изучении. Ощущается недостаток высококачественных исследований, что не позволяет дать ответы на многие вопросы. С учетом мультифокальности процесса тактика ведения больных с атеросклерозом периферических артерий иногда выбирается на основании экстраполяции результатов исследований у больных ИБС.

Стандартная консервативная терапия периферического атеросклероза делится на базисную (постоянную) и терапию ПХ. К базисной терапии относится прием

препаратов, снижающих уровень холестерина крови – статинов, требующих индивидуального подбора дозировки в зависимости от уровня общего холестерина крови и липопротеидов низкой плотности. В настоящее время отсутствуют РКИ, в которых бы сравнивалась эффективность статинов и плацебо для вторичной профилактики. Данные некоторых наблюдательных исследований свидетельствуют о положительном влиянии статинов на снижение уровня сердечно-сосудистых событий при ЗПА [27]. В руководстве АНА/АСС статины имеют высокий уровень рекомендаций для коррекции дислипидемии при ЗПА (целевой уровень липопротеидов низкой плотности <2,0 ммоль/л в общей популяции и <1,8 ммоль/л у пациентов с СД) (I класс) [6].

В связи с повышенным риском атеротромботических событий (ИМ, инсульта) у пациентов с ЗПА в рекомендациях АНА/АСС антитромбоцитарной терапии (АТТ) аспирином или клопидогрелем присвоен доказательный уровень IA. Основой этому послужили результаты метаанализа АТТ у 9 214 пациентов с симптоматическим течением ЗПА [28]. Они зафиксировали снижение на 23% относительного риска сосудистых событий. Исследование CAPRIE показало, что монотерапия клопидогрелем по сравнению с АСК обладала более выраженными преимуществами в отношении снижения частоты развития МАСЕ в подгруппе пациентов с ЗПА (уменьшение относительного риска (ОР) на 23,8%; 95% доверительный интервал (ДИ): 8,9–36,2) [29]. В настоящее время клопидогрель рассматривается в качестве альтернативы аспирину при ЗПА (IB).

Ряд многоцентровых исследований (CHARISMA, PLATO, PEGASUS-TIMI 54, PRODIGY) подтвердили более выраженную эффективность двойной антитромбоцитарной терапии аспирином и клопидогрелем или тикагрелором по сравнению с монотерапией АСК в снижении рисков МАСЕ и MALE, в том числе в подгруппе пациентов со стабильным течением ЗПА и ИМ в анамнезе [30]. В то же время применение двойной антитромбоцитарной терапии имеет низкую силу рекомендаций (класс IIb, уровень B) и при этом связано с повышенным риском геморрагических осложнений.

Возможности эффективной фармакотерапии ПХ ограничены. В ряде исследований были продемонстрированы определенные преимущества препаратов нафтидрофурила, хелатных комплексов, пентоксифиллина и цилостазола. При этом терапевтические свойства цилостазола изучены более досконально. Согласно экспериментальным данным, цилостазол селективно ингибирует фосфодиэстеразу 3-го типа и тем самым подавляет агрегацию тромбоцитов, а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой

стенки и обладает вазодилатирующим действием [31]. Это позволило рекомендовать его применение продолжительными курсами (от 3 мес. и более) для облегчения симптомов ПХ и увеличения дистанции безболевого ходьбы у пациентов с ЗПА (I класс доказательств уровня А). В систематическом обзоре 15 РКИ у 3 718 пациентов с ПХ изучалось применение различных дозировок цилостазола (50–200 мг/сут) и плацебо на протяжении 6–26 нед. [31]. Применение цилостазола по сравнению с плацебо достоверно увеличивало ДБХ в среднем на 25–40%. Убедительного подтверждения эффективности других лекарственных средств при ПХ получено не было. Пентоксифиллин относится к группе метилксантинов и повышает эластичность эритроцитов и лейкоцитов, снижает вязкость крови и концентрацию сывороточного фибриногена, препятствует агрегации тромбоцитов [32]. Несмотря на положительные результаты ряда наблюдательных исследований, доказательная база в отношении пентоксифиллина остается недостаточной. В рекомендациях АНА/АСС препарату присвоен III класс (отсутствие эффекта) для лечения ПХ и ЗПА [19]. В то же время важную роль в клинической практике подтверждает история применения пентоксифиллина на протяжении более 40 лет (оригинальный препарат Трентал-400) с расширением спектра клинических показаний. До недавнего времени пентоксифиллин был единственным препаратом в США, одобренным FDA для лечения ЗПА. У больных с ПХ наряду с увеличением дистанции ходьбы пентоксифиллин облегчает боль в покое, мышечные судороги и парестезии. В России у пациентов с ЗПА пентоксифиллин является препаратом «первой линии» и основой любой комбинированной медикаментозной терапии. Основу подобной терапии составляет назначение антиагрегантов (как правило, производные ацетилсалициловой кислоты) и препаратов с клиническим эффектом увеличения ДБХ. У практикующих врачей существует боязнь назначения аспирина (или клопидогрела) совместно с пентоксифиллином, не подкрепляемая знаниями патофизиологических механизмов. Пентоксифиллин (Трентал-400) является вазодилатирующим средством с основной точкой приложения на микроциркуляторное русло (расширение периферических артериол и венул), а также обладает эндотелийпротекторным действием. Антиагрегантный эффект является для него дополнительным, значительно менее выраженным по сравнению с классическими антиагрегантами. Соответственно, комбинация пентоксифиллина с представителями любой из групп препаратов, влияющих на гемостаз, правомочна и безопасна [26].

Сулодексид неоднократно показал свою эффективность в лечении различной сосудистой патологии конечностей [33]. И применение этого препарата у данных пациентов тоже патогенетически обосновано, поскольку это гепариноид, антикоагулянт, обладающий ангиопротекторным, фибринолитическим, антиагрегантным, антитромботическим и гиполипидемическим действиями [34].

В настоящее время не выявлено преимуществ хелатных комплексов в сравнении с плацебо [35]. Сравнительное исследование цилостазола и нафтидрофурила продемонстрировало соизмеримую эффективность обоих препаратов [36]. С целью метаболической терапии традиционно применяются препараты гемодиализатов крупного рогатого скота (актовегин, солкосерил). Однако ввиду отсутствия крупных плацебо-контролируемых РКИ по изучению эффективности указанной группы лекарственных средств, их применение для лечения пациентов с ЗПА представляется нецелесообразным.

Российские согласительные документы созвучны с зарубежными рекомендациями о минимальной значимости различных биодобавок (L-карнитин, аргинин, Гинкго Билоба), в отрицательном отношении к назначению витамина Е, гомоцистеинснижающих препаратов у больных с ЗПА. Также основным показанием для назначения препаратов группы простагландинов является КИНК, а применение их у пациентов с ПХ не имеет преимуществ перед стандартными схемами консервативного лечения и является экономически затратным [37].

Основные различия в подходах к консервативному лечению между отечественными и зарубежными рекомендациями наблюдаются в отношении неоднородной группы препаратов, появившейся в лечебном арсенале в последнее десятилетие, так называемым генотерапевтическим средствам и ангиогенным факторам роста. Зарубежные рекомендации пока не готовы включать данные группы препаратов в издаваемые согласительные документы с учетом отсутствия качественной доказательной базы.

На ряд вопросов при консервативной терапии ЗПА у нас до сих пор еще нет четких ответов, поэтому поиск новых путей в лечении пациентов с ПХ продолжается. Необходимо отметить, что в последние годы значительно пересмотрена роль эндотелия в функционировании сосудов. Ей отдается решающее значение в регулировке сосудистого тонуса, механизмов воспаления, процесса роста сосудов, агрегации тромбоцитов и системе коагуляции, а также в развитии самого атеросклероза [38, 39]. Эндотелиальные клетки секретируют различные вещества

с вазоактивными функциями: вазодилатирующие оксид азота (NO), простаглицлины (простаглицлидин-I2) и эндотелиальный гиперполярирующий фактор, а также вазоконстрикторные вещества – эндотелин-I, ангиотензин-II, тромбоксан [40, 41].

Нарушение функции эндотелия отмечается у пожилых пациентов при сопутствующем СД, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, при курении и часто становится ключевым механизмом патогенеза метаболического синдрома, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний [42]. При оксидативном стрессе образуются активные формы кислорода. В эндотелии сосуда они вступают во взаимодействие с NO с образованием токсичного пероксинитрита (ONOO-), который не только снижает биодоступность вазодилатирующего оксида азота, но и поддерживает воспалительные реакции и способствует гибели эндотелиальных клеток [43]. Для коррекции нарушения функции эндотелия исследовано применение регуляторных пептидов – класса молекул естественного происхождения, состоящих из нескольких аминокислот, соединенных пептидной связью. Пептиды образуются во всех органах и тканях и являются одной из самых эволюционно ранних систем регуляции гомеостаза. К настоящему времени доказана антиоксидантная активность пептидов, основанная на антирадикальных и металло-хелатирующих характеристиках [44–46]. В экспериментальных моделях было доказано антиоксидантное действие пептидов, полученных из куриного яйца (Arg-Trp и Ile-Gln-Trp), которые оказывали антигипертензивный и вазорелаксирующий эффекты [47]. Благодаря антиоксидантному действию некоторые пептиды способны непосредственно повышать синтез оксида азота. Введение пептидов с высоким содержанием аргинина спонтанно гипертензивным крысам приводило к снижению артериального давления, предположительно именно за счет повышения выработки NO [48]. В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании на здоровых добровольцах было продемонстрировано, что пептиды (NOP-47) оказывают стимулирующее действие на выработку эндотелиального NO, вызывают вазорелаксацию и повышение уровня соотношения нитратов/нитритов в плазме как показателя физиологического образования NO *in vivo* [49].

Активация эндотелиальных клеток, повышение проницаемости сосудистой стенки, увеличение количества свободных радикалов, активная миграция лейкоцитов в субэндотелиальное пространство способствуют нарушению функции вазодилатации, формированию атеросклеротической бляшки и развитию сердечно-сосудистой патологии в будущем [50].

Для пептидов (Ile-Arg-Trp) в исследованиях, проведенных *in vivo* и *ex vivo*, доказано наличие противовоспалительного и антиоксидантного эффектов [51]. После применения пептидов, выделенных из казеина – молочного белка (Ile-Pro-Pro и Val-Pro-Pro), продемонстрированы вазорелаксация и снижение артериального давления [52]. Биоактивные пептиды (Ser-Ser-Ser, Glu-Glu-Glu и Val-Pro-Leu) ослабляют взаимодействие лейкоцитов и клеток эндотелия сосудов, что в условиях воспаления при атеросклерозе может поддерживать эндотелиальную функцию [53]. У многих пептидов были продемонстрированы свойства антагонистов ангиотензин-превращающего фермента, а позже и их значительное влияние на снижение артериального давления и снижение уровней ангиотензина-II в плазме крови спонтанно гипертензивных животных [54]. Изучен многофункциональный пептид (Arg-Val-Pro-Ser-Leu), который проявляет свои вазорелаксирующие свойства за счет снижения уровня ангиотензин-превращающего фермента, ренина, ангиотензина-II и количества рецепторов 1-го типа к ангиотензину-II в почках [55]. Опиоидные пептиды являются еще одной группой веществ с прямыми вазоактивными эффектами. Получаемые из белков молока α -лакторфин (Tyr-Gly-Leu-Phe) и β -лакторфин (Tyr-Leu-Leu-Phe) связываются с опиоидными рецепторами и проявляют слабую опиоидную активность *in vivo*. Оба пептида *ex vivo* демонстрируют вазорелаксацию, изменяя продукцию NO, а α -лакторфин снижает артериальное давление у спонтанно гипертензивных крыс [56]. Казоксин D (Tyr-Val-Pro-Phe-Pro-Pro-Phe), пептид с антиопиоидной активностью, получаемый в результате пепсин-химотрипсинового гидролиза казеина человека, также обладает вазорелаксирующими свойствами, воздействуя на брадикининные рецепторы B1, что подтверждает сложность и многогранность роли опиоидных пептидов в процессах вазорелаксации.

Применение биоактивных пептидов, полученных с помощью клостридиальной коллагеназы, способно стимулировать пролиферацию микрососудистого эндотелия и ангиогенез на 47 и 200% соответственно, по сравнению с группой контроля, обработанной препаратом сыворотки крови [57]. Выделен пептид ADo-Pep1, состоящий из 4 аминокислот. Этот пептид получен из белка 15, содержащий домен дезинтегрин и металлопротеиназы. Его однократное местное применение на модели ишемии при перевязке бедренной артерии у мыши в значительной степени восстанавливало перфузию и уменьшало ишемию конечности, что было подтверждено гистологическими исследованиями, демонстрировавшими увеличение количества

капилляров в оперированной конечности [58]. Доказано, что этот пептид связывается с рецептором GPR78 на поверхности эндотелиальной клетки и запускает митоген-активированный протеинкиназный сигнальный путь. Это приводит к стимуляции миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, росту новых капилляров и уменьшению апоптоза на фоне ишемии ткани даже на фоне СД [59].

Каждый орган имеет набор пептидов, образуемых из белков данной ткани, – пептидом, который участвует в регуляции и поддержании гомеостаза. Возрастные нарушения и хронические заболевания приводят к нарушению пептидомов и способствуют усугублению заболеваний. В частности, при развитии атеросклероза происходит нарушение состава регуляторных пептидов эндотелия, который нарушает способность сосудистой стенки противостоять воспалению и связанному с ним запуску патологических процессов.

Экспериментально доказано, что использование в этой ситуации комплекса пептидов, полученных из сосудов здоровых и молодых животных, восстанавливает эндотелиальную функцию артерий, воздействуя на основные звенья патогенеза. Снижение оксидативного стресса, уменьшение атерогенного и липидемического действия, нормализация тонуса сосудов и показателей свертываемости крови, увеличение плотности микрососудистого русла – это те механизмы, которые обосновывают назначение органоспецифических пептидов, выделенных из сосудов здоровых животных, больным с облитерирующим атеросклерозом [60].

В связи с этим особый интерес представляет применение нового инъекционного препарата Славинорм®, состоящего из комплекса выделенных из сосудов крупного рогатого скота полипептидов. Препарат является пептидным регулятором, запускает каскад метаболических реакций, ведущих к снижению перекисного окисления липидов. Вследствие этого нормализуется функция эндотелия сосудистой стенки. За счет улучшения коэффициента атерогенности (увеличения содержания липопротеидов высокой плотности и снижения атерогенных фракций холестерина) препятствует развитию атеросклероза. Благодаря влиянию на процессы свертывания крови и фибринолиза Славинорм® предупреждает развитие гиперкоагуляции, в результате чего восстанавливает микроциркуляцию в органах и тканях при различных заболеваниях и патологических состояниях, обусловленных атеросклеротическим поражением сосудов.

В исследованиях на животных Славинорм® оказывал терапевтический эффект в моделях возрастной

патологии сердечно-сосудистой системы. Славинорм® препятствовал развитию атеросклероза, нормализовал показатели липидного обмена, перекисного окисления липидов [61].

В результате применения одного курса пептидного биорегулятора Славинорм® у старых животных были получены изменения основных параметров микроциркуляции в коре головного мозга, свидетельствующие о перспективности его изучения в качестве ангиопротектора у лиц с возрастными нарушениями микроциркуляции головного мозга [62]. После курсового применения пептидного биорегулятора сосудов у спонтанно гипертензивных крыс в возрасте 12 мес. линии SHR увеличивалась (в 1,7 раза) плотность микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры и достоверно возрастал уровень перфузии и сатурации кислородом ткани коры головного мозга по сравнению с этими показателями у интактных животных той же возрастной категории [63].

По результатам проведенных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, курсовое применение (10 внутримышечных инъекций) препарата Славинорм® в составе комплексной терапии статистически значимо повышает лодыжечно-плечевой индекс более чем на 10% (разница с плацебо почти в 4 раза, $p = 0,000092$), причем и препарат, и плацебо вводились на фоне обязательной стандартной терапии хронических облитерирующих заболеваний артерий, что является объективным показателем улучшения кровообращения в нижних конечностях при облитерирующих заболеваниях, а также приводит к достоверному снижению симптомов перемежающейся хромоты: увеличению дистанции безболевого ходьбы и максимально проходимого расстояния в сравнении с плацебо у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. При этом количество нежелательных явлений в группе применения препарата статистически не отличалось от группы плацебо. Славинорм® рекомендован для увеличения дистанции безболевого ходьбы у взрослых пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей I–II стадии по классификации Фонтейна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постоянное консервативное лечение пациентов с периферическим атеросклерозом является важнейшим моментом, препятствующим быстрому прогрессированию заболевания. Если существуют показания и возможность восстановления нарушенного

кровотока у пациентов со стенозирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, то этот шанс необходимо настойчиво предлагать данной категории больных. Если же невозможно выполнить реконструкцию артериального кровотока, то у этих пациентов следует назначать препараты, которые нормализуют реологические свойства крови, улучшают кровоток в пораженной конечности, а также положительно влияют на локальный метаболизм.

Этот огромный раздел работы и основная нагрузка ложатся на хирургов поликлинического звена. Именно от их участия зависит конечный исход лечения: сохранность конечности с высоким качеством жизни или инвалидизация пациента с возможной ампутацией. В настоящее время имеется большой разрыв между количеством пациентов с КИНК, которым требуется хирургическое лечение, и возможностью оказания специализированной помощи этой группе больных, который еще больше увеличился в период пандемии COVID-19, когда медицинские организации, в состав которых входят специализированные сосудистые отделения, были репрофилированы под лечение больных с COVID-19. Поэтому существует высокая потребность в развитии новых направлений комплексного лечения,

приводящих к компенсации кровообращения в конечностях при периферическом атеросклерозе. Последние достижения лекарственной терапии в части облегчения симптомов и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений позволяют улучшить качество и продолжительность жизни пациентов с ПХ.

Препарат Славинорм® может стать важной частью терапии пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, оказывая комплексное патогенетическое действие. Следует отметить, что необходимо дальнейшее изучение в мультицентровых клинических исследованиях продолжительности терапевтического действия препарата Славинорм® в более отдаленные сроки после курсового лечения, его влияния на отдаленные исходы заболевания, возможности применения повторных курсов при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей III–IV стадии по классификации Фонтейна, а также применения препарата для лечения системного атеросклероза различных артериальных бассейнов.

Поступила / Received 29.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2022

Принята в печать / Accepted 16.10.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I., Aboyans V., Denenberg J.O., McDermott M.M. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;(382):1329–1340. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0).
2. Харазов А.Ф., Каляев А.О., Исаев А.А. Распространенность симптомной ишемии нижних конечностей в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(7):58–61. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016758-61>.
Kharazov A.F., Kalyaev A.O., Isaev A.A. PAD prevalence in Russian Federation. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;(7):58–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016758-61>.
3. Itoga N.K., Minami H.R., Chelvakumar M., Pearson K., Mell M.M., Bendavid E. et al. Cost-effectiveness analysis of asymptomatic peripheral artery disease screening with the ABI test. *Vasc Med*. 2018;23(2):97–106. <https://doi.org/10.1177/1358863X17745371>.
4. Armstrong E.J., Wu J., Singh G.D., Dawson D.L., Pevco W.C., Amsterdam E.A., Laird J.R. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2014;60(6):1565–1571. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.08.064>.
5. Patel K.K., Jones P.G., Ellerbeck E.F., Buchanan D.M., Chan P.S., Pacheco C.M. et al. Underutilization of evidence-based smoking cessation support strategies despite high smoking addiction burden in peripheral artery disease specialty care: insights from the international PORTRAIT registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(20):010076. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010076>.
6. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C., Barshes N.R., Corriere M.A. et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2017;135(12):e686–e725. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000471>.
7. Patel K.K., Jones P.G., Ellerbeck E.F., Buchanan D.M., Chan P.S., Pacheco C.M. et al. Underutilization of evidence-based smoking cessation support strategies despite high smoking addiction burden in peripheral artery disease specialty care: insights from the international PORTRAIT registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(20):e010076. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010076>.
8. Goodney P.P., Spangler E.L., Newhall K., Brooke B.S., Schanzer A., Tan T.W. et al. Feasibility and pilot efficacy of a brief smoking cessation intervention delivered by vascular surgeons in the Vascular Physician Offer and Report (VAPOR) Trial. *J Vasc Surg*. 2017;65(4):1152–1160. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.10.121>.
9. Котельников Г.П., Лосев И.И., Сизоненко Я.В., Каторкин С.Е. Особенности диагностики и тактики лечения пациентов с сочетанным поражением опорно-двигательной и венозной систем нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2013;21(3):42–53. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2013.3.42>.
Kotelnikov G.P., Losev I.I., Sizonenko Y.V., Katorkin S.E. Peculiarities of diagnostics and treatment tactics of patients with combined lesion of the musculoskeletal and venous systems of the lower limbs. *Novosti Khirurgii*. 2013;21(3):42–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2013.3.42>.
10. Watson L., Ellis B., Leng G.C. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD000990. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000990.pub2>.

11. Gardner A.W., Poehlman E.T. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;274(12):975–980. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7674529/>.
12. Gorely T., Crank H., Humphreys L., Nawaz S., Tew G.A. «Standing still in the street»: experiences, knowledge and beliefs of patients with intermittent claudication – a qualitative study. *J Vasc Nurs*. 2015;33(1):4–9. <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2014.12.001>.
13. Hamburg N.M., Balady G.J. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease. *Circulation*. 2011;123(1):87–97. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.881888>.
14. Pandey A., Banerjee S., Ngo C., Mody P., Marso S.P., Brilakis E.S. et al. Comparative efficacy of endovascular revascularization versus supervised exercise training in patients with intermittent claudication: meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(7):712–724. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.01.027>.
15. Abaraogu U., Ezenwankwo E., Dall P., Tew G., Stuart W., Brittenden J., Seenan C. Barriers and enablers to walking in individuals with intermittent claudication: a systematic review to conceptualize a relevant and patient-centered program. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0201095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201095>.
16. McDermott M.M., Guralnik J.M., Criqui M.H. Unsupervised exercise and mobility loss in peripheral artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(5). <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001659>.
17. Nordanstig J., Taft C., Hensäter M. Improved quality of life after 1 year with an invasive versus a noninvasive treatment strategy in claudicants: one year results of the Invasive Revascularization or Not in Intermittent Claudication (IRONIC) trial. *J Vasc Surg*. 2015;61(1):280. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.11.050>.
18. Хрыщанович В.Я. Диагностика и лечение заболеваний периферических артерий. *Кардиология в Беларуси*. 2020;12(3):390–408. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.12.3.009>.
19. Khryshchanovich V. Diagnosis and management of peripheral artery diseases. *Cardiology in Belarus*. 2020;12(3):390–408. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2020.12.3.009>.
19. Hess C.N., Norgren L., Ansel G.M., Capell W.H., Fowkes F.G.R., Gottsäter A. et al. Structured review of antithrombotic therapy in peripheral artery disease with a focus on revascularization: A TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) initiative. *Circulation*. 2017;135(25):2534–2555. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.024469>.
20. Sigvant B., Hasvold P., Kragsterman B., Falkenberg M., Johansson S., Thureson M., Nordanstig J. Cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease as an initial or subsequent manifestation of atherosclerotic disease: Results from a Swedish nationwide study. *J Vasc Surg*. 2017;66(2):507–514. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433332/>.
21. Sampson U.K., Fowkes F.G., McDermott M.M., Criqui M.H., Aboyans V., Norman P.E. et al. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart*. 2014;9(1):145–158. <https://doi.org/10.1016/j.ghheart.2013.12.008>.
22. Jones W.S., Baumgartner I., Hiatt W.R., Heizer G., Conte M.S., White C.J. et al. Ticagrelor compared with clopidogrel in patients with prior lower extremity revascularization for peripheral artery disease. *Circulation*. 2017;135(3):241–250. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.025880>.
23. Kokkinidis D.G., Armstrong E.J., Giri J. Balancing weightloss and sarcopenia in elderly patients with peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e013200. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013200>.
24. Brostow D.P., Hirsch A.T., Collins T.C., Kurzer M.S. The role of nutrition and body composition in peripheral arterial disease. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(11):634–643. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.117>.
25. Nosova E.V., Bartel K., Chong K.C., Alley H.F., Conte M.S., Owens C.D., Grenon S.M. Analysis of nutritional habits and intake of polyunsaturated fatty acids in veterans with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2015;20(5):432–438. <https://doi.org/10.1177/1358863X15591088>.
26. Conte M.S., Pomposelli F.B., Clair D.G., Geraghty P.J., McKinsey J.F., Mills J.L. et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg*. 2015;61(3):2S–41S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.009>.
27. Stavroulakis K., Borowski M., Torsello G., Bisdas T. Association between statin therapy and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia in the CRITISCH registry. *J Vasc Surg*. 2017;66(5):1534–1542. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.05.115>.
28. Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
29. Violi F., Toplak H., Bahadori B., Wascher T.C., Green D., Davie D. et al. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329–1339. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3).
30. Franzone A., Piccolo R., Gargiulo G., Ariotti S., Marino M., Santucci A. et al. Prolonged vs short duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with or without peripheral arterial disease: a subgroup analysis of the PRODIGY randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):795–803. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2811>.
31. Bedenis R., Stewart M., Cleanthis M., Robless P., Mikhailidis D.P., Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD003748. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003748.pub4>.
32. Aviado D.M., Porter J.M. Pentoxifylline: a new drug for the treatment of intermittent claudication. Mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse effects. *Pharmacotherapy*. 2019;4(6):297–307. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1984.tb03380.x>.
33. Каторкин С.Е. Значение эндотелиальной протекции при лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен С6 класса и сахарным диабетом 2-го типа. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015;(3):99–105. Режим доступа: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2015/3/12.htm>.
33. Katorkin S.E. Significance of endothelial protection in treatment of patients with class C6 chronic venous disease and type 2 diabetes mellitus. *Angiology and Vascular Surgery*. 2015;(3):99–105. (In Russ.) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2015/3/12.htm>.
34. Кривошеков Е.П., Ельшин Е.Б., Романов В.Е., Аляпышев Г.С., Роднянский Д.В. Пути сохранения конечности в послеоперационном периоде лечения осложненных синдрома диабетической стопы. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(4):33–41. Режим доступа: <http://angiologia.ru/journals/angiolsurgery/2020/4/5.php>.
34. Krivoshechekov E.P., Elshin E.B., Romanov V.E., Alyapyshev G.S., Rodnyansky D.V. Ways of limb preservation in the postoperative period of treatment of complications of diabetic foot syndrome. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(4):33–41. (In Russ.) Available at: <http://angiologia.ru/journals/angiolsurgery/2020/4/5.php>.
35. Ernst E. Chelation therapy for peripheral arterial occlusive disease: a systematic review. *Circulation*. 1997;96(3):1031–1033. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.3.1031>.

36. Wiernsperger N.F. Serotonin, 5-HT₂ receptors, and their blockade by naftidrofuryl: a targeted therapy of vascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;23(3):S37–43. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7517475/>.
37. Сапелкин С.В., Харазов А.Ф. Современные позиции в консервативной терапии пациентов с заболеваниями периферических артерий. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2013;(4):68–73. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/4/030023-12072013413>.
Sapelkin S.V., Kharazov A.F. Advanced position in the conservative treatment of patients with peripheral arterial disease. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2013;(4):68–73. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/4/030023-12072013413>.
38. Schulz E., Gori T., Munzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens Res.* 2011;(34):665–673. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.39>.
39. Majumder K., Chakrabarti S., Davidge S.T., Wu J. Structure and activity study of egg protein ovotransferrin derived peptides (IRW and IQW) on endothelial inflammatory response and oxidative stress. *J Agric Food Chem.* 2013;61(9):2120–2129. <https://doi.org/10.1021/jf3046076>.
40. McGuire J.J., Ding H., Triggle C.R. Endothelium-derived relaxing factors: a focus on endothelium-derived hyperpolarizing factor(s). *Can J Physiol Pharmacol.* 2001;79(6):443–70. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11430583/>.
41. Zachary I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;280(6):C1375–C1386. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.280.6.C1375>.
42. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000;87(10):840–844. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.10.840>.
43. Pacher P., Obrosova I.G., Mabley J.G., Szabó C. Role of nitrosative stress and peroxynitrite in the pathogenesis of diabetic complications. Emerging new therapeutic strategies. *Curr Med Chem.* 2005;12(3):267–275. <https://doi.org/10.2174/0929867053363207>.
44. Akpaffiong M.J., Taylor A.A. Antihypertensive and vasodilator actions of antioxidants in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 1998;11(12):1450–1460. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(98\)00183-6](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(98)00183-6).
45. Watanabe Y., Watanabe K., Kobayashi T., Saito Y., Fujioka D., Nakamura T. et al. Chronic depletion of glutathione exacerbates ventricular remodeling and dysfunction in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res.* 2013;97(2):282–292. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs333>.
46. Kugiyama K., Miyao Y., Sakamoto T., Kawano H., Soejima H., Miyamoto S. et al. Glutathione attenuates coronary constriction to acetylcholine in patients with coronary spastic angina. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(1):H264–H271. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.1.H264>.
47. Majumder K., Chakrabarti S., Davidge S.T., Wu J. Structure and activity study of egg protein ovotransferrin derived peptides (IRW and IQW) on endothelial inflammatory response and oxidative stress. *J Agric Food Chem.* 2013;61(9):2120–2129. <https://doi.org/10.1021/jf3046076>.
48. Udenigwe C.C., Aluko R.E. Multifunctional cationic peptide fractions from flaxseed protein hydrolysates. *Plant Foods Hum Nutr.* 2012;67(1):1–9. <https://doi.org/10.1007/s11130-012-0275-3>.
49. Ballard K.D., Bruno R.S., Seip R.L. et al. Acute ingestion of a novel whey-derived peptide improves vascular endothelial responses in healthy individuals: a randomized, placebo controlled trial. *Nutr J.* 2009;(8):34. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-8-34>.
50. Tousoulis D., Charakida M., Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease. *Heart.* 2006;92(4):441–444. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.066936>.
51. Huang W., Chakrabarti S., Majumder K., Jiang Y., Davidge S.T., Wu J. Egg-derived peptide IRW inhibits TNF- α -induced inflammatory response and oxidative stress in endothelial cells. *J Agric Food Chem.* 2010;58(20):10840–10846. <https://doi.org/10.1021/jf102120c>.
52. Nakamura T., Mizutani J., Ohki K., Yamada K., Yamamoto N., Takeshi M., Takazawa K. Casein hydrolysate containing Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro improves central blood pressure and arterial stiffness in hypertensive subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* 2011;219(1):298–303. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.007>.
53. Ringseis R., Götze V., Eder K. Tripeptides from dietary proteins inhibit TNF- α -induced monocyte adhesion to human aortic endothelial cells. *Regul Pept.* 2009;154(1–3):91–96. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2008.10.009>.
54. Majumder K., Chakrabarti S., Morton J.S., Panahi S., Kaufman S., Davidge S.T., Wu J., Egg-derived tri-peptide IRW exerts antihypertensive effects in spontaneously hypertensive rats. *PLoS ONE.* 2013;8(11):e82829. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082829>.
55. Yu Z., Yin Y., Zhao W., Chen F., Liu J. Antihypertensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitory peptide RVPSL on spontaneously hypertensive rats by regulating gene expression of the renin-angiotensin system. *J Agric Food Chem.* 2014;62(4):912–917. <https://doi.org/10.1021/jf405189y>.
56. Sipola M., Finckenberg P., Vapaatalo H., Pihlanto-Leppälä A., Korhonen H., Korpela R., Nurminen M.L. Alpha-lactophin and beta-lactophin improve arterial function in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 2002;71(11):1245–1253. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01793-9](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01793-9).
57. Demidova-Rice T.N., Geevarghese A., Herman I.M. Bioactive peptides derived from vascular endothelial cell extracellular matrices promote microvascular morphogenesis and wound healing in vitro. *Wound Repair Regen.* 2011;19(1):59–70. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2010.00642.x>.
58. Raiter A., Weiss C., Bechor Z., Ben-Dor I., Battler A., Kaplan B., Hardy B. Activation of GRP78 on endothelial cell membranes by an ADAM15-derived peptide induces angiogenesis. *J Vasc Res.* 2010;47(5):399–411. <https://doi.org/10.1159/000281580>.
59. Raiter A., Bechor Z., Kleiman M., Leshem-Lev D., Battler A., Hardy B. Angiogenic peptides improve blood flow and promote capillary growth in a diabetic and ischaemic mouse model. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40(3):381–388. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.02.003>.
60. Vo T.S., Kim S.K. Down-regulation of histamine-induced endothelial cell activation as potential anti-atherosclerotic activity of peptides from *Spirulina maxima*. *Eur J Pharm. Sci.* 2013;(50):198–207. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.07.001>.
61. Кузник Б.И., Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х. Полипептидный комплекс сосудов и его роль в регуляции физиологических функций при возрастной патологии. *Успехи геронтологии.* 2019;32(1–2):174–179. Режим доступа: https://khavinson.info/assets/files/russ/2019-kuznik_ryzhak.pdf.
Kuznik B.I., Ryzhak G.A., Khavinson V.K. Polypeptide vessel complex and its role in physiology function regulation in aging pathology. *Advances in Gerontology.* 2019;32(1–2):174–179. (In Russ.) Available at: https://khavinson.info/assets/files/russ/2019-kuznik_ryzhak.pdf.
62. Соколова И.Б., Сергеев И.В., Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х. Влияние пептидного биорегулятора сосудов на микроциркуляцию в коре головного мозга у старых крыс. *Успехи геронтологии.* 2016;29(2):291–296. Режим доступа: <https://khavinson.info/assets/files/russ/2016-sokolova.pdf>.

Sokolova I.B., Sergeev I.V., Ryzhak G.A., Khavinson V.K. The effect of vascular peptide bioregulator on the microcirculation in the brain cortex of old rats. *Advances in Gerontology*. 2016;29(2):291–296. (In Russ.) Available at: <https://khavinson.info/assets/files/russ/2016-sokolova.pdf>.

63. Соколова И.Б., Сергеев И.В., Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х., Козина Л.С. Влияние пептидного биорегулятора сосудов на микроциркуляцию в коре головного мозга старых крыс с артериальной гипертензией. *Успехи геронтологии*. 2017;30(4):534–537. Режим доступа: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2017-30-04.pdf.

Sokolova I.B., Sergeev I.V., Ryzhak G.A., Khavinson V.K., Kozina L.S. Effects of vascular peptide bioregulator on cerebral microcirculation of old hypertensive rats. *Advances in Gerontology*. 2017;30(4):534–537. (In Russ.) Available at: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2017-30-04.pdf.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Кривошеков Е.П., Каторкин С.Е.**

Написание текста – **Ельшин Е.Б., Кушнарчук М.Ю.**

Сбор и обработка материала – **Ельшин Е.Б., Кушнарчук М.Ю., Кривошеков Е.П.**

Редактирование – **Каторкин С.Е.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Кривошеков Е.П., Каторкин С.Е.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Evgeny P. Krivoshchekov, Sergey E. Katorkin**

Text development – **Evgeny B. Elshin, Mikhail Y. Kushnarchuk**

Collection and processing of material – **Evgeny B. Elshin, Mikhail Y. Kushnarchuk, Evgeny P. Krivoshchekov**

Editing – **Sergey E. Katorkin**

Approval of the final version of the article – **Evgeny P. Krivoshchekov, Sergey E. Katorkin**

Информация об авторах:

Каторкин Сергей Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной хирургии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; s.e.katorkin@samsmu.ru

Кривошеков Евгений Петрович, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургии Института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; walker02@mail.ru

Ельшин Евгений Борисович, заведующий приемным отделением стационара, врач-хирург отделения гнойной хирургии, Самарская городская клиническая больница №8; 443035, Россия, Самара, ул. Мирная, д. 169; ebels@mail.ru

Кушнарчук Михаил Юрьевич, врач сердечно-сосудистой хирургии отделения сосудистой хирургии клиники госпитальной хирургии, ассистент кафедры госпитальной хирургии, Самарский государственный медицинский университет; 443089, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; m.kushnarchuk@outlook.com

Information about the authors

Sergey E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department and Hospital Surgery Clinic, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443089, Russia; s.e.katorkin@samsmu.ru

Evgeny P. Krivoshchekov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Surgery of the Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; walker02@mail.ru

Evgeny B. Elshin, Head of the Reception Department of the Hospital, Surgeon of the Department of Purulent Surgery, Samara City Clinical Hospital No. 8; 169, Mirnaya St., Samara, 443035, Russia; ebels@mail.ru

Mikhail Yu. Kushnarchuk, Cardiovascular Surgeon, the Department of Vascular Surgery of the Department and Clinic of Hospital Surgery, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; m.kushnarchuk@outlook.com