



Генетические аспекты прогнозирования результатов лечения больных атеросклерозом артерий нижних конечностей

Рыбачков В.В. , Кабанов Е.Н. , Шемякина Е.Н. , Дряженков И. Г. 

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Причины неудовлетворительных результатов лечения атеросклеротических заболеваний артерий нижних конечностей связаны не только с ограниченными возможностями консервативных и оперативных методов лечения, но и с отсутствием объективных критериев, позволяющих прогнозировать течение данной патологии и эффективность планируемых лечебных мероприятий. **Цель исследования.** Улучшение результатов лечения больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей на основании прогнозирования эффективности консервативного и оперативного лечения с учётом генетического полиморфизма. **Материалы и методы.** Проведён анализ результатов лечения и специально проведённых исследований у 226 пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей в возрасте от 40 до 89 лет. Средний возраст составил 66,7 лет. Мужчин было 157 (69,5%), женщин — 69 (30,5%). Стандартные методы исследования были направлены на определение биохимического статуса и оценку состояния артериального кровотока пациентов. Генетические исследования 17 генов в сыворотке крови больных проводились с помощью метода полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Выявлено, что клиническую значимость имеют гены, кодирующие элементы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (гены ангиотензиногена AGT:704 и AGT:521, рецептора к ангиотензину II AGTR1:1166 и AGTR2:1675, альдостерон-синтазы CYP11B2); гены, регулирующие внутриклеточный ионный гомеостаз (G-протеин бета-3 субъединица GNB3, альфа-аддуктин ADD1: 1378); гены, определяющие структуру эндотелиальной NO-синтазы (NOS3:894 и NOS3:786); гены гемостаза (F5 фактора Лейдена, протромбина F2, ингибитора активатора плазминогена PAI-1, тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb/IIIa, фибриногена FGB); гены цитохрома P-450 CYP2D6 и CYP2C9; гены гликопротеина P MDR1. Установлена зависимость генного полиморфизма от уровня окклюзии и стадии заболевания. С целью определения возможностей прогнозирования эффективности лечебных мероприятий проведена сравнительная оценка показателей генетического тестирования в зависимости от результата консервативной терапии и оперативного лечения. **Выводы.** Генетический полиморфизм предопределяет прогрессирование облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и ассоциирован с эффективностью консервативных и хирургических лечебных мероприятий. Применение генетического тестирования с использованием методов многомерной статистики позволяет прогнозировать эффективность реконструктивных операций у больных с хронической ишемией нижних конечностей с учётом не только клинико-лабораторных и инструментальных данных, но и на основании изменения полиморфизма генов.

Ключевые слова: атеросклероз артерий нижних конечностей; полиморфизм генов; прогнозирование результатов лечения; фармакогенетика

Для цитирования: Рыбачков В.В., Кабанов Е.Н., Шемякина Е.Н., Дряженков И.Г. Генетические аспекты прогнозирования результатов лечения больных атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(3):52–58. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0024>

Поступила: 10.08.2023 г. Принята: 15.08.2023 г. Опубликовано: 10.09.2023 г.

Genetic aspects of predicting the results of treatment of patients with atherosclerosis of the arteries of the lower extremities

V. V. Rybachkov , E. N. Kabanov , E. N. Shemyakina , I. G. Dryazhenkov 

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Relevance. The reasons for the unsatisfactory results of treatment of atherosclerotic diseases of the arteries of the lower extremities are associated not only with the limited possibilities of conservative and operative methods of treatment, but also with the lack of objective criteria that allow predicting the course of this pathology and the effectiveness of planned therapeutic measures. **The purpose of the study.** Improving the results of treatment of patients with atherosclerosis of the arteries of the lower extremities on the basis of predicting the effectiveness of conservative and surgical treatment, taking into account genetic polymorphism. **Materials and methods.** The results of treatment and specially conducted studies were analyzed in 226 patients with atherosclerosis of the arteries of the lower extremities aged 40 to 89 years. The median age was 66.7 years. There were 157



males (69.5%) and 69 females (30.5%). Standard research methods were aimed at determining the biochemical status and assessing the state of arterial blood flow of patients. Genetic studies of 17 genes in the blood serum of patients were carried out using the polymerase chain reaction method. **Results.** It was revealed that the genes encoding elements of the renin-angiotensin-aldosterone system (angiotensinogen genes AGT:704 and AGT:521, angiotensin II receptor AGTR1:1166 and AGTR2:1675, aldosterone synthetase CYP11B2) have clinical significance; genes regulating intracellular ion homeostasis (G protein beta-3 subunit GNB3, alpha-adducin ADD1:1378); genes determining the structure of endothelial NO synthase (NOS3:894 and NOS3:786); hemostasis genes (F5 Leiden factor, prothrombin F2, plasminogen activator inhibitor PAI-1, platelet receptor fibrinogen GPIIb/IIIa, fibrinogen FGB); cytochrome P-450 CYP2D6 and CYP2C9 genes; genes of glycoprotein P MDR1. The dependence of gene polymorphism on the level of occlusion and the stage of the disease has been established. In order to determine the possibilities of predicting the effectiveness of therapeutic measures, a comparative assessment of the indicators of genetic testing was carried out, depending on the result of conservative therapy and surgical treatment. **Conclusions.** Genetic polymorphism determines the progression of obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities and is associated with the effectiveness of conservative and surgical therapeutic measures. The use of genetic testing using methods of multidimensional statistics makes it possible to predict the effectiveness of reconstructive operations in patients with chronic lower limb ischemia, taking into account not only clinical, laboratory and instrumental data, but also on the basis of changes in gene polymorphism.

Keywords: atherosclerosis of the arteries of the lower extremities; gene polymorphism; prediction of treatment results; pharmacogenetics

For citation: Rybachkov VV, Kabanov EN, Shemyakina EN, Dryazhenkov IG. Genetic aspects of predicting the results of treatment of patients with atherosclerosis of the arteries of the lower extremities. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(3):52–58. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0024>

Received: 10.08.2023. **Accepted:** 15.08.2023. **Published:** 10.09.2023.

Актуальность

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) является одним из частых локальных проявлений генерализованного атеросклероза. Периферический тип с преимущественным поражением артерий нижних конечностей составляет около 20% от всей сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на расширение спектра консервативных мероприятий и внедрение новых методов хирургической коррекции при ОААНК, прогрессирующая хроническая ишемия нижних конечностей остаётся частой причиной вынужденных ампутаций конечностей, инвалидизации и летальных исходов среди данного контингента больных. Клиническое течение хронических окклюзионных заболеваний артерий нижних конечностей во многом определяется выраженностью сопутствующей сосудистой патологии. Более половины больных в течение первых 5 лет после выявления атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей умирает от инфаркта и инсульта. Причины неудовлетворительных результатов связаны не только с ограниченными возможностями консервативных и оперативных методов лечения, но и с отсутствием объективных критериев, позволяющих прогнозировать течение данной патологии и эффективность планируемых лечебных мероприятий. С учётом положительного опыта по применению генетического тестирования при различной сердечно-сосудистой патологии представилось перспективным изучение генетических особенностей пациентов с ОААНК, определение клинической значимости полиморфизма генов, оценка его влияния на течение заболевания и разработка прогностических критериев для выбора наиболее эффективной индивидуальной программы лечения пациента [1-7].

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей на основании прогнозирования эффективности консервативного и оперативного лечения с учётом генетического полиморфизма.

Материалы и методы

Основу работы составили клинические наблюдения и специально проведённые исследования у 226 пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей в возрасте от 40 до 89 лет. Средний возраст составил 66,7 лет. Мужчин было 157 (69,5%), женщин — 69 (30,5%). Длительность наблюдений в 53% случаев составила до 5 лет. Степень хронической ишемии определялась по классификации Фонтейна-Покровского. I степень была выявлена у 42 больных (19%), II А степень диагностирована у 32 и II Б у 87 человек (14 и 38% всех наблюдений, соответственно), III степень у 36 (16%) и IV степень у 29 (13%) пациентов.

Состояние артериального кровотока и уровень поражения артерий нижних конечностей подтверждались при помощи ультразвукового дуплексного ангиосканирования (УЗДС), по результатам которого преимущественно аорто-подвздошный уровень окклюзии артериального русла определён у 31 (14%) пациента, бедренно-подколенный у 109 (48%) больных, подколенно-берцовый у 86 (38% обследованных). Среди пациентов с аорто-подвздошным и бедренно-подколенным уровнем окклюзионно-стенотического процесса преобладали больные со IIБ стадией ишемии конечностей (61 и 44% соответственно). При подколенно-берцовом типе поражения в 46% наблюдений определена I стадия ишемии.

Сопутствующая сердечно-сосудистая патология была выявлена у 75,2% пациентов. Артериальная гипертензия выявлена у 161 (71%) пациента, острое нарушение мозгового кровообращения ранее перенесли 19 (8%) больных. Сочетание гипертонической болезни с ишемической болезнью сердца наблюдалось у 43% больных.

Изолированная консервативная терапия проводилась у 187 (83%) обследованных больных, у 39 (17%) пациентов дополнительно выполнено хирургическое пособие. Консервативное лечение включало сочетанное применение антиагрегантных препаратов (пентоксифиллин до 1200 мг/сут, цилостазол 200 мг/сут) и спазмолитиков, физиотерапии (диадинамические токи, магнитотерапия) и гипербарической оксигенации (ГБО).

Виды реконструктивных операций определялись как уровнем поражения сосудистого русла, так и стадией хронической ишемии конечности. Аорто-бифemorальное шунтирование (АБФС) выполнено 15 пациентам (38,4%), бедренно-подколенное шунтирование (БПС) — 9 больным (23%), тромбэктомия 4 пациентам (10,3%), эндартерэктомия, как и подвздошно-бедренное шунтирование (ПБШ) выполнено 3 больным (7,7%), аутовенозное шунтирование, как и аллопрофундопластика — 1 пациенту (2,6%). Сочетание нескольких операций перенесли 3 пациента (7,7%).

Среди пациентов, получавших изолированную консервативную терапию, I степень хронической ишемии наблюдалась у 22% больных, ПА — в 16%, ПБ — в 37%, П — в 12%, IV — в 13% наблюдений. Среди пациентов, перенёсших оперативное вмешательство больных с I степенью ишемии не было. ПА стадия наблюдалась в 10% наблюдений, ПБ стадия определялась наиболее часто (47% случаев). У 36% больных выявлена III степень ишемии, у 7% пациентов — IV стадия хронической ишемии конечности. Частота вынужденных ампутаций при неэффективности лечения в обеих группах оказалась одинаковой и составила 18% (33 после консервативной терапии и 7 после сосудистых операций).

Стандартные методы исследования были направлены на определение биохимического статуса и оценку состояния артериального кровотока. Биохимические методы включали определение в периферической крови маркеров, выступающих в роли факторов риска развития атеросклероза: общего холестерина и липопротеидов с определением коэффициента атерогенности.

Изучение генетического полиморфизма проводилось с помощью специальных методик генетического анализа. Для оценки генетических изменений методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сыворотке крови определены 17 генов. В результате проведённого многомерного статистического ана-

лиза 8 генов были исключены, ввиду отсутствия их значимости на течение заболевания и прогнозирования эффективности оперативных методов лечения.

Оказалось, что клиническую значимость имеют гены, кодирующие элементы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (гены ангиотензиногена AGT:704 и AGT:521, рецептора к ангиотензину II AGTR1:1166 и AGTR2:1675, альдостерон-синтазы CYP11B2); гены, регулирующие внутриклеточный ионный гомеостаз (G протеин бета-3 субъединица GNB3, альфа-аддуктин ADD1: 1378); гены, определяющие структуру эндотелиальной NO-синтазы (NOS3:894 и NOS3:786); гены гемостаза (F5 фактора Лейдена, протромбина F2, ингибитора активатора плазминогена PAI-1, тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb/IIIa, фибриногена FGB); гены цитохрома P-450 CYP2D6 и CYP2C9; гены гликопротеина P MDR1.

Мутация генов гемостаза (ген фактора Лейдена, протромбина, ингибитора активатора плазминогена, тромбоцитарного рецептора фибриногена и фибриногена) определяет склонность к тромбозам и тромбэмболическим осложнениям. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы окиси азота определяет предрасположенность к артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, ишемическому инсульту, осложнениям беременности, а также к прогрессированию атеросклероза после восстановительных операций на магистральных артериях нижних конечностей. Полиморфизм гена рецептора к ангиотензину II типа ассоциирован с развитием артериальной гипертензии, гипертрофии интимы и сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в 2 раза чаще, чем в общей популяции, встречалась мутация гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (86%), преимущественно за счёт гетерозиготы (79,2%). В 4 раза чаще, с частотой 80,7%, определён полиморфизм гена фибриногена FGB, исключительно в гетерозиготном варианте (100%). Это свидетельствует о высоком риске развития атеротромбозов и тромбозов шунтов в послеоперационном периоде после восстановительных операций. В 1,5 раза чаще определена мутация гена рецептора к ангиотензину II 2 типа AGTR2:1675, которая выявлена в 72,6% наблюдений и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы окиси азота NOS3:894 (58,3% случаев), преимущественно за счёт гетерозиготного варианта (83,1%). Это свидетельствует о прогрессировании атеросклероза, артериальной гипертензии и риске развития сердечно-сосудистых осложнений у данного контингента больных.



Мутации других исследуемых генов встречались реже. Генетический вариант гена цитохрома P-450 CYP2C9 выявлен в 24,2% наблюдений, удельный вес гетерозиготы составил 74%, а гена CYP2D6 — в 26,9% случаев, исключительно в гетерозиготном варианте (100%). Только гетерозиготный полиморфизм генов гемостаза F5 и F2 определен у 17,5 и 13% пациентов соответственно, а гена GPIIb у 30,5% больных. Зависимость полиморфизма изученных генов от пола и возраста оказалась статистически незначительна.

Степень ишемии конечности и уровень поражения являются одними из важных критериев, определяющих тактику лечения, объем консервативной терапии и хирургической коррекции, включая различные варианты реконструктивных и восстановительных операций. Учитывая данное положение, дополнительные исследования были направлены на выявление частоты полиморфизма генов в зависимости от стадии ишемии и уровня окклюзии сосудистого сегмента.

Определено, что при прогрессировании хронической ишемии имеет место увеличение частоты полиморфизма генов цитохрома P-450 CYP2C9 и CYP2D6, генов гемостаза F5, тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb и уменьшение частоты мутации гена фибриногена FGB. Вне зависимости от стадии заболевания отмечена высокая частота полиморфизма гена генов ингибитора активатора плазминогена PAI-1. Закономерности по изменению частоты генетических вариантов AGTR2:1675 и NOS3:894 в зависимости от стадии выявлено не было. Полученные данные могут свидетельствовать об исходном влиянии генетического полиморфизма изученных генов на развитие и прогрессирование атеросклероза. Особенности генного полиморфизма в зависимости от степени ишемии, вероятно, могут быть связаны с накоплением количества генных мутаций при нарастании степени ишемии.

Исследование генетических вариантов в зависимости от уровня окклюзии сосудистого сегмента показало, что при аорто-подвздошном и бедренно-подколенном уровне поражения по сравнению с периферическим сегментом достоверно чаще встречается полиморфизм генов цитохрома P-450 CYP2C9 и CYP2D6 и GPIIb ($p < 0,05$).

При поражении аорто-подвздошного сегмента выявлены значимые различия по частоте мутации гена F2, в отличие от бедренно-подколенного и подколенно-берцового уровня, при которых чаще встречались мутации гена PAI ($p < 0,05$). Достоверных различий полиморфизма генов AGTR2:1675, NOS3:894, F5 и FGB в зависимости от уровня поражения конечности выявлено не было ($p > 0,05$).

С целью определения возможностей прогнозирования эффективности лечебных мероприятий на

основе изучения генного полиморфизма проведена сравнительная оценка показателей генетического тестирования в зависимости от результата консервативной терапии и оперативного лечения. В качестве критерия эффективности выступала частота ампутации нижних конечностей.

При изолированной консервативной терапии частота ампутаций составила 18% (33 человека). У этих пациентов достоверно чаще встречался полиморфизм генов цитохрома P-450 CYP2D6 (78,8%) и CYP2C9 (72,7%), фактора Лейдена F5 (97%) и тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb (97%), что свидетельствует о высоком риске развития тромбозов у пациентов данной группы. Высокая частота мутаций гена эндотелиальной синтазы окиси азота NOS3:894 (72,8%) и фибриногена FGB (99,3%) выявлена у пациентов, не подвергавшихся оперативному лечению. Значимых различий по частоте встречаемости генов рецептора к ангиотензину 2 AGTR2:1675 и ингибитора активатора плазминогена PAI-1 между группами пациентов выявлено не было, но при неэффективной консервативной терапии определен преимущественно гомозиготный полиморфизм указанных генов (88,5 и 100% соответственно). Мутаций гена протромбина у пациентов, получавших консервативную терапию не выявлено.

В группе пациентов, перенёвших реконструктивную операцию, ампутация выполнена также в 18% случаев (7 человек). В зависимости от метода хирургической коррекции магистрального кровотока ампутации конечности были выполнены в 50% наблюдений после тромбэктомии и в 67% случаев после эндартерэктомии, бедренно-подколенного шунтирования и подвздошно-бедренного шунтирования. Причиной ампутаций после реваскуляризирующих операций был тромбоз шунта при шунтировании артерии и при выполнении дезоблитерирующих операций.

Среди генов, которые ассоциированы с неэффективностью реконструктивных операций наибольшую клиническую значимость имеют гетерозиготный вариант гена фактора Лейдена F5 (100%), ингибитора активатора плазминогена PAI — 1 (100%) ($p < 0,001$), и рецептора к ангиотензину 2 AGTR2:1675 (100%) ($p < 0,05$). Это свидетельствует о высоком риске тромботических осложнений в послеоперационном периоде и вероятности развития рестенозов в зоне реконструкции. Высокая частота гетерозиготного полиморфизма генов протромбина F2 (90,6%) и фибриногена FGB (93,8%) выявлена у пациентов, не подвергавшихся ампутации. Значимых отличий по частоте встречаемости генов эндотелиальной синтазы окиси азота NOS3:894, цитохрома CYP2C9, CYP2D6, и тромбоцитарного рецептора к фибриногену GPIIb между группами выявлено не было.

Частота полиморфизма определяемых генов при эффективном консервативном лечении и реконструктивных операциях была неодинаковой. У больных при эффективной консервативной терапии достоверно чаще определён полиморфизм генов AGTR2:1675 и PAI-1, а при эффективном восстановлении магистрального артериального кровотока достоверно чаще встречались генетические варианты цитохрома P-450 CYP2C9 и CYP2D6, генов гемостаза F2 и GPIIbA ($p < 0,0001$). Различий по частоте мутаций генов FGB и NOS3:894 между группами не выявлено.

Степень доказательности полученных данных установлена при использовании методов многомерной статистики. При этом был применён ROC-анализ с последующим построением логистической регрессии. В данную модель были включены следующие переменные: полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3:894) и гена рецептора ангиотензина II 2 типа (AGTR2:1675); возраст пациентов; уровень окклюзионно-стенотического поражения; показатели липидограммы: липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и уровень триглицеридов (ТГ).

С целью выявления возможной комбинации выделенных переменных построено регрессионное уравнение, с включением всех значимых переменных, в результате оно имело вид:

$$\begin{aligned} \text{LOG} &= 313,6572 + 1,67772 * \text{AGTR2:} \\ &1675 - 3,16337 * \text{YP} + 1,67003 * \text{ТГ} - 0,057423 * \\ &\text{ВЗР} - 1,59131 * \text{NOS3:894} + 0,27886 * \text{ЛПНП} \end{aligned}$$

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Рыбачков В.В. — концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование; Кабанов Е.Н. — набор материала, написание текста, редактирование; Шемякина Е.Н. — набор материала, обработка фактического материала, статистическая обработка данных; Дряженков И.Г. — статистическая обработка, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

При решении уравнения регрессии для каждого конкретного пациента могут быть получены оценочные значения, которые при сопоставлении с аналитической шкалой позволяют прогнозировать эффективность реконструктивных операций, направленных на восстановление магистрального кровотока. Если оценочное значение ниже точки отсечения, то возрастает риск неэффективности реконструктивной операции. Напротив, если полученное значение выше указанной точки отсечения, то вероятность эффективности операции, направленной на восстановление магистрального кровотока повышается. Прогностическая мощность составляет 90,28%, чувствительность — 93,75%, специфичность — 92,5%.

Выводы

Генетический полиморфизм предопределяет прогрессирование облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и ассоциирован с эффективностью консервативных и хирургических лечебных мероприятий.

Применение генетического тестирования с использованием методов многомерной статистики позволяет с позиции доказательной медицины прогнозировать эффективность реконструктивных операций у больных с хронической ишемией нижних конечностей с учётом не только клинико-лабораторных и инструментальных данных, но и на основании изменения полиморфизма генов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Rybachkov VV — concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, editing; Kabanov EN — a set of material, text writing, editing; Shemyakina EN — a set of material, processing of factual material, statistical data processing; Dryazhenkov IG — statistical processing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыбачков Владимир Викторович — д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: julia3111@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2477-1753>

РИНЦ Author ID: 568940

Кабанов Евгений Николаевич — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ekabanov1@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8313-3532>

РИНЦ Author ID: 731712

Шемякина Екатерина Николаевна — к. м. н., врач-хирург ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 9», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: chetvriikova@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0006-5494-0956>

Дряженков Игорь Геннадьевич — д. м. н., проф., кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: dryazhenkov@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1850-363X>

РИНЦ Author ID: 315018

Литература/References

1. Кабакова А.В., Галявич А.С. Генетический полиморфизм и эффективность гиполипидемической терапии. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(3):75-81. [Kabakova AV, Galyavich AS. Geneticheskij polimorfizm i effektivnost' gipolipidemicheskoy terapii. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2016;9(3):75-81. (In Russ.)].
2. Катина М.Н., Гайфуллина Р.Ф., Валиуллин В.В. Патогенез атеросклероза артерий нижних конечностей: гены кандидаты и их полиморфизм. *Казанский медицинский журнал*. 2012;93(2):311-314. [Katina MN, Gajfullina RF, Valiullin VV. Patogenez ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej: geny kandidaty i ih polimorfizm. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2012;93(2):311-314. (In Russ.)].
3. Кутихин А.Г., Синицкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль мутагенеза в развитии атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;1(11):92-101. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-1-92-101>. [Kutihin AG, Sinickij MYU, Ponasenko AV. Rol' mutagenez v razvitiy ateroskleroza. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij*. 2017;1(11):92-101. (In Russ.)].
4. Нартикоева М.И. Роль полиморфизма генов в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Современные проблемы науки и образования*. [Электронный ресурс] 2020;6: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30436>. <https://doi.org/10.17513/spno.30436>
5. [Nartikoeva MI. Rol' polimorfizma genov v lechenii zabolevanij serdechno-sosudistoy sistemy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. [Elektronnyj resurs] 2020;6: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30436>. <https://doi.org/10.17513/spno.30436>. (In Russ.)].
6. Рыбачков, В.В., Четверикова Е.Н. Полиморфизм генов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии и наследственных тромбофилий, у больных с хроническими окклюзионными заболеваниями нижних конечностей. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014;19(4):27-

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Rybachkov — Doctor of Medical Sciences, Prof., head of the Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: julia3111@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2477-1753>

RSCI Author ID: 568940

Evgeny N. Kabanov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian

Corresponding author

e-mail: ekabanov1@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8313-3532>

RSCI Author ID: 731712

Ekaterina N. Shemyakina — Candidate of Medical Sciences, Surgeon of the Yaroslavl Region State Medical Institution "Clinical Hospital No. 9", Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: chetvriikova@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0006-5494-0956>

Igor G. Dryazhenkov — Doctor of Medical Sciences, Prof., Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: dryazhenkov@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1850-363X>

RSCI Author ID: 315018

30. [Rybachkov VV, CHetverikova EN. Polimorfizm genov, associirovannyh s riskom razvitiya arterial'noj gipertenzii i nasledstvennyh trombofilij, u bol'nyh s hronicheskimi okklyuzionnymi zabolevaniyami nizhnih konechnostej. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2014;19(4):27-30. (In Russ.)].
7. Сафроненко А.В., Назаров В.Б., Макляков Ю.С., Сафроненко В.А., Демидова А.А. Генетические и иммунологические аспекты нарушения метаболической устойчивости эндотелия сосудов у больных рефрактерной артериальной гипертензией. *Биомедицина*. 2015;1(1):36-44. [Safronenko A.V., Nazarov V.B., Maklyakov Yu.S., Safronenko V.A., Demidova A.A. Genetic and immunological aspects of metabolic stability of vascular endothelium in patients with persistent hypertension. *Journal Biomed*. 2015;1(1):36-44. (In Russ.)].
8. Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Поздняков Н.О., Рыбачкова Ю.В., Емельянов Е.С., Хохлов А.А., Мирошников А.Е., Поздняков С.О. Клинико-генетические аспекты терапии пациентов с атеросклерозом. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(1):45-52. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-1-45-52> [Khokhlov A.L., Yavorsky A.N., Pozdnyakov N.O., Rybachkova J.V., Emelianov E.S., Khokhlov A.A., Miroshnikov A.E., Pozdnyakov S.O. Pharmacogenetic features of therapy of patients with atherosclerosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(1):45-52. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-1-45-52>].