© Коллектив авторов, 2021
УДК 616.16-02:616.379-008.64]-092
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16064>
ISSN – 2073-8137

ПАТОЛОГИЯ АНГИОГЕНЕЗА В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ МИКРОАНГИОПАТИЙ

С. В. Берстнева, И. И. Дубинина, О. М. Урясьев

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова, Российская Федерация

PATHOLOGY OF ANGIOGENESIS IN DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF DIABETIC MICROANGIOPATHY

Berstneva S. V., Dubinina I. I., Uryasev O. M.

I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Russian Federation

Целью исследования явилось изучение роли сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в развитии и прогрессировании диабетической ретинопатии (ДР) и диабетической нефропатии (ДН) у больных сахарным диабетом (СД). У 73 больных СД с наличием (42 пациента) или отсутствием ДР (31 обследованный) изучались показатели VEGF-A, альбуминурии, проводился суточный мониторинг артериального давления. У пациентов с ДР выявлено повышение содержания креатинина, VEGF-A в крови, показателей альбуминурии, снижение СКФ, суточного индекса диастолического артериального давления. Максимальные величины VEGF-A обнаружены у пациентов с пролиферативной и осложненной пролиферативной ДР. Сывороточная концентрация VEGF-A увеличивалась на ранних стадиях ДН. Установлена положительная корреляция VEGF-A со значениями альбуминурии.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, сосудистый эндотелиальный фактор роста, патологический ангиогенез

The aim of the study was to investigate the role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in the development and progression of diabetic retinopathy (DR) and diabetic nephropathy (DN) in patients with diabetes mellitus (DM). In 73 diabetic patients with the presence (42 patients) or absence of DR (31 patients), VEGF-A and albuminuria parameters were studied, and daily blood pressure monitoring was performed. In patients with DR, an increase in the content of creatinine, VEGF-A in the blood, indicators of albuminuria, a decrease in GFR, and a daily index of diastolic blood pressure were revealed. The maximum VEGF-A values were found in patients with proliferative and complicated proliferative DR. Serum VEGF-A concentration increased in the early stages of DN. A positive correlation was established between VEGF-A and albuminuria values.

Keywords: diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, vascular endothelial growth factor, pathologic angiogenesis

Для цитирования: Берстнева С. В., Дубинина И. И., Урясьев О. М. ПАТОЛОГИЯ АНГИОГЕНЕЗА В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ МИКРОАНГИОПАТИЙ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(3):273-277. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16064>

For citation: Berstneva S. V., Dubinina I. I., Uryasev O. M. PATHOLOGY OF ANGIOGENESIS IN DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF DIABETIC MICROANGIOPATHY. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(3):273-277. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16064> (In Russ.)

АГ – артериальная гипертензия
АУ – альбуминурия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДН – диабетическая нефропатия
ДР – диабетическая ретинопатия
ИМТ – индекс массы тела
САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ХБП – хроническая болезнь почек
HbA1c – гликированный гемоглобин
VEGF (Vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста

Сахарный диабет (СД) является тяжелым инвалидизирующим заболеванием, приводящим к стойкой утрате трудоспособности и смерти вследствие развития острых и хронических осложнений.

В настоящее время прогноз, продолжительность и качество жизни больных СД определяются развитием и прогрессированием поздних (сосудистых) осложнений – микро- и макроангиопатий. К микрососудистым осложнениям, представляющим собой поражение со-

судов мелкого калибра (капилляров и артериол), относят диабетическую ретинопатию (ДР) и нефропатию (ДН). Факторами риска и прогрессирования диабетических микроангиопатий являются метаболические, гемодинамические факторы, генетическая предрасположенность, нарушение функции эндотелия и др.

В патогенезе микрососудистых осложнений СД важное место отводят патологии ангиогенеза. Ишемические изменения и дисфункция эндотелия стимулируют образование ангиогенных факторов роста, в частности сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). VEGF играет ведущую роль в физиологическом ангио- и васкулогенезе, а его гиперпродукция ведет к активации патологического ангиогенеза, повышению проницаемости сосудов сетчатки, ретиальной неоваскуляризации, развитию отека макулы при ДР [1]. Отмечено значительное повышение уровней VEGF в крови, слезной жидкости, стекловидном теле у пациентов с различными стадиями ДР [2].

При ДН также наблюдаются процессы неоваскуляризации клубочков, аналогичные изменениям в сетчатке, но чаще они встречаются на начальных стадиях осложнения, у больных с пролиферативной ДР, а их выраженность коррелирует с экспрессией VEGF [3].

Целью работы явилось изучение роли сосудистого эндотелиального фактора роста, как основного фактора патологического ангиогенеза, в развитии и прогрессировании диабетической ретинопатии и нефропатии у больных СД 1 и 2 типов.

Материал и методы. В эндокринологическом отделении Рязанской областной клинической больницы обследовано 73 больных СД 1 и 2 типов, которые были разделены на две группы: 1-я группа – 42 пациента с наличием ДР (классификация E. Kohnen и M. Porta, 1991 г.), 2-я группа – 31 пациент с отсутствием ДР. Вышеуказанные группы были сопоставимы по возрасту, полу, типу СД, индексу массы тела (ИМТ), наличию артериальной гипертензии (АГ), а также получаемой сахароснижающей, антигипертензивной, гиполипидемической терапии. Больные 1-й группы имели сравнительно большую длительность СД (табл. 1), что обусловлено временем формирования осложнения.

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели больных сахарным диабетом в зависимости от наличия диабетической ретинопатии

Показатель	1 группа (СД + ДР) 42 чел.	2 группа (СД без ДР) 31 чел.	P
Возраст, лет	58,0 [52,0; 64,0]	60,0 [52,0; 65,0]	0,5660
Длительность СД, лет	14,0 [10,0; 20,0]	10,0 [7,0; 14,0]	0,001850
ИМТ, кг/м ²	32,1 [28,4; 34,0]	32,7 [29,7; 31,8]	0,379478
Креатинин, мкмоль/л	94,0 [86,0; 121,0]	86,0 [79,0; 93,0]	0,010216
СКФ, мл/ мин/1,73 м ²	56,0 [47,0; 66,0]	66,0 [57,0; 76,0]	0,010548
Альбуминурия, мг/л	20,0 [5,0; 175,0]	5,0 [5,0; 14,0]	0,04291
VEGF-A, пг/мл	685,44 [538,06; 915,78]	369,78 [287,63; 507,98]	0,01129

Перед включением в исследование все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Изучались параметры углеводного, липидного обменов, показатели альбуминурии (АУ) в утренней порции мочи (аппарат Nycocard Reader, Axis-Shield, Норвегия), скорости клубочковой фильтрации (СКФ, по формуле CKD-EPI-creat, 2009). VEGF-A определяли методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови (ELISA) (ThermoFisher Scientific, Австрия). Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование. Для суточного мониторинга артериального давления (СМАД) использовали аппарат системы «Валента» (Россия).

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием программы «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США). Оценка распределения признаков (проверка нормальности) осуществлялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Описание количественных признаков представлено в виде медианы (Me), с указанием нижнего и верхнего квартилей в формате Me [Q25; Q75]. Межгрупповые различия независимых выборок оценивали с применением критерия Манна – Уитни. Оценку ранговой корреляции признаков осуществляли с помощью коэффициента Спирмена. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Параметры углеводного и липидного обменов статистически значимо не различались у пациентов обеих групп.

При анализе результатов СМАД отмечено, что показатель индекса времени систолического артериального давления (САД) имел тенденцию к повышению у больных 1-й группы, а индекс времени диастолического артериального давления (ДАД) увеличивался в обеих группах (84,5 [74,4; 92,9] % и 84,7 [72,8; 87,7] % соответственно, $p = 0,76632$). САД недостаточно снижалось в ночные часы в обеих группах, а ДАД – в 1-й группе. Показатели суточного индекса САД (1,96 [-5,3; 10,5] % и 7,4 [3,1; 10,6] % соответственно, $p = 0,18672$) и ДАД (5,6 [1,7; 11,9] % и 14,3 [6,3; 18,7] % соответственно, $p = 0,012991$) в 1-й группе были ниже, чем во 2-й группе. Нарушения циркадности ритма САД и ДАД объясняются развитием диабетической вегетативной нейропатии, а полученные данные подтверждают влияние АГ на формирование ДР.

В ряде исследований отмечено увеличение уровней VEGF-A в различных биологических жидкостях (стекловидном теле, слезной жидкости, сыворотке крови) у больных СД [2]. Однако сохраняется дискуссия, касающаяся корреляции концентрации VEGF-A во внутриглазных средах и в крови с тяжестью пролиферативного процесса при ДР. У больных СД с осложненной пролиферативной ДР сывороточные значения VEGF-A были ниже (190,0 ± 122,7 пг, $p = 0,01$). Больные с содержанием VEGF-A в жидкости передней камеры глаза более 300,0 пг/мл имели высокий риск возникновения осложнений в послеоперационном периоде. Концентрация VEGF-A более 3490 пг/мл использовалась в качестве критерия, отражающего наличие процессов пролиферации и васкуляризации в тканях сетчатки при непрозрачных оптических средах [2].

В нашем исследовании выявлено повышение уровней VEGF-A в крови у пациентов с СД и ДР ($p = 0,01129$) (табл. 1). При этом наибольшие показатели VEGF-A отмечены при ДР 3 стадии (рис.), а максимальные уровни VEGF-A в крови выявлены в слу-

чаях тракционной отслойки сетчатки (1523,2 пг/мл). Таким образом, содержание VEGF-A в крови коррелирует с тяжестью проявлений и наличием осложненного ДР.

Рис. Уровень VEGF-A (пг/мл) у пациентов с различными стадиями диабетической ретинопатии:
* – изменения показателя статистически значимы относительно группы без ДР ($p < 0,05$); # – изменения показателя статистически значимы относительно группы ДР3 ($p < 0,05$)

Ранее отмечена корреляция VEGF-A с показателями HbA1c, С-реактивного белка, соотношением альбумин/креатинин мочи [4]. У пациентов с СД 2-го типа наблюдались более высокие величины VEGF-A в слезной жидкости по сравнению с пациентами с СД 1-го типа. Не выявлено зависимости концентрации VEGF-A в слезной жидкости, стекловидном теле, крови у больных ДР от возраста, пола больных, длитель-

ности СД, показателей липидного обмена, вида сахароснижающей терапии [2].

По нашим данным, взаимосвязь уровней VEGF-A в крови с возрастом пациентов, ИМТ, длительностью и типом СД, показателями углеводного (HbA1c) и липидного обменов отсутствовала. Отмечена отрицательная корреляция показателей VEGF-A с индексом времени САД 24(гипер) ($r = -0,3149$, $p = 0,2947$) и индексом времени ДАД 24(гипер) ($r = -0,354$, $p = 0,2144$). Ранее отмечено взаимное влияние дисфункции эндотелия и АГ [5]. Выявленная тенденция не противоречит литературным данным: VEGF способствует вазодилатации, в том числе за счет гиперпродукции оксида азота (NO) [3].

У больных с ДР концентрация креатинина в крови и уровень АУ были выше, а СКФ ниже, чем у пациентов без ДР (табл. 1). У больных СД с ДР отмечено более выраженное снижение СКФ: значения менее 60 мл/мин/1,73 м² встречались у 61,9±7,49 % и у 35,48±8,59 % обследованных соответственно ($p = 0,023213$), что позволяет говорить о формировании нефро-ретиального синдрома.

Известно, что в клубочках почек имеются рецепторы VEGF, которые располагаются в эндотелии сосудов, а новообразование коллатеральных сосудов происходит при повышении внутриклубочкового давления с целью его снижения [6]. Аналогично процессу неоваскуляризации в сетчатке коллатеральные сосуды в клубочках почек неполноценны, что приводит к микроциркуляторным нарушениям и появлению АУ [3].

Нами не установлено зависимости показателей креатинина и СКФ от содержания VEGF-A в крови. Однако максимальные показатели VEGF-A определялись у больных с ДР и ХБП С2, а минимальные – у пациентов с ХБП С4 (табл. 2), что согласуется с ранее полученными данными. Так, процессы неоваскуляризации в клубочках развиваются на доклинических стадиях ДН и уменьшаются при прогрессировании гломерулосклероза, что коррелирует со снижением величин VEGF-A [3]. В ряде работ выявлена связь генотипов, аллелей полиморфизмов гена VEGF с ДН [7].

Таблица 2

Показатели VEGF в зависимости от СКФ, пг/мл

Группа	Стадия ХБП/СКФ, мл/мин/1,73 м ²					
	C1	C2	C3a	C3b	C4	C5
1 группа (СД + ДР)	n=0 –	n=16 846,48 [714,72; 915,78]	n=16 591,74 [590,77; 1452,48]	n=8 685,44 [189,86; 790,85]	n=2 180,76 [148,23; 568,67]	n=0 –
2 группа (СД без ДР)	n=2 356,0 [274,38; 590,77]	n=18 393,1 [222,71; 477,9]	n=11 500,0 [255,80; 729,36]	n=0 –	n=0 –	n=0 –

Повышение плазменной концентрации VEGF было сопряжено с развитием нодулярного гломерулосклероза и прогрессированием АУ [8, 9]. По нашим данным, выявлена прямая положительная корреляция VEGF-A со значениями АУ при СД ($r = 0,4285$, $p = 0,0326$).

В настоящее время успешно применяется интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза для лечения пролиферативной ДР, неоваскулярной глаукомы, диабетического макулярного отека [10–12]. При этом методы лечения ДН на основе анти-VEGF препаратов пока не разработаны. Так, у пациентов с ДН, интравитреально получавших ингибиторы VEGF, наблюдалось повреждение почек в виде утолщения стенок капилляров и базальной мембраны клубочков, прогрессирования протеинурии [13], снижения

СКФ [14]. Дефицит VEGF-A способствовал развитию тромботической микроангиопатии в капиллярах клубочков [15, 16]. Напротив, R. A. O'Neill с соавт. отметили, что длительное интравитреальное введение анти-VEGF препаратов не ухудшало показатели СКФ и соотношения альбумин/креатинин мочи [17]. Существует мнение, что терапия ДН анти-VEGF препаратами должна быть направлена на поддержание физиологических уровней VEGF-A, так как чрезмерное ингибирование медиатора может вызвать негативные эффекты [18].

Известно, что снижение сыровоточного содержания VEGF может быть ассоциировано с рядом других заболеваний и состояний, таких как АГ, гипертрофия миокарда, сердечная недостаточность [19], нарушения ритма, увеличение степени пролабирования

у пациентов с пролапсом митрального клапана [20]. Развитие макрососудистых осложнений СД сопровождается подавлением интенсивности ангиогенеза, что может способствовать нарастанию ишемии нижних конечностей и приводить к развитию ишемической формы синдрома диабетической стопы с формированием трофических нарушений. В настоящее время для лечения ишемии нижних конечностей используются препараты VEGF, которые при введении в зону ишемии способствуют росту кровеносных сосудов [21].

Заключение. Таким образом, повышение содержания VEGF в крови больных сахарным диабетом 1 и 2 типов ассоциировано с развитием и прогрессированием диабетической ретинопатии, что свиде-

тельствует об участии медиатора в патологическом ангиогенезе и позволяет прогнозировать появление тяжелых стадий и осложнений диабетической ретинопатии, в том числе при непрозрачных оптических средах. При диабетической нефропатии концентрация VEGF в крови увеличивается на ранних стадиях хронической болезни почек и оказывает влияние на прогрессирование альбуминурии. Взаимосвязь VEGF с диабетической ретинопатией и нефропатией свидетельствует о формировании нефро-ретиального синдрома у больных сахарным диабетом, что требует внимания при оценке риска развития микроангиопатий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Behl T., Kotwani A. Exploring the various aspects of the pathological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy. *Pharmacol. Res.* 2015;99:137-148. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.05.013>
- Нероев В. В., Зайцева О. В., Балацкая Н. В., Курчаева З. В. Локальная и системная продукция VEGF-A при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии. *Медицинская иммунология.* 2016;18(4):357-364. [Neroev V. V., Zaytseva O. V., Balatskaya N. V., Kurchaeva Z. V. Local and systemic VEGF-A production in complicated proliferative diabetic retinopathy. *Medicinskaya Immunologiya. – Medical Immunology.* 2016;18(4):357-364. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-4-357-364>
- Коненков В. И., Климонтов В. В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений. *Сахарный диабет.* 2012;4:17-27. [Kononkov V. I., Klimontov V. V. Vasculogenesis and angiogenesis in diabetes mellitus: novel pathogenetic concepts for treatment of vascular complications. *Saharnyj Diabet. – Diabetes mellitus.* 2012;(4):17-27. (In Russ.)].
- Hanefeld M., Appelt D., Engelmann K., Sandner D., Bornstein S. R. [et al.]. Serum and plasma levels of vascular endothelial growth factors in relation to quality of glucose control, biomarkers of inflammation, and diabetic nephropathy. *Horm. Metab. Res.* 2016;48(8):529-534. <https://doi.org/10.1055/s-0042-106295>
- Дубинина И. И., Урясьев О. М., Берстнева С. В., Никифоров А. А. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия при коморбидной патологии: сахарный диабет и первичный гипотиреоз. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.* 2016;24(4):42-55. [Dubinina I. I., Uryasev O. M., Berstneva S. V., Nikiforov A. A. Hypertension and endothelial dysfunction in comorbid pathology: diabetes mellitus and primary hypothyroidism. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I. P. Pavlova. – I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2016;24(4):42-55. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2016442-55>
- Шестакова М. В., Северина А. С., Дедов И. И. Осложнения сахарного диабета. М.: МИА, 2017. [Shestakova M. V., Severina A. S., Dedov I. I. Oslozhneniya saharnogo diabeta. M.: «MIA», 2017. (In Russ.)].
- Amle D., Mir R., Khaneja A., Agarwal S., Ahlawat R. [et al.]. Association of 18bp insertion/deletion polymorphism, at -2549 position of VEGF gene, with diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients of North Indian population. *J. Diabetes Metabol. Disorders.* 2015;14-19. <https://doi.org/10.1186/s40200-015-0144-3>
- Véron D., Bertuccio C. A., Marlier A., Reidy K., Garcia A. M., Jimenez J. Podocyte vascular endothelial growth factor (Vegf164) overexpression causes severe nodular glomerulosclerosis in a mouse model of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2011;54(5):1227-1241. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-2034-z>
- Brosius F. C., Coward R. J. Podocytes, signaling pathways, and vascular factors in diabetic kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2014;21(3):304-310. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2014.03.011>
- Sim S. Y., Ghulakhshian A., Minocha A., Ramcharan D., Nokhostin S. [et al.]. Factors influencing response to Afibercept in diabetic macular oedema patients in a diverse North West London population: a real-world study. *Clin. Ophthalmol.* 2021;20(15):2089-2097. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S314614>
- Lai T. T., Yang C. M., Yang C. H., Ho T. C., Hsieh Y. T. Treatment outcomes and predicting factors for diabetic macular edema treated with Ranibizumab – One-year real-life results in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* 2019;118(1):194-202. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.03.009>
- Cheng Y., Yuan L., Zhao M. W., Qian T. Real-world outcomes of two-year Conbercept therapy for diabetic macular edema. *Int. J. Ophthalmol.* 2021;14(3):416-422. <https://doi.org/10.18240/ijo.2021.03.14>
- Sivaskandarajah G. A., Jeansson M., Maezawa Y., Eremina V., Baelde H. J., Quaggin S. E. VEGF-A protects the glomerular microvasculature in diabetes. *Diabetes.* 2012;61(11):2958-2966. <https://doi.org/10.2337/db11-1655>
- Tao Q. R., Chu Y. M., Wei L., Tu C., Han Y. Y. Antiangiogenic therapy in diabetic nephropathy: a double-edged sword (Review). *Mol. Med. Rep.* 2021;23(4):260. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11899>
- Tanabe K., Maeshima Y., Sato Y., Wada J. Antiangiogenic therapy for diabetic nephropathy. *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:5724069. <https://doi.org/10.1155/2017/5724069>
- Hernandez-Arteaga K., Soto-Abraham V., Perez-Navarro M., de Leon-Garza B., Rodríguez-Matías A. [et al.]. Thrombotic microangiopathy in patients with diabetic nephropathy is associated with low VEGF expression and end-stage renal disease. *Clin. Nephrol.* 2018;89(6):429-437. <https://doi.org/10.5414/CN109240>
- O'Neill R. A., Gallagher P., Douglas T., Little J. A., Maxwell A. P. [et al.]. Evaluation of long-term intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on renal function in patients with and without diabetic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):478. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1650-1>
- Zhang A., Fang H., Chen J., He L., Chen Y. Role of VEGF-A and LRG1 in abnormal angiogenesis associated with diabetic nephropathy. *Front. Physiol.* 2020;31(11):1064. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01064>
- Чумакова О. С., Типтева Т. А., Резниченко Н. Е., Затеишиков Д. А. Ассоциация артериальной гипертензии, осложненной гипертрофией миокарда и сердечной недостаточностью, с более низкими уровнями фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-F165) в сыворотке крови. *Кардиология.* 2015;10:14-18. [Chumakova O. S., Tipteva T. A., Reznichenko N. E., Zateyshikov D. A. Arterial hypertension complicated by myocardial hypertrophy and heart failure is associated with lower serum levels of vascular endothelium growth factor (VEGF-A165). *Kardiologiya. – Cardiology.* 2015;10:14-18. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.10.14-18>
- Зангелова Т. Э., Гладких Н. Н., Ягода А. В. Прогностическая значимость сосудисто-эндотелиального фактора роста у пациентов с пролапсом митрального клапана при дисплазии соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017;12(4):361-365. [Zangelova T. E., Gladkikh N. N., Yagoda A. V. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in patients with mitral valve prolapse and connective tissue dysplasia. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus.* 2017;12(4):361-365. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12101>

21. Деев Р. В., Мжаванадзе Н. Д. Влияние геннотерапевтического индуктора неоангиогенеза pVEGF165 на показатели макро- и микрогемодинамики у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза. *Наука молодых* (Eruditio Juvenium). 2014;1:68-73. [Deev R. V., Mzhavanadze N. D.

Parameters of macro- and microhemodynamics in patients with atherosclerotic chronic lower limb ischemia after gene therapy with pVEGF165. *Nauka molodykh* (Eruditio Juvenium). – *Science of the young* (Eruditio Juvenium). 2014;1:68-73. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Берстнева Светлана Вячеславовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии;
тел.: 89156048814; e-mail: berst.ru@mail.ru

Дубинина Инесса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры;
тел.: 89109016053; e-mail: inessa.dubinina@mail.ru

Урясьев Олег Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой;
тел.: 89209536981; e-mail: uryasev08@yandex.ru