

УДК 616.13-004.6-07:616-036.22

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2025.2.5>

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЛІТЕРУЮЧОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ СУДИН НИЖНІХ КІНЦІВОК ЗА УМОВИ КОМОРБІДНОСТІ

**Марущак Марія Іванівна,**  
доктор медичних наук, професор,  
декан факультету іноземних студентів  
Тернопільського національного медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського  
ORCID: 0000-0001-6754-0026

**Охмак Андрій Васильович,**  
аспірант кафедри функціональної  
та лабораторної діагностики  
Тернопільського національного медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського  
ORCID: 0009-0009-5727-5703

**Мялюк Оксана Петрівна,**  
кандидат біологічних наук, доцент,  
завідувач кафедри фундаментальних дисциплін  
КЗВО «Рівненська медична академія»  
ORCID: 0000-0002-5090-6607

**Чижишин Борис Зіновійович,**  
кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри медико-профілактичних дисциплін  
та лабораторної діагностики  
КЗВО «Рівненська медична академія»  
ORCID: 0000-0003-0168-2632

*Коморбідність не лише виступає як глобальна медична проблема і визначає індивідуальний прогноз для кожного пацієнта, а й має масштабні соціальні наслідки на популяційному рівні. Особливо це впливає на визначення діагностичного та терапевтичного підходу до ведення хворого. Облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок (ОАСНК) є серйозною медико-соціальною проблемою. У пацієнтів із гіпертонічною хворобою супроводжується більш вираженими порушеннями гемодинаміки, ліпідного профілю та структури судин, що потребує комплексного підходу до діагностики, лікування та контролю чинників ризику. Також виявлено, що частота ОАСНК зростає за більш значного зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Логістичний регресійний аналіз показав, що сечова кислота та ШКФ були незалежними чинниками ризику діабетичного ОАСНК. Ендотеліальна дисфункція при діабетичній нефропатії охоплює не лише капіляри нирок, а й судинну систему загалом. Білки плазми можуть проникати крізь пошкоджені ендотеліальні клітини і викликати зміни в судині, сприяючи подальшому розвитку атеросклерозу. Підвищений рівень TNF у пацієнтів із ОАСНК асоціюється з погіршенням трофіки тканин нижніх кінцівок, ендотеліальною дисфункцією та загальною фізичною слабкістю, що часто супроводжується розвитком кахексії. Саме TNF, який також називають «кахексин», є фактором несприятливого прогнозу при системному атеросклерозі та порушеннях кровопостачання. Таким чином, ОАСНК є захворюванням із вираженим системним запальним компонентом подібно до ХОЗЛ, а оцінка прозапальних маркерів може бути використана для прогнозування перебігу хвороби, оцінки ризику ускладнень та стратифікації пацієнтів за ступенем тяжкості. Отже, поєднання цих патологій потребує комплексного підходу до діагностики, профілактики та лікування, спрямованого на корекцію судинних, метаболічних і респіраторних порушень.*

**Ключові слова:** облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок, клініко-лабораторні показники, коморбідність, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, сечова кислота.

**Mariya Marushchak, Andrii Okhmak, Oksana Mialiuk, Borys Chyzyshyn. Clinical and laboratory characteristics of lower extremity arterial disease in the conditions of comorbidity**

*Comorbidity is not only a global medical issue that determines the individual prognosis for each patient but also has widespread social consequences at the population level. This is particularly important for defining diagnostic and therapeutic approaches to patient management. Lower extremity arterial disease (LEAD) represents a serious medical and social problem. In patients with hypertension, it is accompanied by more pronounced hemodynamic disturbances, lipid profile abnormalities, and vascular structural changes, necessitating a comprehensive approach to diagnosis, treatment, and risk factor control. Furthermore, it has been observed that the prevalence of LEAD increases with a more significant decline in glomerular filtration rate (GFR). Logistic regression analysis has shown that uric acid and GFR are independent risk factors for diabetic LEAD. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy affects not only the renal capillaries but also the vascular system as a whole. Plasma proteins can penetrate through damaged endothelial cells, triggering vascular changes and promoting the progression of atherosclerosis. Elevated TNF levels in patients with LEAD are associated with worsening tissue trophism in the lower extremities, endothelial dysfunction, and overall physical weakness, often leading to the development of cachexia. TNF, also known as «cachectin», predicts poor prognosis in systemic atherosclerosis and circulatory disorders. Thus, LEAD is a disease with a pronounced systemic inflammatory component, similar to chronic obstructive pulmonary disease, and the evaluation of pro-inflammatory markers could be used to predict disease progression, assess the risk of complications, and stratify patients by severity. Therefore, the combination of these pathologies necessitates a comprehensive approach to diagnosis, prevention, and treatment, aimed at addressing vascular, metabolic, and respiratory disorders.*

**Key words:** atherosclerosis of the lower extremities, clinical and laboratory indicators, comorbidity, diabetes mellitus, hypertension, obesity, chronic obstructive pulmonary disease, uric acid.

**Вступ.** Із кожним роком зростає кількість людей, котрі хворіють на кілька захворювань [1], які патогенетично взаємодіють між собою або збігаються в часі [2]. Коморбідність не лише виступає як глобальна медична проблема і визначає індивідуальний прогноз для кожного пацієнта (функціональні можливості, тривалість і якість життя, інвалідність і смертність), а й має масштабні соціальні наслідки на популяційному рівні. Особливо це впливає на визначення діагностичного та терапевтичного підходів до ведення хворого [3]. Часто саме коморбідні ураження погіршують перебіг основного захворювання та/або призводять до хронізації, стають причиною інвалідності та передчасної смерті працездатного населення. Наявність супутніх захворювань суттєво погіршує перебіг кожного захворювання окремо [4]. Більшість пацієнтів має поєднану патологію: серцево-судинної системи, легеневої паренхіми, ураження головного мозку, нирок, печінки а також метаболічний синдром. Установлено, що чинники ризику серцево-судинних захворювань, серед яких важливе місце займає атеросклероз кінцівок, є водночас чинниками ризику цереброваскулярних захворювань. Також цукровий діабет значно прискорює розвиток атеросклерозу судин нижніх кінцівок, викликаючи критичне порушення кровопостачання, що може призвести до діабетичної стопи, виразок і навіть гангрен. Знижена прохідність судин нижніх кінцівок ускладнює венозний відтік, що посилює набряки і порушує мікроциркуляцію, особливо у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. Отже, це підвищує ризик розвитку некротичних уражень і трофічних виразок [5; 6]. Виявлено, що багатовимірні показники,

зокрема ступінь тяжкості (вимірюється функціональними обмеженнями) для оцінки супутньої патології, добре корелюють із наслідками для здоров'я, включаючи якість життя та смертність [7]. Таким чином, вплив супутньої патології на клінічні прояви, діагностику, прогноз та лікування багатьох захворювань є багатогранним та індивідуальним [8]. Висока коморбідність є незалежним предиктором поганого прогнозу виживання [9] і може призвести до смертності, не пов'язаної з основним захворюванням [10]. Важливе місце у вивченні атеросклерозу нижніх кінцівок займають супутні захворювання, оскільки поєднання патологій впливає на прогресування судинних уражень, зміну гемодинамічних параметрів та біохімічних маркерів. У вітчизняній літературі подібні дослідження висвітлено недостатньо, що зумовлює актуальність даної роботи.

**Мета та завдання.** Оцінити клініко-лабораторний профіль коморбідності у хворих на атеросклероз судин нижніх кінцівок, що дасть змогу визначити особливості перебігу захворювання, прогнозування ускладнень та оптимізацію підходів до діагностики і лікування.

**Методи дослідження.** Дослідження проведено з використанням сучасних наукових баз даних за визначеною тематикою. Основою пошуку було використання ключових слів. До уваги бралися лише рецензовані оригінальні та оглядові дослідження.

**Результати дослідження.** Облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок (ОАСНК) є серйозною медико-соціальною проблемою, особливо у пацієнтів із супутньою гіпертонічною хворобою (ГХ). Частота цього захворювання з віком зрос-

тає: ОАСНК виявляється у 3 % осіб до 40 років і понад 6 % серед людей похилого віку [11]. Згідно з висновками українських учених, у пацієнтів із поєднаною патологією ОАСНК і ГХ зафіксовано підвищення середньодобового рівня артеріального тиску (САТ – на 4,17 %, ДАТ – на 2,97 %) та частоти серцевих скорочень (ЧСС – на 11,54 %), що свідчить про значне навантаження на серцево-судинну систему. Окрім цього, гемодинамічні порушення, виявлені за даними ехокардіографії, включали збільшення кінцево-діастолічного та кінцево-систолічного об'ємів, а також товщини задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки. У цьому ж дослідженні ліпідограма хворих на ОАСНК і ГХ показала зростання рівня холестерину (на 11,32 %), тригліцеридів (на 29,17 %) та зниження ЛПВЩ (на 21,43 %), що вказує на прогресування атеросклеротичних змін. Сонографічне дослідження сонних артерій виявило потовщення комплексу інтима-медіа на 29,09 %, що корелює з вираженим атеросклеротичним ураженням судин [12]. Отримані результати підтверджують, що ОАСНК у пацієнтів із ГХ супроводжується більш вираженими порушеннями гемодинаміки, ліпідного профілю та структури судин, що потребує комплексного підходу до діагностики, лікування та контролю чинників ризику. Ожиріння ще більше посилює ці порушення і може існувати як окремий чинник або в поєднанні з іншими метаболічними розладами, сприяючи прогресуванню атеросклерозу. Сьогодні ожиріння визнано ключовою причиною розвитку атеросклерозу. Чжан та співавтори довели, що жирова тканина може впливати на виникнення та розвиток атеросклерозу, побудувавши щурячу модель ожиріння з атеросклерозом [13]. Подібним чином інші дослідження демонстрували, що люди з надмірною вагою та ожирінням мають збільшену товщину комплексу інтима-медіа, що вказує на ранній субклінічний атеросклероз [14]. Таверла та його колеги дійшли висновку, що як ожиріння, так і метаболічні захворювання пов'язані з більшою товщиною шару інтими-медіа сонної артерії [15]. А дослідження китайських учених виявило, що ступінь ризику артеріальних бляшок на нижніх кінцівках зростає зі збільшенням товщини комплексу інтими-медіа. Підвищені рівні тригліцеридів (ТГ) не лише сприяють утворенню та прогресуванню пінистих клітин і бляшок, а й збільшують виробництво активних форм кисню, активацію запальних реакцій, прокоагуляцію та сприяння апоптичним шляхам, що, зрештою, спричиняє пошкодження судин і атеросклероз [16]. ТГ також можуть відігравати певну

роль у засвоєнні та метаболізмі вітаміну D. Хоча конкретні механізми все ще неясні. Каронова та ін. виявили зв'язок між варіантом гена VDR і рівнем ТГ, а також зв'язок між низькими концентраціями 25-(ОН)D і підвищеним рівнем ТГ [17]. Проведений експеримент за участі жінок у постменопаузі з'ясував, що добавки вітаміну D знижують ризик високого рівня ТГ [18]. Куріння, як активне, так і пасивне, значно впливає на серцево-судинну захворюваність і смертність. Гази, що утворюються під час куріння, можуть впливати на різні стадії атеросклерозу [19]. Ці ефекти включають прискорене руйнування ендотеліальних клітин судин, сприяють запальним реакціям і підвищеному окисленню холестерину ЛПНЩ, що ініціює утворення бляшок у стінці судин.

Ученими було також встановлено, що рівень 25-(ОН)D 3 у сироватці крові був значно нижчим у пацієнтів з утворенням бляшок порівняно з пацієнтами без бляшок. Багатофакторний логістичний регресійний аналіз показав, що нижчий рівень 25-(ОН)D 3 був чинником ризику утворення артеріальних бляшок нижніх кінцівок. В анкетному опитуванні за участі 628 осіб, проведеному Янгом, виявлено, що низькі концентрації 25-(ОН)D 3 у сироватці крові є незалежним чинником ризику ураження судин нижніх кінцівок і служать прогностичним індикатором атеросклерозу периферичних артерій [20]. Національне дослідження здоров'я та харчування (NHANES-III) підтвердило, що люди з низьким рівнем вітаміну D мають більшу ймовірність розвитку захворювання периферичних артерій порівняно з людьми з нормальною концентрацією вітаміну D [21]. Інше дослідження зафіксувало, що в осіб з ОАСНК рівень вітаміну D нижчий порівняно з тими, хто не має цього захворювання, що підкреслює важливість моніторингу та лікування дефіциту вітаміну D у пацієнтів з ОАСНК [22]. Зауважимо, що вітамін D є впливовим чинником у захисті від ОАСНК у пацієнтів із ЦД 2-го типу [23]. 20-річне проспективне дослідження продемонструвало, що щоденне споживання 800 МО вітаміну D і 1200 мг кальцію було пов'язане зі зниженням на 33 % частоти серцево-судинних захворювань, пов'язаних із діабетом, порівняно з меншим споживанням 400 МО вітаміну D і 600 мг кальцію на день [24]. Загалом ці результати свідчать про те, що підтримка достатнього рівня вітаміну D може мати захисний ефект проти утворення та прогресування артеріальних бляшок нижніх кінцівок і пов'язаних із ними серцево-судинних захворювань у пацієнтів з діабетом. Регулярний моніторинг і відповідне лікування дефіциту вітаміну D

є корисними для запобігання цим станам. Участь 25-(ОН)D 3 в атеросклеротичному процесі була встановлена через різні механізми, включаючи його роль у регуляції синтезу оксиду азоту (NO) через зв'язування з VDR [25]. NO є важливою вазоактивною речовиною, відомою своїми судинорозширювальними ефектами та вазопротекторними властивостями. Вона пригнічує адгезію та агрегацію тромбоцитів, а також активацію лейкоцитів, що допомагає захистити кровоносні судини від атеросклерозу [26]. Ще одна причина полягає у тому, що 25-(ОН)D 3 може пригнічувати стрес ендоплазматичного ретикулу, зменшувати інфільтрацію макрофагів і повертати відкладення холестерину в макрофагах при ЦД 2-го типу. Дослідження, проведене Емі та ін., оцінювало поглинання холестерину макрофагами в умовах дефіциту та норми 25-(ОН)D 3 і виявило, що активний вітамін D може сповільнювати відкладення холестерину шляхом інгібування експресії CCR2 та міграції макрофагів через стрес ендоплазматичного ретикулу [27]. Окрім того, 25-(ОН)D 3 може пригнічувати гіпертрофію та проліферацію гладком'язових клітин судин (VSMC). VSMC мігрують, проліферують і відкладають сполучну тканину в стінках судин під впливом регуляторних факторів росту, що сприяє розвитку атеросклеротичних бляшок [28]. Недавнє дослідження показало, що додавання вітаміну D може пригнічувати аномальну проліферацію VSMC, спричинену сигнальним шляхом RBP4/JAK2/STAT3, тим самим нівелюючи розвиток діабетичної макроангіопатії [29]. Однак Раджасрі та колеги виявили, що надзвичайно високі рівні вітаміну D можуть збільшити споживання кальцію VSMC та індукувати артеріальну кальцифікацію. Тому вони припускають, що вітамін D може затримати або навіть повернути назад утворення бляшок, але лише у разі його високих або ж низьких концентрацій [30].

Варто зауважити, що поєднання таких патологій, як цукровий діабет (ЦД) та ОАСНК, є одним із найпоширеніших коморбідних станів і діагностується у 72 % пацієнтів по всьому світу. Поширеність ОАСНК явно вища в популяції діабетиків, аніж у людей без діабету, і однозначно суттєво підвищує ризик серцево-судинних і цереброваскулярних подій, таких як інфаркт міокарда та інсульт [31; 32]. Також частота серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань є вищою серед хворих на цукровий діабет і атеросклероз порівняно з популяціями без ЦД [33]. У дослідженні про порушення толерантності до глюкози у 329 пацієнтів з ОАСНК, які проходили ендо-

васкулярну терапію, у 64 % осіб був діагностований явний ЦД. Окрім того, число пацієнтів із нормальною толерантністю до глюкози становило лише 39 %, це ті, хто пройшов пероральний тест на толерантність до глюкози, а решта були класифіковані або як хворі на ЦД, або з порушеннями толерантності до глюкози [34]. Пацієнти з діабетом і ОАСНК мають більший ризик ампутації нижніх кінцівок, аніж ті, хто не має діабету [35]. Оскільки тривалий перебіг ЦД указує на хронічну гіперглікемію, а вона, своєю чергою, сприяє глікації білка та утворенню кінцевих продуктів глікації, а також вільних радикалів кисню, які пошкоджують ендотеліальні клітини судин і сприяють розвитку ОАСНК, то своєчасне його виявлення та лікування має велике значення для запобігання ампутації та смерті пацієнтів із ЦД.

Деякі дослідження показують, що рівень глюкози натще у пацієнтів із захворюванням ОАСНК є нижчим. Однак інші дослідження суперечать цим даним, оскільки рівень глюкози натще не визначається як незалежний предиктор розвитку ОАСНК [36; 37]. Це вказує на неоднозначність ролі глюкози натще у патогенезі захворювання та потребує подальших досліджень.

Гіперурикемія є добре відомим чинником ризику серцево-судинних захворювань [38; 39]. Дійсно, Chuengsamarn та ін. [40] виявили, що підвищення рівня сечової кислоти пов'язане з хронічними мікро/макросудинними ускладненнями при діабеті. Таким чином, моніторинг рівня сечової кислоти має прогностичне значення для хронічних мікро/макросудинних ускладнень у хворих на діабет. Zhang та ін. [41] досліджували 2 174 особи із цукровим діабетом 2-го типу і виявили, що рівень сечової кислоти в сироватці крові є незалежним чинником ризику розвитку ОАСНК у пацієнтів із цукровим діабетом. Також було підтверджено, що рівень сечової кислоти в сироватці крові вищий у хворих на цукровий діабет і ОАСНК та являє собою значний фактор прогнозування даного захворювання. Згідно з опублікованими даними, частота гіпертензії, ІХС та частота церебральних інфарктів були помітно вищими у пацієнтів із цукровим діабетом із ОАСНК, аніж у пацієнтів без нього [42; 43].

Існує певна кореляція між макроангіопатією та мікроангіопатією. Yu та ін. [44] дослідили, що ОАСНК пов'язаний із діабетичною нефропатією у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Уар та колеги [45] продемонстрували, що зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) є незалежним чинником ризику діабетичного ОАСНК незалежно від рівня протеїнурії, причому частота



ОАСНК у групі з аномальною ШКФ явно зростала порівняно з групою з нормальною ШКФ. Також виявлено, що частота ОАСНК зростає за більш значного зниження ШКФ. Логістичний регресійний аналіз показав, що сечова кислота та ШКФ були незалежними чинниками ризику діабетичного ОАСНК. Дисфункція ендотеліальних клітин у пацієнтів із діабетичною нефропатією може пояснювати такі результати. Ендотеліальна дисфункція при діабетичній нефропатії охоплює не лише капіляри нирок, а й судинну систему загалом. Білки плазми можуть проникати крізь пошкоджені ендотеліальні клітини і викликати зміни в судині, сприяючи подальшому розвитку атеросклерозу.

Низка чинників бере участь у розвитку ОАСНК. За останніми даними встановлено роль інфекційних захворювань у розвитку ОАСНК. Дійсно, було припущено, що пародонтальні патогени можуть переміщатися з під'язевої мікробіоти в кровотік, далі прогресуючи до атероматозних бляшок у периферичних артеріях [46]. Наприклад, сальмонела уражає периферичні і вісцеральні артерії, а найчастіше черевну аорту [47]. Численні захворювання, що передаються статевим шляхом, такі як сифіліс і синдром набутого імунodefіциту (СНІД), причетні до судинних захворювань [48; 49]. Однак для оцінки цього питання необхідні додаткові дослідження.

Відомо, що атеросклероз та ХОЗЛ часто зустрічаються в одних хворих, що значно погіршує перебіг і прогноз обох захворювань. Дійсно, системне запалення та окислювальний стрес є частими об'єктами досліджень при ХОЗЛ та атеросклерозі, що підтверджує участь цих механізмів у патогенезі даних патологій [50; 51]. Ці дані підсилюються відомостями про важливу роль частоти загострень ХОЗЛ у прогресуванні атеросклерозу та серцево-судинної коморбідності [52; 53]. Важливо, що ОАСНК досі недооцінюється терапевтами порівняно з коронарним атеросклерозом або атеросклерозом мозкових артерій. Це може бути пов'язано і з недостатньою увагою до проблеми самих пацієнтів, які відносно пізно звертають увагу на клінічні прояви ОАСНК, аж до розвитку клінічно виражених стадій, що далеко зайшли [54]. У цих ситуаціях арсенал терапевтичних засобів може бути недостатнім для допомоги всім хворим, що додатково посилює тяжкість клінічного стану пацієнтів із ХОЗЛ. При цьому доведено, що ХОЗЛ зумовлює зростання ризику розвитку ОАСНК [55; 56]. Це може бути пов'язане з наявністю системного запалення при ХОЗЛ, що погіршується за частих загострень.

Відомо, що ХОЗЛ є захворюванням, що має гетерогенний перебіг, який характеризується відмінностями у частоті та тяжкості загострень, вираженості симптомів та коморбідності [57; 58]. Атеросклероз є найбільш значущим коморбідним захворюванням для ХОЗЛ, що пов'язано зі спільністю деяких ланок патогенезу, таких як системне запалення [59; 60]. Проводилася оцінка клініко-функціональних та імунологічних характеристик ХОЗЛ із частими загостреннями разом з ОАСНК. Визначали функцію зовнішнього дихання, загальноклінічні лабораторні дані, ліпідний спектр і рівні IL-1 $\beta$  та IL-1 $\beta$ . Було встановлено, що пацієнти з ОАСНК та ХОЗЛ характеризувалися більшою вираженістю локального та системного запалень. У них було виявлено вищі рівні маркерів запалення, таких як рівні IL-1 $\beta$  та TNF у конденсаті видихуваного повітря (КВП) та сироватці крові. Ці пацієнти характеризувалися найбільш важким клінічним перебігом, якому відповідали високі значення індексу коморбідності Чарлсона, індексу BODE та тяжкості задишки. Зростання цих даних підтверджує значимість КВП в оцінці маркерів перебігу ОАСНК. КВП є конденсованою вологою з видихуваного повітря, що містить велику кількість розчинених органічних і неорганічних речовин, у тому числі різні імунологічні маркери. IL-1 $\beta$  добре відомий як прозапальний цитокін, який бере участь у механізмах ендотеліальної дисфункції та формування атеросклеротичних бляшок [61]. IL-1 $\beta$  відіграє ключову роль у патогенезі не лише ХОЗЛ, а й судинних захворювань, серед яких і ОАСНК. Підвищений рівень IL-1 $\beta$  є маркером активності запального процесу в судинній стінці, що корелює зі швидкістю прогресування атеросклерозу. TNF є відомим цитокіном вродженої імунної системи, який також тісно пов'язаний із хронічним судинним запаленням. Підвищений рівень TNF у пацієнтів з ОАСНК асоціюється з погіршенням трофіки тканин нижніх кінцівок, ендотеліальною дисфункцією та загальною фізичною слабкістю, що часто супроводжується розвитком кахексії. Саме TNF, який також називають «кахексин», є предиктором несприятливого прогнозу при системному атеросклерозі та порушеннях кровопостачання [62]. Таким чином, ОАСНК є захворюванням із вираженим системним запальним компонентом подібно до ХОЗЛ, а оцінка прозапальних маркерів, зокрема у КВП, може бути використана для прогнозування перебігу хвороби, оцінки ризику ускладнень та стратифікації пацієнтів за ступенем тяжкості. Такий підхід є перспективним у веденні пацієнтів із поєднаною патологією

ХОЗЛ та ОАСНК, де запалення відіграє ключову роль у патогенезі обох захворювань.

**Висновки.** Коморбідність ОАСНК із цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням характеризується вираженими метаболічними, запальними й судинними порушеннями. Зниження ШКФ та підвищений рівень

сечової кислоти є незалежними чинниками ризику розвитку ОАСНК, що вказує на системний характер ендотеліальної дисфункції. Узагальнюючи, поєднання цих патологій потребує комплексного підходу до діагностики, профілактики та лікування, спрямованого на корекцію судинних, метаболічних і респіраторних порушень.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Dardik A., Curci J. A., Tang G. L., Hedin U., Sadaghianloo N., Roy T. L., Dalman R. L. We need more vascular research. *JVS Vasc Sci.* 2023. № 21(4). P. 100132. doi: 10.1016/j.jvssci.2023.100132
2. Lawall H., Huppert P., Espinola-Klein C., Zemmrich C. S., Ruemenapf G. German guideline on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease – a comprehensive update 2016. *Vasa.* 2017. № 46(2). P. 79–86. doi: 10.1024/0301-1526/a000603
3. Berkowitz S. D., Bauersachs R. M., Szarek M., Nehler M. R., Debus E. S., Patel M. R., et al. Prevention of arterial and venous thrombotic events in symptomatic peripheral arterial disease patients after lower extremity revascularization in the VOYAGER PAD trial: Dual anticoagulant/antiplatelet regimen vs antiplatelet therapy alone. *J Thromb Haemost.* 2022. № 20(5). P. 1193–1205. doi: 10.1111/jth.15673
4. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L. E. L., Bjorck M., Brodmann M., Cohnert T., et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018. № 71(2). P. 111. doi: 10.1016/j.rec.2017.12.014
5. Obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower extremities – Medhelsi. *Medhelsi*. URL: <https://medhelsi.com.ua/en/services/obliterating-atherosclerosis-of-the-vessels-of-the-lower-extremities/art98> (date of access: 07.03.2025).
6. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., Bailey C. J., Ceriello A., Delgado V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020. № 41(2). P. 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
7. Schramm K., Rochon P. J. Gender Differences in Peripheral Vascular Disease. *Semin Intervent Radiol.* 2018. № 35(1). P. 9–16. doi: 10.1055/s-0038-1636515
8. Hap K., Biernat K., Konieczny G. J. Patients with Diabetes Complicated by Peripheral Artery Disease: the Current State of Knowledge on Physiotherapy Interventions. *Diabetes Res.* 2021. № 10. P. 5122494. doi: 10.1155/2021/5122494
9. Quax P. H. A., Deindl E. The Intriguing World of Vascular Remodeling, Angiogenesis, and Arteriogenesis. *International journal of molecular sciences.* 2024. № 25(12). P. 6376. <https://doi.org/10.3390/ijms25126376>
10. Parma L., Baganha F., Quax P. H. A., de Vries M. R. Plaque angiogenesis and intraplaque hemorrhage in atherosclerosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2017. № 816. P. 107–115. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.04.028
11. Reinecke H., Unrath M., Freisinger E., Bunzemeier H., Meyborg M., Lüders F., et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *European heart journal.* 2015. № 36(15). P. 932–938. doi:10.1093/eurheartj/ehv006
12. Бабінець Л. С., Білочицька В. В. Клініко-лабораторні та інструментальні особливості гіпертонічної хвороби у поєднанні з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок в амбулаторній практиці. *Здоров'я суспільства.* 2019. Т. 8. № 1. С. 30–35 doi:10.22141/2306-2436.8.1.2019.172616
13. Zhang Z., Tao H., Chen B. Changes of chemokine chemerin expression in perivascular adipose tissue of obese rats with atherosclerosis. *Progress in Modern Biomedicine.* 2021. № 21. P. 401–406.
14. Gabriela A. T., Lorena C., Vasile N., Olimpia P. I., Claudia L. C., Dan T. R., et al. Risk factors of subclinical atherosclerosis in obesity and overweight. *JPM. The Journal of the Pakistan Medical Association.* 2020. № 70(5). P. 840–844. doi: 10.5455/JPM.12075
15. Talavera-Garcia E., Delgado-Lista J., Garcia-Rios A., Delgado-Casado N., Gomez-Luna P., Gomez-Garduño A., et al. Influence of Obesity and Metabolic Disease on Carotid Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease (CordioPrev Study). *PloS one.* 2016. № 11(4). P. e0153096. doi:10.1371/journal.pone.0153096
16. Rosenson R. S., Davidson M. H., Hirsh B. J., Kathiresan S., Gaudet, D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014. № 64(23). P. 2525–2540. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.042
17. Karonova T., Grineva E., Belyaeva O., Bystrova A., Jude E. B., Andreeva A., Kostareva A., Pludowski P. Relationship Between Vitamin D Status and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms With Markers of Metabolic Syndrome Among Adults. *Frontiers in endocrinology.* 2018. № 9. P. 448. doi:10.3389/fendo.2018.00448
18. Ferreira P. P., Cangussu L., Bueloni-Dias F. N., Orsatti C. L., Schmitt E. B., Nahas-Neto J., Nahas E. A. P. Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society.* 2020. № 23(1). P. 24–31. doi:10.1080/13697137.2019.1611761
19. Klein L. W. Pathophysiologic Mechanisms of Tobacco Smoke Producing Atherosclerosis. *Current cardiology reviews.* 2022. № 18(6). P. e110422203389. doi:10.2174/1573403X18666220411113112

20. Yang M., Liu J., Zhou X., Ding H., Xu J., Yang B., et al. Correlation Analysis between Serum Vitamin D Levels and Lower Extremity Macrovascular Complications in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research*. 2019. P. 4251829. doi:10.1155/2019/4251829.
21. Melamed M. L., Muntner P., Michos E. D., Uribarri J., Weber C., Sharma J., Raggi P. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2016. № 28(6). P. 1179–1185. doi:10.1161/ATVBAHA.108.165886
22. Fahrleitner-Pammer A., Obernosterer A., Pilger E., Dobnig H., Dimai H. P., Leb G., Kudlacek S., Obermayer-Pietsch, B.M. Hypovitaminosis D, impaired bone turnover and low bone mass are common in patients with peripheral arterial disease. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2005. № 16(3). P. 319–324. doi:10.1007/s00198-004-1693-3
23. Zhou W., Ye S. D. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and lower extremity arterial disease in type 2 diabetes mellitus patients and the analysis of the intervention of vitamin D. *Journal of diabetes research*. 2015. P. 815949. doi:10.1155/2015/815949
24. Pittas A. G., Dawson-Hughes B., Li T., Van Dam R. M., Willett W. C., Manson J. E., Hu F. B. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes care*. 2006. № 29(3). P. 650–656. doi:10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1961
25. Legarth C., Grimm D., Wehland M., Bauer J., Krüger M. The Impact of Vitamin D in the Treatment of Essential Hypertension. *International journal of molecular sciences*. 2008. № 19(2). P. 455. doi:10.3390/ijms19020455
26. Polidoro L., Properzi G., Marampon F., Gravina G.L., Festuccia C., Di Cesare E., et al. Vitamin D protects human endothelial cells from H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidant injury through the Mek/Erk-Sirt1 axis activation. *Journal of cardiovascular translational research*. 2013. № 6(2). P. 221–231. doi:10.1007/s12265-012-9436-x
27. Riek A. E., Oh J., Bernal-Mizrachi C. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D suppresses macrophage migration and reverses atherogenic cholesterol metabolism in type 2 diabetic patients. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2013. № 136. P. 309–312. doi:10.1016/j.jsbmb.2012.12.019
28. Shankman L. S., Gomez D., Cherepanova O. A., Salmon M., Alencar G. F., Haskins R. M., et al. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis. *Nature medicine*. 2015. № 21(6). P. 628–637. doi:10.1038/nm.3866
29. Zhou W., Wang W., Yuan X.J., Xiao C.C., Xing Y., Ye S.D., Liu Q. The Effects of RBP4 and Vitamin D on the Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells via the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022. P. 3046777. doi:10.1155/2022/3046777
30. Rajasree S., Umashankar P. R., Lal A. V., Sarma P. S., Kartha, C. C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor is upregulated in aortic smooth muscle cells during hypervitaminosis D. *Life sciences*. 2002. № 70(15). P. 1777–1788. doi:10.1016/s0024-3205(02)01473-x
31. Weitz J. I., Byrne J., Clagett G. P., Farkouh M. E., Porter J. M., Sackett D. L., et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996. № 94(11). P. 3026–3049. doi:10.1161/01.cir.94.11.3026
32. Dormandy J. A., Rutherford R. B. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000. № 31(1 Pt 2). P. S1–296.
33. American Diabetes Association Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003. № 26. P. 3333–3341.
34. Takahara M., Kaneto H., Iida O., Gorogawa S., Ikeda M. High prevalence of glucose intolerance in Japanese patients with peripheral arterial disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011. № 91(1). P. e24–e25.
35. Jude E. B., Oyibo S. O., Chalmers N., Boulton, A. J. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001. № 24. P. 1433–1437.
36. Althouse A. D., Abbott J. D., Forker A. D., et al. Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Diabetes Care* 2014;37:1346–52.
37. Xu J., Wang G., Fu D., Su N., Wang L., Gao F., Guo N. High-resolution color Doppler ultrasound examination and related risk factor analysis of lower extremity vasculopathy in type 2 diabetes patients. *Genet Mol Res*. 2015. № 14. P. 3939–3947.
38. Yoo J. H., Park J. E., Hong K. P., Lee S. H., Kim D. K., Lee W. R., Park S. C. Moderate hyperhomocyst(e)inemia is associated with the presence of coronary artery disease and the severity of coronary atherosclerosis in Koreans. *Thromb Res*. 1999. № 94. P. 45–52.
39. Kanbay M., Yilmaz M. I., Sonmez A., Solak Y., Saglam M., Cakir E., et al. Serum uric acid independently predicts cardiovascular events in advanced nephropathy. *Am J Nephrol*. 2012. № 36. P. 324–331.
40. Chuengsamarn S., Rattanamongkolgul S., Jirawatnotai S. Association between serum uric acid level and microalbuminuria to chronic vascular complications in Thai patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014. № 28. P. 124–129.
41. Zhang L., Zhou J., Li Q., Yu H. Y., Li M., Zhang F., Bao Y. Q., Jia W. P. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2010. № 90(10). P. 653–657.
42. Lai Y. J., Hu H. Y., Lin C. H., Lee S. T., Kuo S. C., Chou P. Incidence and risk factors of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes in Taiwan, 2001–2010. *Journal of diabetes*. 2015. № 7(2). P. 260–267. doi:10.1111/1753-0407.12168



43. Balogh O., Péntek M., Gulácsi L., Farkas K., Járari Z., Landi A., Pécsvárady Z., Brodszky V. Magyarországi perifériás verőérbetegek életminőség és betegségteher vizsgálatának eredményei [Quality of life and burden of disease in peripheral arterial disease: a study among Hungarian patients]. *Orvosi hetilap*. 2013. № 154(12). P. 464–470. doi:10.1556/OH.2013.29567
44. Yu J. H., Hwang J. Y., Shin M. S., Jung C. H., Kim E. H., Lee S. A., et al. The prevalence of peripheral arterial disease in Korean patients with type 2 diabetes mellitus attending a university hospital. *Diabetes Metab J*. 2011. № 35. P. 543–550.
45. Yap Y. S., Chuang H. Y., Chien C. M., Tai Y. K. et al. Relationship between peripheral artery disease and combined albuminuria and low estimated glomerular filtration rate among elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2014. № 11. P.41–47.
46. Figuero E., Lindahl C., Marin M.J., Renvert, S., Herrera, D., Ohlsson, O., et al. Quantification of periodontal pathogens in vascular, blood, and subgingival samples from patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysms. *J. Periodontol*. 2014. № 85. P. 1182–1193.
47. Cohen J. I., Bartlett J. A., Corey G. R. Extra-intestinal manifestations of salmonella infections. *Medicine (Baltimore)*. 1987. № 66. P. 349–388.
48. Pavithran K. Syphilitic peripheral vascular disease: a case report. *Indian J Sex Transm Dis*. 1989. № 10. P. 79–81.
49. Chetty R., Batitang S., Nair R. Large artery vasculopathy in HIV-positive patients: another vasculitic enigma. *Hum Pathol*. 2000. № 31. P. 374–379.
50. Brassington K., Selemidis S., Bozinovski S., Vlahos R. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics. *Clin Sci (Lond)*. 2022. Vol. 31. № 136(6). P. 405–423. doi:10.1042/CS20210835
51. Kotlyarov S. Analysis of differentially expressed genes and signaling pathways involved in atherosclerosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Biomol Concepts*. 2022. Vol. 21. № 13(1). P. 34–54. doi:10.1515/bmc-2022-0001
52. Søyseth V., Kononova N., Neukamm A., Holmedahl N. H., Hagve T. A., Omland T. et al. Systemic inflammation induced by exacerbation of COPD or pneumonia in patients with COPD induces cardiac troponin elevation. *BMJ Open Respir Res*. 2021. № 8(1). P. e000997. doi:10.1136/bmjresp-2021-000997
53. Thomsen M., Ingebrigtsen T. S., Marott J. L., Dahl M., Lange P., Vestbo J., et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013. Vol. 12. № 309(22). P. 2353–2361. doi:10.1001/jama.2013.5732
54. Pecci R., De La Fuente Aguado J, Sanchez Conde P., Corbacho Abelaira, M. Peripheral arterial disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Angiol*. 2012. № 31(5). P. 444–453.
55. Terzikhan N., Lahousse L., Verhamme K. M. C., Franco O. H., Ikram A. M., Stricker B. et al. COPD is associated with an increased risk of peripheral artery disease and mortality. *ERJ Open Res*. 2018. Vol. 21/ № 4(4). P. 00086–02018. doi:10.1183/23120541.00086-2018
56. Liao K. M., Kuo L. T., Lu H. Y. Increased risk of peripheral arterial occlusive diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study in Taiwan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019. Vol. 4. № 14. P. 1455–1464. doi:10.2147/COPD.S202029
57. Barrecheguren M., Miravittles M. COPD heterogeneity: implications for management. *Multidiscip Respir Med*. 2016. Vol. 17. № 11. P. 14. doi:10.1186/s40248-016-0053-4
58. Papaporfiriou A., Bartzioakas K., Gompelmann D., Idzko M., Fouka E., Zaneli S., et al. Cardiovascular Diseases in COPD: From Diagnosis and Prevalence to Therapy. *Life (Basel)*. 2023. Vol. 31. № 13(6). P. 1299. doi: 10.3390/life13061299
59. Kotlyarov S. Analysis of differentially expressed genes and signaling pathways involved in atherosclerosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Biomol Concepts*. 2022. Vol. 21. № 13(1). P. 34–54.
60. Tsutsumi T., Nakano D., Kawaguchi M., Hashida R., Yoshinaga S., Takahashi H. et al. MAFLD associated with COPD via systemic inflammation independent of aging and smoking in men. *Diabetol Metab Syndr*. 2022. Vol. 16. № 14(1). P. 115. doi:10.1186/s13098-022-00887-w
61. Ghelli F., Panizzolo M., Garzaro G., Squillacioti G., Bellisario V., Colombi N. et al. Inflammatory Biomarkers in Exhaled Breath Condensate: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Vol. 29. № 23(17). P. 9820. doi:10.3390/ijms23179820
62. Tousoulis D., Oikonomou E., Economou E.K., Crea F., Kaski J.C. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 2016 Vol. 7. № 37(22). P. 1723–1732. doi:10.1093/eurheartj/ehv759

## REFERENCES

1. Dardik, A., Curci, J. A., Tang, G. L., Hedin, U., Sadaghianloo, N., Roy, T. L., & Dalman, R. L. (2023). We need more vascular research. *JVS-vascular science*, 4, 100132. <https://doi.org/10.1016/j.jvssci.2023.100132>
2. Lawall, H., Huppert, P., Espinola-Klein, C., Zemmrich, C.S., & Ruemenapf, G. (2017). German guideline on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease – a comprehensive update 2016. *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*, 46(2), 79–86. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000603>
3. Berkowitz, S. D., Bauersachs, R. M., Szarek, M., Nehler, M. R., Debus, E. S., Patel, M. R., Anand, S. S., Capell, W. H., Hess, C. N., Hsia, J., Leeper, N. J., Brasil, D., Mátyás, L., Diaz, R., Brodmann, M., Muehlhofer, E., Haskell, L. P., & Bonaca, M. P. (2022). Prevention of arterial and venous thrombotic events in symptomatic peripheral arterial disease patients after lower extremity revascularization in the VOYAGER PAD trial: Dual anticoagulant/antiplatelet regimen vs antiplatelet therapy alone. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 20(5), 1193–1205. <https://doi.org/10.1111/jth.15673>
4. Aboyans, V., Ricco, J. B., Bartelink, M. E. L., Bjorck, M., Brodmann, M., Cohnert, T., Collet, J.P., Czerny, M., De Carlo, M., Debusa, S., Espinola-Klein, C., Kahan, T., Kownator, S., Mazzolai, L., Naylor, A. R., Roffi, M., Rotherb, J., Sprynger, M., Tendera, M., Tepe, G., ... Desormais, I. (2018). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of



Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Revista espanola de cardiologia (English ed.)*, 71(2), 111. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.12.014>

5. *Obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower extremities – Medhelsi*. (d. l.) Medhelsi. <https://medhelsi.com.ua/en/services/obliterating-atherosclerosis-of-the-vessels-of-the-lower-extremities/art98>

6. Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., Federici, M., Filippatos, G., Grobbee, D. E., Hansen, T. B., Huikuri, H. V., Johansson, I., Jüni, P., Lettino, M., Marx, N., Mellbin, L. G., Östgren, C. J., Rocca, B., Roffi, M., Sattar, N., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European heart journal*, 41(2), 255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

7. Schramm, K., & Rochon, P. J. (2018). Gender Differences in Peripheral Vascular Disease. *Seminars in interventional radiology*, 35(1), 9–16. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636515>

8. Hap, K., Biernat, K., & Konieczny, G. (2021). Patients with Diabetes Complicated by Peripheral Artery Disease: the Current State of Knowledge on Physiotherapy Interventions. *Journal of diabetes research*, 2021, 5122494. <https://doi.org/10.1155/2021/5122494>

9. Quax, P. H. A., & Deindl, E. (2024). The Intriguing World of Vascular Remodeling, Angiogenesis, and Arteriogenesis. *International journal of molecular sciences*, 25(12), 6376. <https://doi.org/10.3390/ijms25126376>

10. Parma, L., Baganha, F., Quax, P. H. A., & de Vries, M. R. (2017). Plaque angiogenesis and intraplaque hemorrhage in atherosclerosis. *European journal of pharmacology*, 816, 107–115. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.04.028>

11. Reinecke, H., Unrath, M., Freisinger, E., Bunzemeier, H., Meyborg, M., Lüders, F., Gebauer, K., Roeder, N., Berger, K., & Malyar, N. M. (2015). Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *European heart journal*, 36(15), 932–938. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv006>

12. Babinets, L. S., Bilochytska, V. V. (2019). Kliniko-laboratorni ta instrumentalni osoblyvosti hipertoničnoi khvoroby u poiednanni z obliteruiuchym aterosklerozom nyzhnikh kintsivok v ambulatornii praktytsi [Clinical, laboratory and instrumental features of hypertension in combination with obliterating atherosclerosis of the lower extremities in outpatient practice]. *Zdorov'ia suspilstva – Public health*, 8(1), 30–35F.

13. Z. Zhang, Tao, H. B. (2021). Chen Changes of chemokine chemerin expression in perivascular adipose tissue of obese rats with atherosclerosis. *Progress in Modern Biomedicine*, 21, 401–406.

14. Gabriela, A. T., Lorena, C., Vasile, N., Olimpia, P. I., Claudia, L. C., Dan, T.R., Para, I., Popovici, I., & Cheregi, C. (2020). Risk factors of subclinical atherosclerosis in obesity and overweight. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 70(5), 840–844. <https://doi.org/10.5455/JPMA.12075>

15. Talavera-Garcia, E., Delgado-Lista, J., Garcia-Rios, A., Delgado-Casado, N., Gomez-Luna, P., Gomez-Garduño, A., Gomez-Delgado, F., Alcalá-Díaz, J. F., Yubero-Serrano, E., Marin, C., Perez-Caballero, A. I., Fuentes-Jimenez, F. J., Camargo, A., Rodriguez-Cantalejo, F., Tinahones, F. J., Ordovas, J. M., Perez-Jimenez, F., Perez-Martinez, P., & Lopez-Miranda, J. (2016). Influence of Obesity and Metabolic Disease on Carotid Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease (CordioPrev Study). *PloS one*, 11(4), e0153096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153096>

16. Rosenson, R. S., Davidson, M. H., Hirsh, B. J., Kathiresan, S., & Gaudet, D. (2014). Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(23), 2525–2540. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.042>

17. Karonova, T., Grineva, E., Belyaeva, O., Bystrova, A., Jude, E.B., Andreeva, A., Kostareva, A., & Pludowski, P. (2018). Relationship Between Vitamin D Status and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms With Markers of Metabolic Syndrome Among Adults. *Frontiers in endocrinology*, 9, 448. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00448>

18. Ferreira, P. P., Cangussu, L., Bueloni-Dias, F. N., Orsatti, C. L., Schmitt, E. B., Nahas-Neto, J., & Nahas, E. A. P. (2020). Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 23(1), 24–31. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1611761>

19. Klein L. W. (2022). Pathophysiologic Mechanisms of Tobacco Smoke Producing Atherosclerosis. *Current cardiology reviews*, 18(6), e110422203389. <https://doi.org/10.2174/1573403X18666220411113112>

20. Yang, M., Liu, J., Zhou, X., Ding, H., Xu, J., Yang, B., Sun, B., Xiao, D., Yu, J., & Gong, Q. (2019). Correlation Analysis between Serum Vitamin D Levels and Lower Extremity Macrovascular Complications in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research*, 2019, 4251829. <https://doi.org/10.1155/2019/4251829>

21. Melamed, M. L., Muntner, P., Michos, E. D., Uribarri, J., Weber, C., Sharma, J., & Raggi, P. (2008). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28(6), 1179–1185. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.165886>

22. Fahrleitner-Pammer, A., Obernosterer, A., Pilger, E., Dobnig, H., Dimai, H. P., Leb, G., Kudlacek, S., & Obermayer-Pietsch, B. M. (2005). Hypovitaminosis D, impaired bone turnover and low bone mass are common in patients with peripheral arterial disease. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 16(3), 319–324. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1693-3>

23. Zhou, W., & Ye, S. D. (2015). Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and lower extremity arterial disease in type 2 diabetes mellitus patients and the analysis of the intervention of vitamin D. *Journal of diabetes research*, 2015, 815949. <https://doi.org/10.1155/2015/815949>

24. Pittas, A. G., Dawson-Hughes, B., Li, T., Van Dam, R. M., Willett, W. C., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2006). Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes care*, 29(3), 650–656. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1961>

25. Legarth, C., Grimm, D., Wehland, M., Bauer, J., & Krüger, M. (2018). The Impact of Vitamin D in the Treatment of Essential Hypertension. *International journal of molecular sciences*, 19(2), 455. <https://doi.org/10.3390/ijms19020455>
26. Polidoro, L., Properzi, G., Marampon, F., Gravina, G. L., Festuccia, C., Di Cesare, E., Scarsella, L., Ciccarelli, C., Zani, B. M., & Ferri, C. (2013). Vitamin D protects human endothelial cells from H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidant injury through the Mek/Erk-Sirt1 axis activation. *Journal of cardiovascular translational research*, 6(2), 221–231. <https://doi.org/10.1007/s12265-012-9436-x>
27. Riek, A. E., Oh, J., & Bernal-Mizrachi, C. (2013). 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D suppresses macrophage migration and reverses atherogenic cholesterol metabolism in type 2 diabetic patients. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 136, 309–312. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.12.019>
28. Shankman, L. S., Gomez, D., Cherepanova, O. A., Salmon, M., Alencar, G. F., Haskins, R. M., Swiatlowska, P., Newman, A. A., Greene, E. S., Straub, A. C., Isakson, B., Randolph, G. J., & Owens, G. K. (2015). KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis. *Nature medicine*, 21(6), 628–637. <https://doi.org/10.1038/nm.3866>
29. Zhou, W., Wang, W., Yuan, X. J., Xiao, C. C., Xing, Y., Ye, S. D., & Liu, Q. (2022). The Effects of RBP4 and Vitamin D on the Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells via the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, 3046777. <https://doi.org/10.1155/2022/3046777>
30. Rajasree, S., Umashankar, P. R., Lal, A. V., Sarma, P. S., & Kartha, C. C. (2002). 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor is upregulated in aortic smooth muscle cells during hypervitaminosis D. *Life sciences*, 70(15), 1777–1788. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01473-x](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01473-x)
31. Weitz, J. I., Byrne, J., Clagett, G. P., Farkouh, M. E., Porter, J. M., Sackett, D. L., Strandness, D. E., Jr, & Taylor, L. M. (1996). Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*, 94(11), 3026–3049. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.11.3026>
32. Dormandy, J. A., & Rutherford, R. B. (2000). Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Journal of vascular surgery*, 31(1 Pt 2), S1–S296.
33. American Diabetes Association (2003). Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes care*, 26(12), 3333–3341. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.12.3333>
34. Takahara, M., Kaneto, H., Iida, O., Gorogawa, S., & Ikeda, M. (2011). High prevalence of glucose intolerance in Japanese patients with peripheral arterial disease. *Diabetes research and clinical practice*, 91(1), e24–e25. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.08.017>
35. Jude, E. B., Oyibo, S. O., Chalmers, N., & Boulton, A. J. (2001). Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes care*, 24(8), 1433–1437. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1433>
36. Althouse, A. D., Abbott, J. D., Forker, A. D., Bertolet, M., Barinas-Mitchell, E., Thurston, R. C., Mulukutla, S., Aboyans, V., Brooks, M. M., & BARI 2D Study Group (2014). Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Diabetes care*, 37(5), 1346–1352. <https://doi.org/10.2337/dc13-2303>
37. Xu, J., Wang, G., Fu, D., Su, N., Wang, L., Gao, F., & Guo, N. (2015). High-resolution color doppler ultrasound examination and related risk factor analysis of lower extremity vasculopathy in type 2 diabetes patients. *Genetics and molecular research : GMR*, 14(2), 3939–3947. <https://doi.org/10.4238/2015.April.27.8>
38. Yoo, J. H., Park, J. E., Hong, K. P., Lee, S. H., Kim, D. K., Lee, W. R., & Park, S. C. (1999). Moderate hyperhomocyst(e) inemia is associated with the presence of coronary artery disease and the severity of coronary atherosclerosis in Koreans. *Thrombosis research*, 94(1), 45–52. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(98\)00197-2](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(98)00197-2)
39. Kanbay, M., Yilmaz, M. I., Sonmez, A., Solak, Y., Saglam, M., Cakir, E., Unal, H. U., Arslan, E., Verim, S., Madero, M., Caglar, K., Oguz, Y., McFann, K., & Johnson, R. J. (2012). Serum uric acid independently predicts cardiovascular events in advanced nephropathy. *American journal of nephrology*, 36(4), 324–331. <https://doi.org/10.1159/000342390>
40. Chuengsamarn, S., Rattanamongkolgul, S., & Jirawatnotai, S. (2014). Association between serum uric acid level and microalbuminuria to chronic vascular complications in Thai patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*, 28(2), 124–129. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.12.002>
41. Zhang, L., Zhou, J., Li, Q., Yu, H. Y., Li, M., Zhang, F., Bao, Y. Q., & Jia, W. P. (2010). *Zhonghua yi xue za zhi*, 90(10), 653–657.
42. Lai, Y. J., Hu, H. Y., Lin, C. H., Lee, S. T., Kuo, S. C., & Chou, P. (2015). Incidence and risk factors of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes in Taiwan, 2001–2010. *Journal of diabetes*, 7(2), 260–267. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12168>
43. Balogh, O., Péntek, M., Gulácsi, L., Farkas, K., Járαι, Z., Landi, A., Pécsvárady, Z., & Brodsky, V. (2013). Magyarországi perifériás verőér betegek életminőség és betegségteher vizsgálatának eredményei [Quality of life and burden of disease in peripheral arterial disease: a study among Hungarian patients]. *Orvosi hetilap*, 154(12), 464–470. <https://doi.org/10.1556/0H.2013.29567>
44. Yu, J. H., Hwang, J. Y., Shin, M. S., Jung, C. H., Kim, E. H., Lee, S. A., Koh, E. H., Lee, W. J., Kim, M. S., Park, J. Y., & Lee, K. U. (2011). The prevalence of peripheral arterial disease in Korean patients with type 2 diabetes mellitus attending a university hospital. *Diabetes & metabolism journal*, 35(5), 543–550. <https://doi.org/10.4093/dmj.2011.35.5.543>
45. Yap, Y. S., Chuang, H. Y., Chien, C. M., & Tai, Y. K. (2014). Relationship between peripheral artery disease and combined albuminuria and low estimated glomerular filtration rate among elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & vascular disease research*, 11(1), 41–47. <https://doi.org/10.1177/1479164113510924>

46. Figuero, E., Lindahl, C., Marín, M. J., Renvert, S., Herrera, D., Ohlsson, O., Wetterling, T., & Sanz, M. (2014). Quantification of periodontal pathogens in vascular, blood, and subgingival samples from patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysms *Journal of periodontology*, 85(9), 1182–1193. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.130604>
47. Cohen, J. I., Bartlett, J. A., & Corey, G. R. (1987). Extra-intestinal manifestations of salmonella infections. *Medicine*, 66(5), 349–388. <https://doi.org/10.1097/00005792-198709000-00003>
48. Pavithran K. (1989). Syphilitic peripheral vascular disease: a case report. *Indian journal of sexually transmitted diseases*, 10(2), 79–81.
49. Chetty, R., Batitang, S., & Nair, R. (2000). Large artery vasculopathy in HIV-positive patients: another vasculitic enigma. *Human pathology*, 31(3), 374–379. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(00\)80253-1](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(00)80253-1)
50. Brassington, K., Selemidis, S., Bozinovski, S., & Vlahos, R. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics. *Clinical science (London, England : 1979)*, 136(6), 405–423. <https://doi.org/10.1042/CS20210835>
51. Kotlyarov S. (2022). Analysis of differentially expressed genes and signaling pathways involved in atherosclerosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Biomolecular concepts*, 13(1), 34–54. <https://doi.org/10.1515/bmc-2022-0001>
52. Soyseth, V., Kononova, N., Neukamm, A., Holmedahl, N. H., Hagve, T. A., Omland, T., & Einvik, G. (2021). Systemic inflammation induced by exacerbation of COPD or pneumonia in patients with COPD induces cardiac troponin elevation. *BMJ open respiratory research*, 8(1), e000997. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-000997>
53. Thomsen, M., Ingebrigtsen, T. S., Marott, J. L., Dahl, M., Lange, P., Vestbo, J., & Nordestgaard, B. G. (2013). Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*, 309(22), 2353–2361. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.5732>
54. Pecci, R., De La Fuente Aguado, J., Sanjurjo Rivo, A.B., Sanchez Conde, P., & Corbacho Abelaira, M. (2012). Peripheral arterial disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*, 31(5), 444–453
55. Terzikhan, N., Lahousse, L., Verhamme, K. M. C., Franco, O. H., Ikram, A. M., Stricker, B. H., & Brusselle, G. G. (2018). COPD is associated with an increased risk of peripheral artery disease and mortality. *ERJ open research*, 4(4), 00086–2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00086-2018>
56. Liao, K. M., Kuo, L. T., & Lu, H. Y. (2019). Increased risk of peripheral arterial occlusive diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study in Taiwan. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 14, 1455–1464. <https://doi.org/10.2147/COPD.S202029>
57. Barrecheguren, M., & Miravittles, M. (2016). COPD heterogeneity: implications for management. *Multidisciplinary respiratory medicine*, 11, 14. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0053-4>
58. Papaporfiriou, A., Bartziokas, K., Gompelmann, D., Idzko, M., Fouka, E., Zaneli, S., Bakakos, P., Loukides, S., & Papaioannou, A. I. (2023). Cardiovascular Diseases in COPD: From Diagnosis and Prevalence to Therapy. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(6), 1299. <https://doi.org/10.3390/life13061299>
59. Kotlyarov S. (2022). Analysis of differentially expressed genes and signaling pathways involved in atherosclerosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Biomolecular concepts*, 13(1), 34–54. <https://doi.org/10.1515/bmc-2022-0001>
60. Tsutsumi, T., Nakano, D., Kawaguchi, M., Hashida, R., Yoshinaga, S., Takahashi, H., Anzai, K., & Kawaguchi, T. (2022). MAFLD associated with COPD via systemic inflammation independent of aging and smoking in men. *Diabetology & metabolic syndrome*, 14(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00887-w>
61. Ghelli, F., Panizzolo, M., Garzaro, G., Squillacioti, G., Bellisario, V., Colombi, N., Bergamaschi, E., Guseva Canu, I., & Bono, R. (2022). Inflammatory Biomarkers in Exhaled Breath Condensate: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 23(17), 9820. <https://doi.org/10.3390/ijms23179820>
62. Tousoulis, D., Oikonomou, E., Economou, E.K., Crea, F., & Kaski, J.C. (2016). Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *European heart journal*, 37(22), 1723–1732. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv759>