

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ65383>

Генетические предикторы неблагоприятного течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей

Р.Е. Калинин¹, И.А. Сучков¹, А.А. Чобанян¹, А.А. Никифоров¹, Е.И. Шумская¹¹Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

Цель. Определение влияния полиморфизма –250G>A в гене LIPC и –1607insG в гене MMP-1 на течение облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 76 человек. В I группу (n = 34) были включены пациенты с неблагоприятным (прогрессирующим) типом течения ОААНК, у которых развилась критическая ишемия нижних конечностей в течение 5 лет от начала заболевания. Во II группу (n = 34) включались пациенты с условно благоприятным (не прогрессирующим) типом течения, у которых в течение 5 лет от начала заболевания критическая ишемия нижних конечностей не развивалась, а степень хронической ишемии не прогрессировала. В качестве контрольной группы (n = 8) были включены здоровые добровольцы без признаков атеросклероза во всех сосудистых бассейнах. Пациентам проводилось генотипирование полиморфизмов LIPC-250G>A и MMP-1-1607insG. Оценивалось различие наблюдаемых и ожидаемых частот по критерию χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие.

Результаты. При исследовании полиморфизма –250G>A гена LIPC выявлены статистически значимые (p = 0,013) различия наблюдаемых и ожидаемых частот при сравнении групп пациентов с ОААНК и здоровых добровольцев. При оценке I и II группы также выявлены различия наблюдаемых и ожидаемых частот (p = 0,004). Гетерозиготное носительство (генотип GA) ассоциируется с повышенным риском развития неблагоприятного течения ОААНК. Отношение рисков = 2,133 с 95% доверительным интервалом 1,214–3,748. При анализе полиморфизма –1607insG гена MMP1 получены статистически незначимые данные как при сравнении I и II групп (p = 0,128), так и при сравнении групп пациентов с ОААНК со здоровыми добровольцами (p = 0,38).

Выводы. Гетерозиготное носительство LIPC –250G>A ассоциируется с повышенным риском развития неблагоприятного типа течения ОААНК. Исследование данного полиморфизма может быть использовано у пациентов с впервые выявленным атеросклерозом артерий нижних конечностей с целью определения прогноза течения заболевания, особенно у молодых пациентов с ранней манифестацией и у лиц с отягощенным наследственным анамнезом. Полиморфизм –1607insG гена MMP1 не продемонстрировал влияния на течение ОААНК.

Ключевые слова: атеросклероз; критическая ишемия; прогнозирование течения заболевания; генетические предикторы; полиморфизм; LIPC-250G>A; MMP-1-1607insG

Как цитировать:

Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А., Никифоров А.А., Шумская Е.И. Генетические предикторы неблагоприятного течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021. Т. 29. № 2. С. 251–256. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ65383>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ65383>

Genetic predictors of an unfavorable course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries

Roman E. Kalinin¹, Igor A. Suchkov¹, Artem A. Chobanyan¹, Alexander A. Nikiforov¹, Evgeniya I. Shumskaya¹

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

AIM: This study aimed to determine the influence of $-250G>A$ polymorphism in the LIPC gene and $-1607insG$ in the MMP-1 gene on the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries (OALLA).

MATERIALS AND METHODS: Seventy-six individuals were included in this study. In the first group ($n = 34$), patients with an unfavorable (progressive) course of OALLA and developed critical ischemia of the lower limbs within 5 years from the onset of the disease were included. In the second group ($n = 34$), patients with a conventionally favorable (non-progressive) course but did not develop critical ischemia of the lower limbs within 5 years from the onset of the disease and did not have a progressive degree of chronic ischemia. In the control group, healthy volunteers ($n = 8$) without signs of atherosclerosis in all vascular pools were included. In all the patients, LIPC- $250G>A$ and MMP-1- $1607insG$ were genotyped. The difference in the observed and expected frequencies was evaluated via a Pearson χ^2 test with correction for likelihood.

RESULTS: Significant differences ($p = 0.013$) in the $-250G>A$ polymorphism of the LIPC gene were found between the observed and expected frequencies compared with those in patients with OALLA and healthy volunteers. The assessment of the first and second groups revealed differences in the observed and expected frequencies ($p = 0.004$). Heterozygous carriage (GA genotype) was associated with an increased risk of the development of the unfavorable course of OALLA (hazard ratio = 2.133 with 95% confidence interval = 1.214–3.748). In the analysis of the $-1607insG$ polymorphism of the MMP-1 gene, statistically insignificant data were obtained compared between the first and second groups ($p = 0.128$) and between the groups of patients with OALLA and healthy volunteers ($p = 0.38$).

CONCLUSIONS: The heterozygous carrier of LIPC $-250G>A$ was associated with an increased risk of an unfavorable OALLA course. This research on this polymorphism could be applied to patients with the newly diagnosed atherosclerosis of the arteries of the lower extremities to determine the prognosis of the disease course, especially in young patients with early manifestation and individuals with a burdened hereditary history. The $-1607insG$ polymorphism of the MMP-1 gene had no effect on the course of OALLA.

Keywords: atherosclerosis; critical ischemia; disease course prediction; genetic predictors; polymorphism; LIPC- $250G>A$; MMP-1- $1607insG$

To cite this article:

Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanyan AA, Nikiforov AA, Shumskaya EI. Genetic predictors of an unfavorable course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(2):251–256. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ65383>

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) является тяжелым, многофакторным заболеванием, в ряде случаев с неблагоприятным исходом — развитием критической ишемии и ампутацией конечности. Совершенствование реконструктивно-восстановительных операций, прогресс эндоваскулярных технологий в подавляющем большинстве случаев позволяет разрешить ишемию. Однако, проблема прогрессирования атеросклероза как системного заболевания остается нерешенной [1].

В своем клиническом течении ОААНК достаточно разнообразен: в ряде случаев заболевание протекает бессимптомно, что существенно затрудняет своевременность выявления. *Переменяющаяся хромота* — наиболее распространенное проявление заболевания, которое можно считать условно благоприятным типом течения. Развитие же *критической ишемии нижних конечностей* (КИНК) является неблагоприятным предиктором, как для сохранения конечности, так и для жизни пациента [2]. Риск смерти у пациентов с КИНК составляет 25%, а риск высокой ампутации в первый год развития КИНК несмотря на получение адекватной ангиохирургической помощи достигает 30% [3]. Также стоит считать неблагоприятным типом течения ОААНК развитие *острой артериальной непроходимости* с клиникой острой ишемии конечности.

С точки зрения долгосрочного прогнозирования течения любых заболеваний наиболее актуальными являются генетические исследования [4]. На сегодняшний день в данной области проделан огромный шаг вперед, однако тест-систем для прогнозирования течения ОААНК не существует.

Исследования полиморфизма $-250G>A$ гена печеночной липазы (LIPC) показали взаимосвязь с повышенным уровнем инсулина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, что является, в свою очередь, фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза [5]. E. A. Vil'ns, et al. (2012) зарегистрировали нарушения липидного обмена у мужчин, ассоциированные с носительством аллеля A данного полиморфизма [6]. P. Valdivielso, et al. (2007) было отмечено, что патологический аллель A полиморфизма $-250G>A$ гена LIPC является предрасполагающим фактором развития ОААНК у пациентов с сахарным диабетом [7].

Длительное время изучается влияние на течение различных заболеваний матриксных металлопротеиназ, относящихся к семейству коллагеназ. Публикаций посвящены влиянию данных ферментов на состояние соединительной ткани [8,9]. Имеются данные об их разрушающем воздействии на фиброзную покрышку атеросклеротических бляшек, приводящем к её разрыву, следовательно, тромбозу артерии с развитием клиники острого коронарного синдрома [10]. В работе Д. Е. Иванощука, и др. (2018) было определено повышение концентрации MMP-1 в нестабильных атеросклеротических бляшках [11]. Анализ литературы показал,

что полиморфизм $-1607insG$ гена MMP-1 ранее не изучался в проекции ОААНК.

Цель — изучение влияния полиморфизма $250G>A$ в гене LIPC и $1607insG$ в гене MMP-1 на течение облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клинических базах кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. Лабораторная часть исследования выполнена на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России.

В исследовании приняли участие 76 человек.

В **I группе** ($n = 34$) были включены пациенты с неблагоприятным (прогрессирующим) типом течения ОААНК, у которых развилась КИНК в течение 5 лет от начала заболевания.

Во **II группе** ($n = 34$) включались пациенты с условно благоприятным (не прогрессирующим) типом течения, у которых в течение 5 лет от начала заболевания КИНК не развивалась, а степень хронической ишемии не прогрессировала.

В качестве **контрольной группы** ($n = 8$) в исследование были включены здоровые добровольцы без признаков атеросклероза во всех сосудистых бассейнах.

Исследуемым пациентам были проведены следующие диагностические исследования: ультразвуковая доплерография с определением лодыжечно-плечевого индекса, ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей и брахиоцефальных артерий, ангиография (по показаниям). Лечение пациентов осуществлялось согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей 2019 г. [12]. Характеристика пациентов по уровню окклюзионно-стенотического поражения артерий нижних конечностей представлена в таблице 1.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на программном обеспечении Statistica 13.0 (Stat Soft Inc., США). Оценивались: различие наблюдаемых и ожидаемых частот по критерию χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, Критерий Крамера V, относительный риск (ОР), 95% доверительный интервал (ДИ) для ОР. Критический уровень статистической значимости различия сравниваемых показателей принимался $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика исследуемых пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей по уровню окклюзионно-стенотического поражения артерий нижних конечностей, n (доля в группе)

Уровень поражения артериального русла нижних конечностей	Аорто-подвздошный сегмент	Подвздошно-бедренный сегмент	Бедренно-подколенный сегмент
I группа (n = 34)	3 (0,09)	8 (0,24)	23 (0,68)
II группа (n = 34)	4 (0,12)	9 (0,26)	21 (0,62)
Всего	7 (0,10)	17 (0,25)	44 (0,65)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полиморфизма –1607insG гена MMP-1, различия наблюдаемых и ожидаемых частот по критерию χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие оказались статистически незначимы, как при сравнении I и II групп ($p = 0,128$), так и при сравнении I и II групп в совокупности ($n = 68$) со здоровыми добровольцами ($p = 0,38$, табл. 2).

При анализе полиморфизма –250 G>A гена LIPC выявлены статистически значимые различия наблюдаемых и ожидаемых частот при сравнении групп пациентов с ОААНК и здоровых добровольцев по критерию χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие ($p = 0,013$, табл. 3); связь по критерию Крамера V положительная (+0,335). При оценке I и II группы по критерию χ^2 Пирсона также выявлены значимые различия наблюдаемых и ожидаемых частот ($p = 0,004$, табл. 3); связь по критерию Фи положительная (+0,354).

Таблица 2. Частота распределения генотипов MMP1-1607insG в исследуемых группах, n (доля в группе)

Исследуемая группа	Пациентов в группе с генотипом			p
	1G/1G	1G/2G	2G/2G	
I группа (n = 34)	6 (0,18)	22 (0,65)	6 (0,18)	0,128 ¹
II группа (n = 34)	12 (0,35)	14 (0,41)	8 (0,24)	
Контрольная группа (n = 8)	2 (0,25)	4 (0,50)	2 (0,25)	0,38 ²

Примечания: ¹ — статистическая значимость различий между группами I и II, ² — статистическая значимость различий между группами I и II в совокупности ($n = 68$) со здоровыми добровольцами

Таблица 3. Частота распределения генотипов LIPC –250 G>A в исследуемых группах, n (доля в группе)

Исследуемая группа	Пациентов в группе с генотипом			p
	GG	GA	AA	
I группа (n = 34)	10 (0,29)	24 (0,71)	0	0,004 ^{1,2}
II группа (n = 34)	22 (0,65)	12 (0,35)	0	
Контрольная группа (n = 8)	4 (0,50)	4 (0,50)	0	0,013 ³

Примечания: ¹ — OR = 2,133, 95% ДИ 1,214–3,748, ² — статистическая значимость различий между группами I и II, ³ — статистическая значимость различий между группами I и II в совокупности ($n = 68$) со здоровыми добровольцами

Переходя к обсуждению полученных данных необходимо отметить, что по данным Y. Chahirou, et al. (2018), печеночная липаза — ключевой фермент в метаболизме липопротеидов высокой плотности — также принимает участие в образовании более атерогенной фракции — липопротеидов низкой плотности [13].

В литературе описана взаимосвязь полиморфизма –250G>A и развития инсулинорезистентности и повышения уровня инсулина, что является еще одним важным фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза [6,14]. В работе W. Bakker, et al. (2009), посвященной определению роли гипергликемии,

инсулинорезистентности и ожирения в развитии дисфункции эндотелия, было показано, что снижение активности печеночной липазы может приводить к прогрессированию атеросклеротического процесса [15]. Данный факт подтверждают результаты нашего исследования — у пациентов с неблагоприятным типом течения ОААНК (I группа) преваляло носительство патологического аллеля А в полиморфизме –250 G>A гена LIPC.

Более раннее исследование P. Valdivielso, et al. (2008), посвященное данному полиморфизму, показало снижение активности печеночной липазы у лиц с сахарным диабетом и носительством аллеля А, однако, у лиц без диабета данный факт не изучался [7]. Гетерозиготное носительство (генотип GA) ассоциируется с повышенным риском развития неблагоприятного течения ОААНК (по нашим данным, OR = 2,133 с 95% ДИ 1,214–3,748).

Гомозигота по первой аллели (генотип GG) является нормой. Согласно результатам нашего исследования, данный генотип достоверно чаще встречался у пациентов с условно благоприятным течением ОААНК (II группа).

ВЫВОДЫ

1. Гетерозиготное носительство LIPC –250 G>A ассоциируется с повышенным риском развития неблагоприятного типа течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Полагаем, что исследование данного полиморфизма может быть использовано у пациентов с впервые выявленным атеросклерозом артерий нижних конечностей с целью определения прогноза течения заболевания, особенно у молодых пациентов с ранней манифестацией и у лиц с отягощенным наследственным анамнезом.

2. Полиморфизм –1607insG гена MMP1 достоверно не оказывает влияния на течение облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Бюджет Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

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

Вклад авторов: Калинин Р.Е., Сучков И.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование, Никифоров А.А., Шумская Е.И. — выполнение генетического исследования и анализ результатов, Чобанян А.А. — анализ литературных источников, сбор и обработка клинических данных, статистическая обработка, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., и др. Сравнение цитотоксичности синтетических сосудистых протезов in vitro // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28, №2. С. 183–192. doi: 10.23888/PAVLOVJ2020282183-192
2. Dua A., Lee C.J. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia // Techniques in Vascular and Interventional Radiology. 2016. Vol. 19, № 2. P. 91–95. doi: 10.1053/j.tvir.2016.04.001
3. Adam D.J., Bradbury A.W. TASC II Document on the Management of Peripheral Arterial Disease // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2007. Vol. 33. № 1. P. 1–2. doi: 10.1016/j.ejvs.2006.11.008
4. Калинин Р.Е., Егоров А.А., Сучков И.А., и др. Влияние генетических полиморфизмов на функционирование постоянного сосудистого доступа у пациентов на диализе // Ангиология и сосудистая хирургия. 2019. Т. 25, № 1. С. 40–44. doi: 10.33529/angio2019105
5. Стародубова Ю.Н., Осипова И.В. Особенности дислипидемии и длительность ревматоидного артрита у женщин // Атеросклероз. 2017. Т. 13, № 3. С. 33–42.
6. Вильмс Е.А., Долгих Т.И., Турчанинов Д.В. Распространенность полиморфизмов генов, ассоциированных с социально-значимыми мультифакториальными заболеваниями, у населения г. Омска // Медицинский альманах. 2012. № 3 (22). С. 169–172.
7. Valdivielso P., Ariza M.J., de la Vega-Román C., et al. Association of the –250G/A promoter polymorphism of the hepatic lipase gene with the risk of peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients // Journal of Diabetes and its Complications. 2008. Vol. 22, № 4. P. 273–277. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2007.06.011
8. Джазаева М.Б., Гладких Н.Н., Решетников В.А., и др. Матриксные металлопротеиназы: значение в ремоделировании сердца у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13, № 4. С. 576–580. doi: 10.14300/mnnc.2018.13108
9. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S., et al. Application of Magnesium Drugs and Their Influence on the Indicators of Connective Tissue Dysplasia in Patients with Varicose Veins // Novosti Khirurgii. 2018. Vol. 26, № 1. P. 51–59. doi: 10.18484/2305-0047.2018.1.51
10. Lin J., Kakkar V., Lu X. Impact of matrix metalloproteinases on atherosclerosis // Current Drug Targets. 2014. Vol. 15, № 4. P. 442–453. doi: 10.2174/1389450115666140211115805
11. Иваношук Д.Е., Рагино Ю.И., Шахтштейндер Е.В., и др. Анализ дифференциальной экспрессии матриксных металлопротеиназ в стабильной и нестабильной атеросклеротических бляшках методом полногеномного секвенирования РНК: пилотное исследование // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 8. С. 52–58. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-52-58
12. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М.; 2019. Доступно по: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. Ссылка активна на 26 апреля 2021.
13. Chahirou Y., Mesfioui A., Ouichou A., и др. Адипонины: механизмы метаболических и поведенческих расстройств // Ожирение и метаболизм. 2018. Т. 15, № 3. С. 14–20. doi: 10.14341/OMET9430
14. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А. Перспективы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, № 2. С. 274–282. doi: 10.23888/HMJ201972274-282
15. Bakker W., Eringa E.C., Sipkema P., et al. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity // Cell and Tissue Research. 2009. Vol. 335, № 1. P. 165–189. doi: 10.1007/s00441-008-0685-6

REFERENCES

- Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, et al. Comparison of cytotoxicity of vascular prostheses *in vitro*. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(2):183-92. (In Russ). doi: 10.23888/PAVLOVJ2020282183-192
- Dua A, Lee CJ. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2016;19(2):91-5. doi: 10.1053/j.tvir.2016.04.001
- Adam DJ, Bradbury AW. TASC II Document on the Management of Peripheral Arterial Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007;33(1):1-2. doi: 10.1016/j.ejvs.2006.11.008
- Kalinin RE, Egorov AA, Suchkov IA, et al. Effect of genetic polymorphisms on functioning of a permanent vascular access in patients on dialysis. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(1):40-4. (In Russ). doi: 10.33529/angio2019105
- Starodubova YuN, Osipova IV. Characteristics of dyslipidemia and the duration of rheumatoid arthritis in women. *Atherosclerosis*. 2017;13(3):33-42. (In Russ).
- Vilms EA, Dolgikh TI, Turchaninov DV. The prevalence of polymorphisms of genes, associated with socially significant multifactor diseases of Omsk population. *Medical Almanac*. 2012;(3):169-72. (In Russ).
- Valdivielso P, Ariza MJ, Vega-Román C, et al. Association of the -250G/A promoter polymorphism of the hepatic lipase gene with the risk of peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2008;22(4):273-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2007.06.011
- Djazaeva MB, Gladkikh NN, Reshetnikov VA, et al. Matrix metalloproteinases: role in cardiac remodeling in patients with connective tissue dysplasia. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(4):576-80. (In Russ). doi: 10.14300/mnnc.2018.13108
- Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, et al. Application of Magnesium Drugs and Their Influence on the Indicators of Connective Tissue Dysplasia in Patients with Varicose Veins. *Novosti Khirurgii*. 2018;26(1):51-9. doi: 10.18484/2305-0047.2018.1.51
- Lin J, Kakkar V, Lu X. Impact of matrix metalloproteinases on atherosclerosis. *Current Drug Targets*. 2014;15(4): 442-53. doi: 10.2174/1389450115666140211115805
- Ivanoschuk DE, Ragino Yul, Shakhthshneider EV, et al. Analysis of differential expression of matrix metalloproteinases in stable and unstable atherosclerotic lesions by a method of full genome sequencing of RNA: pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):52-8. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-52-58
- Natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zabolevaniy arteriy nizhnikh konechnostey*. Moscow; 2019. Available at: http://www.angiology.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. Accessed: 2021 April 26. (In Russ).
- Chahirou Y, Mesfioui A, Ouichou A, et al. Adipokines: mechanisms of metabolic and behavioral disorders. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(3):14-20. (In Russ). doi: 10.14341/OMET9430
- Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanyan AA. Prospects for forecasting the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):274-82. (In Russ). doi: 10.23888/HMJ201972274-282
- Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, et al. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell and Tissue Research*. 2009;335(1):165-89. doi: 10.1007/s00441-008-0685-6

ОБ АВТОРАХ

Роман Евгеньевич Калинин — д.м.н., профессор, зав. кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Игорь Александрович Сучков — д.м.н., профессор, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

***Артём Александрович Чобанян** — аспирант кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8129-5976>
e-mail: artaleksandrovich@gmail.com

Александр Алексеевич Никифоров — к.м.н., зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7364-7687>

Евгения Игоревна Шумская — ассистент кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.

AUTHORS INFO

Roman E. Kalinin — MD, Dr.Sci.(Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular, X-Ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Igor A. Suchkov — MD, Dr.Sci.(Med.), Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, X-Ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

***Artem A. Chobanyan** — PhD-Student of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8129-5976>
e-mail: artaleksandrovich@gmail.com

Alexander A. Nikiforov — MD, Cand.Sci.(Med.), Head of the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7364-7687>

Evgeniya I. Shumskaya — Assistant of the Department of Histology, Pathological Anatomy and Medical Genetics, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.